



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Estadificación Ecográfica Axilar en Cáncer de Mama:  
Capacidad Predictiva para Carga Metastásica Axilar  
de las Variables Ecográficas Ganglionares y  
su Utilidad Clínica**

**D<sup>a</sup>. María Martínez Gálvez**

**2017**



## AGRADECIMIENTOS.-

En primer lugar quiero dar las gracias al Dr. José Aguilar Jiménez, compañero de Unidad y director de esta tesis, con el que comencé esta andadura por el apasionante mundo de la patología mamaria allá por el año 2000. Con su rigurosidad y perfeccionismo, generosidad, vasto conocimiento y, sobre todo, gran sensibilidad se convirtió desde el principio en un referente y en fuente de motivación y superación constante para mí. Gracias por confiar incondicionalmente en mi capacidad y gracias, sobre todo, por aceptar la dirección de esta tesis que, de alguna forma, culmina una gran parte de todo nuestro proyecto en común.

Gracias al Dr. Francisco Ayala de la Peña, compañero de carrera, de unidad y Director de esta tesis doctoral. Trabajador incansable desde la universidad y oncólogo de reconocido prestigio, con su amplia experiencia, conocimiento y orientación ha contribuido sin duda a dotar de rigurosidad y actitud crítica este proyecto. Gracias por tu disponibilidad y dedicación, es un privilegio tenerte como “compañero”.

Gracias especialmente al Dr. José Ignacio Gil Izquierdo, compañero infatigable de área. Sin su inestimable ayuda, su buen hacer y profesionalidad no habría sido posible conseguir los resultados que aquí se presentan.

A todos mis compañeros de la Unidad de Mama del Hospital Morales Meseguer, por hacer real el trabajo multidisciplinar desde el respeto, el apoyo y el crecimiento mutuo. Los valiosos resultados obtenidos son fruto del trabajo de todos y cada uno de ellos.

Quiero agradecer de una forma muy especial la valiosa y desinteresada colaboración del Dr. Andrés Carrillo Alcaraz en el tratamiento estadístico de los datos: su inestimable colaboración y paciencia infinita han permitido que este trabajo llegue a buen puerto, sin desfallecer, incluso en los momentos de mayor desconcierto.

Gracias a todos los que, de alguna forma, a lo largo de este período de preparación, trabajo y horas de estudio, habéis estado ahí animándome, soportando con paciencia mis momentos de desánimo y confiando en que este proyecto vería finalmente la luz.

Y por último, por ser lo más importante y por constituir los cimientos de todo lo que represento y soy, mi mayor agradecimiento es para mi familia. TODOS y cada uno de ellos saben muy bien por qué. GRACIAS POR TODO, nada de lo que soy sería posible sin vosotros.

***“Renuncio y maldigo a cualquier experiencia positiva nacida de tu sufrimiento”***

*(Andrés Aberasturi, escritor y periodista, padre de un hijo con parálisis cerebral).*

***Por y para ellas: esta tesis doctoral está dedicada a todas y cada una de mis pacientes, porque todo este conocimiento surge de su sufrimiento y de su generosidad al poner en nuestras manos su enfermedad, y porque sin ellas nada de esto tendría sentido. Sólo si todo este esfuerzo y conocimiento sirven para mitigar su sufrimiento entonces, y sólo entonces, podrá ser considerado “en positivo”.***





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

# ÍNDICE



<b>RESUMEN.-</b> .....	<b>15</b>
<b>ABSTRACT.-</b> .....	<b>17</b>
<b>1.- INTRODUCCIÓN.-</b> .....	<b>21</b>
1.1.- <i>EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA</i> .....	21
1.2.- <i>FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA.-</i> .....	23
1.2.1.- <i>FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS.-</i> .....	23
1.2.2.- <i>FACTORES PREDICTIVOS MOLECULARES</i> .....	29
1.3.- <i>EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL MANEJO AXILAR EN LAS PACIENTES CON CM.-</i> .....	34
1.3.1.- <i>LINFADENECTOMÍA AXILAR.-</i> .....	34
1.3.2.- <i>BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA.-</i> .....	37
1.3.3.- <i>OSNA.-</i> .....	44
1.4.- <i>MANEJO AXILAR EN EL CONTEXTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.</i> .....	56
1.5.- <i>LA RADIOTERAPIA EN EL CONTEXTO DE LA CIRUGÍA AXILAR MÍNIMAMENTE INVASIVA.-</i> .....	61
1.6.- <i>ANATOMÍA DE LA AXILA.-</i> .....	63
1.6.1.- <i>PAREDES AXILARES.-</i> .....	63
1.6.2.- <i>ANATOMÍA DEL GANGLIO.-</i> .....	65
1.6.3.- <i>GRUPOS GANGLIONARES AXILARES.-</i> .....	66
1.7.- <i>PAPEL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.</i> .....	68
1.7.1.- <i>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS GANGLIOS METASTÁSICOS.-</i> .....	69
1.7.2.- <i>NIVELES ECOGRÁFICOS DE BERG.-</i> .....	75
1.7.3.- <i>PAAF Ó BAG GANGLIONAR EN CM.-</i> .....	76
1.8.- <i>NUEVAS EVIDENCIAS Y CUESTIONES EN EL MANEJO AXILAR EN CM.-</i> .....	77
<b>2.-HIPÓTESIS.</b> .....	<b>83</b>
<b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS.-</b> .....	<b>87</b>
3.1.- <i>DISEÑO DEL ESTUDIO.-</i> .....	87
3.2.- <i>METODOLOGIA.-</i> .....	88
3.3.- <i>ESTADIO N PREQUIRÚRGICO TRAS ECOGRAFÍA AXILAR.-</i> .....	94
3.4.- <i>MANEJO AXILAR EN CM.- CONDUCTA QUIRÚRGICA.-</i> .....	96
3.5.- <i>ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.-</i> .....	97
3.6.- <i>SUBTIPOS SUBROGADOS DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA.-</i> .....	101
3.7.- <i>GRADO HISTOLÓGICO.-</i> .....	101
3.8.- <i>TRATAMIENTO ADYUVANTE</i> .....	102
3.9.- <i>TRATAMIENTO NEOADYUVANTE</i> .....	102

3.10.- EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LA RESPUESTA TRAS QN.-.....	103
3.11.-EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA RESPUESTA TRAS QM.-.....	105
3.12.-VARIABLES A ESTUDIO.- .....	106
3.13.-ESTUDIO ESTADÍSTICO DE DATOS.-.....	109
<b>4.- RESULTADOS.- .....</b>	<b>113</b>
4.1.- POBLACIONES.- SELECCIÓN.-.....	113
4.2.- PREVALENCIA Y DETECCIÓN DE METÁSTASIS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.-.....	113
4.3.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA POBLACIÓN GENERAL. ....	115
4.3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES .....	115
4.3.2.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN GENERAL.- ..	116
4.4.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PRIMARIO (n=405) .....	117
4.4.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES (TQP)-.....	117
4.4.2.- VARIABLES ECOGRÁFICAS (TQP).....	118
4.5.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (n=135). ....	119
4.5.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES (QN) .....	119
4.5.2.- VARIABLES ECOGRÁFICAS ( QN).- .....	120
4.6.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ENTRE AMBAS POBLACIONES, TQP Y QN.-.....	121
4.6.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES.- .....	121
4.6.2.- ESTUDIO COMPARATIVO DE AMBAS POBLACIONES, TQP Y QN DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS.- .....	122
4.7.- ESTADIFICACIÓN CLÍNICA GANGLIONAR EN LA POBLACIÓN CON TQP-.....	123
4.8.- ESTADIFICACIÓN CLÍNICA GANGLIONAR EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.- .....	124
4.9.- LINFADENECTOMÍAS REALIZADAS .....	125
4.9.1.- NÚMERO DE GANGLIOS AFECTOS TRAS LA LINFADENECTOMÍA EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP. ....	126
4.9.2.-RESPUESTA GANGLIONAR EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QN TRAS EL TRATAMIENTO.-.....	128
4.10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES A ESTUDIO EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP.-.....	129
4.11.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP.- .....	131
4.12.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES EN LA PREDICCIÓN DE CARGA METASTÁSICA GANGLIONAR.- POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP.-.....	134
4.13.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP (n = 405) .....	139

4.14.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE .....	142
4.14.1.- ESTUDIO UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES PREQUIMIOTERAPIA PARA LA PREDICCIÓN DE AUSENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONAR POST QUIMIOTERAPIA (ypN0) .....	142
4.14.2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PARA RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS GANGLIONARES.- .....	144
4.15.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PARA RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR DE LAS VARIABLES POSTQUIMIOTERAPIA.- .....	148
4.16.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL GRUPO DE PACIENTES CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE PARA LA PREDICCIÓN DE RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR. ....	151
<b>5.- DISCUSIÓN.- .....</b>	<b>159</b>
5.1.- EVOLUCIÓN HACIA UNA CIRUGÍA AXILAR MÍNIMAMENTE INVASIVA EN CÁNCER DE MAMA.- NUEVOS RETOS PARA LA ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA AXILAR.- .....	159
5.2.- PAPEL ACTUAL DE LA ECOGRAFÍA AXILAR EN CM EN LA ESTADIFICACIÓN Y DEFINICIÓN DE POBLACIONES CLÍNICAS CON RELEVANCIA TERAPÉUTICA.- .....	164
5.3.- INTEGRACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA GANGLIONAR EN CÁNCER DE MAMA EN EL MOMENTO ACTUAL.- CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS PARA CARGA METASTÁSICA AXILAR.- .....	169
5.3.1.- Capacidad predictiva de las variables ecográficas para carga metastásica ganglionar.- .....	171
5.4.- CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE CARGA METASTÁSICA TRAS ECO-PAAF+ EN PACIENTES CON CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ENSAYO ACOSOG Z0011.- .....	181
5.5.- INFLUENCIA DEL RESTO DE VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES EN LA PREDICCIÓN DE CARGA METASTÁSICA DE LA SERIE QUIRÚRGICA.- .....	185
5.6.-DESARROLLO DE ALGORITMOS DE ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA AXILAR Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA AXILA.- .....	190
5.7.- IMPACTO DE LA ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA AXILAR EN PACIENTES CON CM E INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.- .....	<b>194</b>
5.7.1.- IMPACTO DE LA ECO-PAAF PREQUIMIOTERAPIA.- .....	196
5.7.2.- IMPACTO DE LA ECO-PAAF POSTQUIMIOTERAPIA.- .....	199
5.8.- INFLUENCIA DEL RESTO DE VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES EN LA RESPUESTA GANGLIONAR.- .....	202
<b>6.- CONCLUSIONES.- .....</b>	<b>209</b>
<b>7.-BIBLIOGRAFÍA.- .....</b>	<b>213</b>

<b>8.- ANEXOS.-.....</b>	<b>231</b>
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS.-.....</b>	<b>239</b>
<b>10.- ABREVIATURAS.-.....</b>	<b>245</b>
<b>11.-ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.- .....</b>	<b>249</b>



UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

# RESUMEN



## **RESUMEN.-**

### **TITULO.-**

## **ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA AXILAR EN CÁNCER DE MAMA: CAPACIDAD PREDICTIVA PARA CARGA METASTÁSICA AXILAR DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS GANGLIONARES**

### **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO.-**

La publicación de nuevas evidencias sobre la omisión de la linfadenectomía (LA) en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama (CM), con el objetivo de reducir la morbilidad ligada a esta técnica quirúrgica, en grupos seleccionados de pacientes ha abierto un nuevo debate sobre la utilidad de la estadificación ecográfica preoperatoria de la axila, no siendo tan determinante la detección de metástasis como la cuantificación de carga metastásica en la toma de decisiones. Se plantea, por tanto, la vigencia de la estadificación ganglionar mediante ecografía en CM, siendo ahora el objetivo valorar si la información que proporciona dicha técnica permite predecir el grado de afectación metastásica o carga axilar, orientando el manejo clínico óptimo de estas pacientes en función de los protocolos actuales.

### **MATERIAL Y MÉTODO.-**

**Diseño del estudio:** estudio analítico retrospectivo. **Criterio de inclusión:** pacientes consecutivas diagnosticadas e intervenidas por cáncer de mama infiltrante en la Unidad de Mama del Hospital Morales Meseguer entre Junio 2011 y noviembre 2014. **Criterios de exclusión:** estudio de imagen de estadificación ganglionar o cirugía axilar realizada fuera de nuestro hospital, pacientes sin LA y pacientes metastásicas al inicio. Se incluyeron 540 CM correspondientes a 528 pacientes, tanto con indicación de tratamiento quirúrgico primario (TQP) (n=405) como de quimioterapia neoadyuvante (QN) (n=135). **Método:** En todos los casos se realizó estadificación ecográfica ganglionar regional, incluyendo los tres niveles de Berg de la axila ipsilateral al tumor, hueco supraclavicular y axila contralateral. Se utilizó el ecógrafo IU22 del sistema (Philips Healthcare International) y sonda lineal de 12-15Mhz. El estudio axilar se realizó en todos los casos por los mismos dos radiólogos. Variables a estudio: edad, clínica, tamaño tumoral, estadio clínico ganglionar, tipo de cirugía, invasión linfovascular, tipo y grado histológico, perfil molecular, multifocalidad, morfología ecográfica ganglionar, número de ganglios de sospecha y localización anatómica según niveles de Berg.

La morfología de sospecha ganglionar se clasificó según criterios descritos por Amonkar: engrosamiento cortical uniforme a partir de 3mm (UN3), engrosamiento focal con desplazamiento de hilio graso (UN4) y la sustitución completa de hilio graso (UN5). Se realizó PAAF ecoguiada (excepcionalmente BAG) ante ganglio de sospecha con control inmediato de muestra por anatomopatólogo. Se correlacionaron todas las variables con el número de ganglios metastáticos tras la LA en los casos N+ en el grupo con indicación de TQP: baja carga tumoral (dos o menos ganglios positivos) y alta carga (más de 2). Se realizó análisis comparativo para las variables descritas del grupo con TQP respecto del grupo con indicación de QN estudiando, en este segundo grupo, la capacidad predictiva de la ecografía para respuesta completa ganglionar tras el tratamiento.

### **RESULTADOS.-**

En el análisis univariante de las variables ecográficas, la morfología ganglionar (UN4,UN5), el número de ganglios de sospecha (>2) y la localización ganglionar (nivel II/ III de Berg) presentan una relación estadísticamente significativa con la alta carga metastásica ganglionar ( $p < 0,001$ ), con un VPN del 99%. En el análisis multivariante, la PAAF (OR 22,3, IC95% 2,6-194), la morfología ganglionar (OR 14,1 IC95% 1,8-109,7), y el número de ganglios de sospecha (OR 2,101 IC95% 1,048-4,211), presentan una relación independiente estadísticamente significativa con la variable "carga metastásica". Al excluir la PAAF del análisis multivariante, la morfología ganglionar y el número de ganglios de sospecha y la presencia de invasión linfovascular resultan variables independientes predictoras de alta carga (OR 3,318 IC95% 1,219-9,035). La eco-postQN se muestra como variable independiente predictora de respuesta completa ganglionar (OR=6,679, IC95% 1,899-23,489).

### **CONCLUSIONES.-**

La información que proporciona la ecografía ganglionar axilar en la estadificación de los pacientes con CM predice el grado de afectación metastásica o carga axilar, orientando su manejo clínico óptimo en función de los protocolos actuales.

## **ABSTRACT.-**

### **TITLE:**

ULTRASOUND AXILLARY STAGING IN BREAST CANCER: PREDICTIVE VALUE FOR AXILLARY LYMPH NODE BURDEN.

### **INTRODUCTION AND OBJECTIVE.**

New evidences on avoiding axillary lymphadenectomy for selected breast cancer (BC) patients with the aim of preventing its associated morbidity have elicited a new debate. Nodal axillary burden seems to be more reliable than simple diagnosis of nodal involvement for an adequate patient management, making BC US axillary staging value a matter of current discussion. Our objective is to find out whether the information of axillary US is reliable for the assessment of metastatic lymph node burden in the axilla in order to guide a state-of-the-art BC treatment.

### **MATERIALS AND METHODS:**

**Design:** retrospective analytical study. **Inclusion criteria:** consecutive patients diagnosed and treated for infiltrating BC at Morales Meseguer Hospital between June 2011 and November 2014. **Exclusion criteria:** diagnosis been made outside our centre, lymphadenectomy not performed when indicated and patients with systemic metastasis. **Sample:** 540 BC were included corresponding to 528 patients, 405 BC with surgery as first treatment and 135 with primary chemotherapy. **Methods:** we performed an US axillary staging in every case. US scan includes a three Berg's levels assessment of both axillae and supraclavicular fossa. A Philips Healthcare International IU22 US with a 12-15Mhz lineal probe was used by the 2 expert breast radiologists involved in the study. Variables included were: age at diagnosis, clinical presentation, type of surgery performed, size of the tumour, lymph node clinical stage, vascular-lymphatic invasion, histologic type and grade, molecular profile and multifocality, lymph node US morphology, number of suspected metastatic lymph nodes and location (following Berg's levels). Lymph node morphology was classified following modified Amonkar's criteria: uniform cortical : UN3 ( $\geq 3$  mm cortex with uniform cortical thickness), UN4 (localised bulge of cortex  $> 3$  mm, eccentric displacement of fatty hilum) and UN5 (enlarged node with no fatty hilum). An FNA (exceptionally a core needle biopsy) was performed when suspicious lymph nodes were identified. An analysis of clinical and US variables for the prediction of

axillary tumor burden (low [ $<3$ ] vs high  $\geq 3$ ) was performed for the group with initial surgery and compared with the group of primary chemotherapy.

In the latter group a specific analysis to evaluate the accuracy of axillary US in predicting complete axillary response was accomplished.

**RESULTS:**

Univariate analysis showed that lymph node US morphology (UN4 and UN5), number of suspicious lymph nodes ( $>2$ ) and location (Berg's level II and III) were statistically associated ( $p < 0.001$ ) with a high axillary burden with a 99% NPV. In multivariate analysis, positive FNA (OR 22,3; 2,6-194), lymph node US morphology (OR 14,1 IC95% 1,8-109,7) and number of suspicious lymph nodes (OR 2,1 IC95% 1,1-4,2) showed a statistical relationship with the variable "axillary burden". When FNA was excluded from the analysis, lymph node US morphology, number of suspicious axillary nodes and lympho-vascular invasion were independently associated with high axillary burden (OR 3,3 IC95% 1,2-9,). Post chemotherapy US was an independent predictor of complete axillary response (OR=6.7 [1.9-23.5])

**CONCLUSION:**

Information provided by US axillary staging in breast cancer patients can predict the axillary burden of the disease, guiding their optimal management according to current clinical guidelines.



UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

# INTRODUCCIÓN

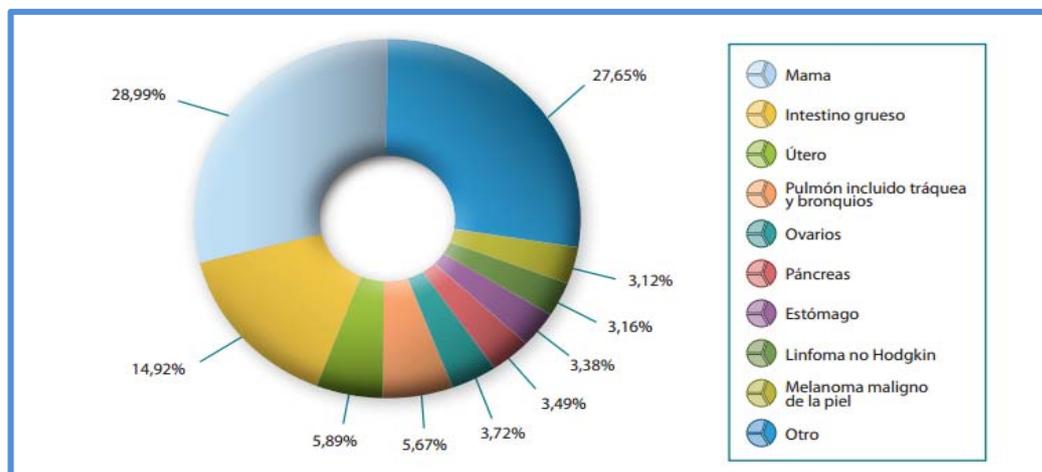


## 1.- INTRODUCCIÓN.-

### 1.1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en las mujeres. Las estimaciones realizadas en el año 2008 por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS (Organización Mundial de la Salud)(1) muestran que cada año se diagnostican 1,38 millones de casos nuevos en la población femenina mundial. La incidencia (número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado) es mayor en Europa Occidental y Norteamérica, con tasas que superan los 80 casos por 100.000 mujeres-año, mientras que en los países menos desarrollados la incidencia se sitúa por debajo de los 40 casos por 100.000 mujeres-año. Su frecuencia está aumentando en los países en desarrollo mientras que en los menos desarrollados la incidencia es estable o incluso tiende a descender en los últimos años.

La incidencia de cáncer en España en mujeres en 2012 es algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa de los países más desarrollados, con tendencia a aumentar aunque en las últimas dos décadas se ha estabilizado. El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer española y supone un 28% de todos los cánceres(2) (Fig. 1.1).



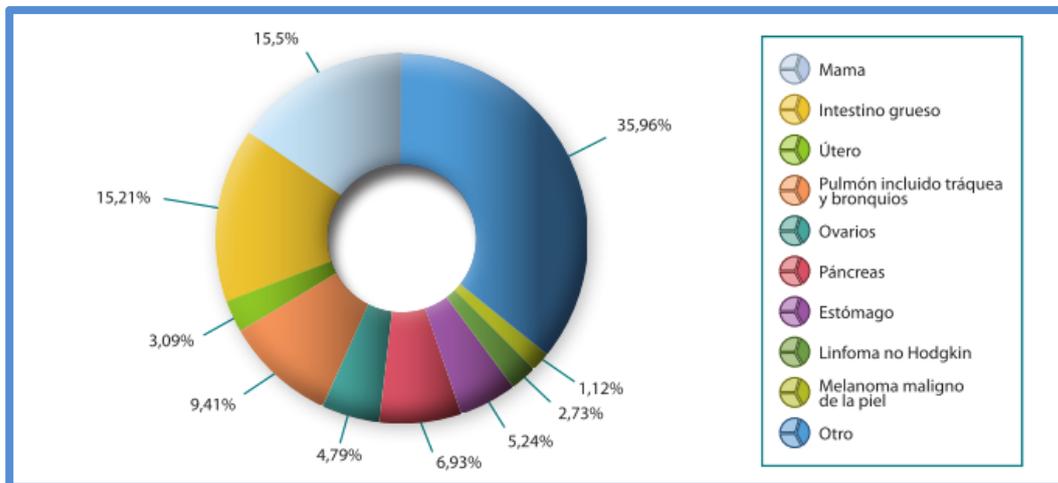
**Figura 1.1.-** Incidencia de tumores en mujeres en España 2012 (porcentajes)  
Datos de incidencia proporcionados por la IARC a través del proyecto EUCAN.  
Informe SEOM 2016 (2)

En España en 2012 se diagnosticaron 25.215 cánceres de mama (incidencia)(3) y su mortalidad fue de 6.075 pacientes, por lo que su prevalencia (proporción de la población que padece la enfermedad en un momento determinado) es de 104.210 en los últimos 5 años.

La edad de máxima incidencia se sitúa por encima de los 50 años aunque aproximadamente un 10% de los casos corresponden a mujeres menores de 40 años.

La tasa de mortalidad en mujeres en España en 2012 fue similar a la del resto del mundo y a la de los países más desarrollados. Aunque la tendencia de la mortalidad por cáncer en España en los últimos años es a disminuir gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres (Fig.1.2).

La supervivencia media relativa del cáncer de mama a los 5 años tras su diagnóstico (porcentaje de pacientes con CM que viven en un momento determinado excluyendo las muertes por otras enfermedades) es del 89,2% de forma global. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la supervivencia: en el estadio I es de más del 98% y en cambio en los estadios III la supervivencia desciende al 24%.



**Figura 1.2.-Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres para el año 2012**  
Estimaciones proporcionados por la IARC a través del proyecto EUCAN. Informe SEOM 2016(2)

## 1.2- FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA.-

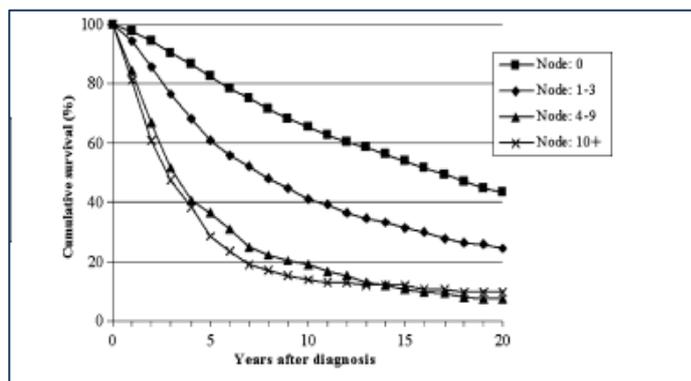
Los factores pronósticos nos informan sobre la evolución de la enfermedad sin tratamiento, reflejando la mayor o menor agresividad del tumor. Los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un determinado tratamiento(4).

Clásicamente se han considerado los siguientes factores pronósticos clinicopatológicos: la edad, el tamaño tumoral, el grado y tipo histológico, la presencia de invasión linfocelular y la afectación ganglionar, siendo éste último el de mayor importancia(5).

### 1.2.1.-FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS.-

#### A.-Afectación ganglionar metastásica.-

El estado de los ganglios axilares –la presencia o ausencia de metástasis regionales– se considera el factor pronóstico aislado más importante en las pacientes diagnosticadas de CM(6). La presencia de ganglios axilares metastásicos y la cantidad o proporción de los mismos se relacionan con la supervivencia global (SG) y con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de estas pacientes(7). A los cinco años, para cualquier tipo de CM, la tasa de supervivencia es del 82% cuando los ganglios son negativos; ésta disminuye al 73% cuando existen entre 1 y 3 ganglios afectados, hasta al 46% si hay entre 4 y 12 ganglios metastásicos y a un 28% si existen más de 13 ganglios infiltrados(8)(Fig1.3).



**Figura 1.3.-** Supervivencia global según número de ganglios afectados. Soerjomataraml et al.(7)

### B.- Tamaño tumoral.-

El tamaño tumoral y la presencia o no de metástasis axilares son factores pronósticos independientes y aditivos(9). La última edición del *AJCC Cancer Staging Manual* establece que el tamaño microscópico del componente infiltrante del tumor es el único dato que se debe tener en cuenta para el estadiaje patológico "T" del cáncer de mama(10)(Tabla 1.1).

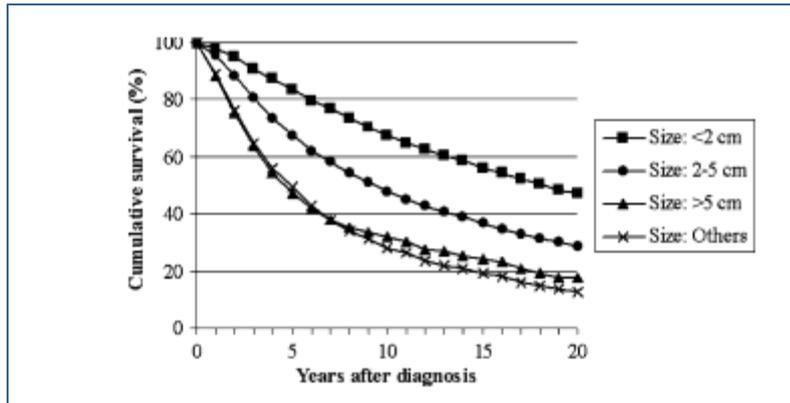
Descriptor	Definition
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ (DCIS, LCIS, Paget disease of the nipple not associated with invasive carcinoma or carcinoma in situ in the underlying breast parenchyma)
T1	Tumor ≤20 mm
T1mi	Tumor ≤1 mm
T1a	Tumor >1 mm but ≤5 mm
T1b	Tumor >5 mm but ≤10 mm
T1c	Tumor >10 mm but ≤20 mm
T2	Tumor >20 mm but ≤50 mm
T3	Tumor >50 mm
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules)*
T4a	Extension to the chest wall†
T4b	Ulceration, ipsilateral satellite nodules, and/or edema of the skin (including peau d'orange)‡
T4c	T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

Source.—Reference 2.  
Note.—DCIS = ductal carcinoma in situ, LCIS = lobular carcinoma in situ.  
\*Invasion of the dermis alone does not qualify.  
†Pectoralis muscle adherence/invasion alone does not qualify.  
‡Not meeting the criteria for inflammatory breast cancer (IBC).

**Tabla 1.1- Parámetro T. 7ª edición del AJCC Cancer Staging Manual(10)**

La relación entre tamaño tumoral y pronóstico es prácticamente lineal, de forma que, a mayor tamaño del tumor, el pronóstico empeora(11)(Fig.1.4).

Una relación similar ocurre entre tamaño y el grado de compromiso axilar, de manera que existe alrededor de un 15% de axilas metastásicas en las pacientes cuyos tumores miden 1 cm y esta frecuencia aumenta a un 60% en las pacientes con tumores mayores de 5 cm(7)(9).



**Figura 1.4.- Supervivencia global según tamaño tumoral.**  
Soerjomataraml, et al. (7).

Tras la afectación ganglionar, el tamaño tumoral es el factor predictivo más importante, constituyendo un dato imprescindible para la selección del tratamiento adyuvante. Conjuntamente con el estado ganglionar (parámetro N) y las metástasis a distancia (M) se combinan para la clasificación TNM por estadios pronósticos del cáncer de mama(10)(Tabla 1.2).

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

**Tabla 1.2.- Estadios cáncer mama. 7ª edición del AJCC Cancer Staging Manual(8)**

La media de supervivencia global (SG) por estadios publicada en el informe del estudio El ALAMO III(12), del grupo Geicam (Fig.1.5) fue de 9,2 (IC 95%: 9,1-9,2), 8,5 (IC 95%: 8,4-8,6), 7,3 (IC 95%: 7,2-7,5) y 3,6 (IC 95%: 3,3-3,9) años respectivamente para los estadios I, II, III y IV.

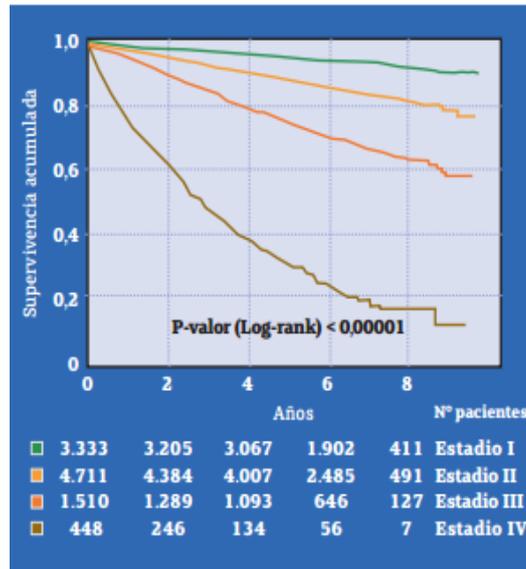


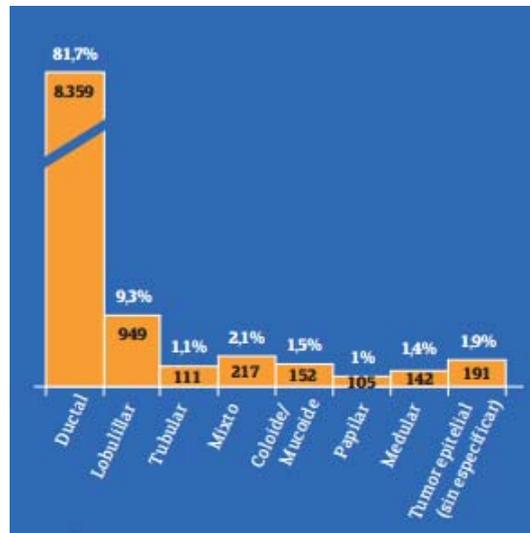
Figura 1.5.- Curva de supervivencia global por estadios de las pacientes del estudio El Alamo III(13).

### C.- Tipo histológico:

La gran mayoría de los carcinomas invasivos de la mama pertenece al grupo de los adenocarcinomas (Fig 1.6), que se originan a partir de la unidad terminal ducto-lobulillar (TDLU). El tipo histológico más frecuente (entre el 40%-70% de los casos) es el carcinoma ductal infiltrante “not otherwise specified” (CDI NOS), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (5%-15%).

En muchos casos se acompañan de un componente de carcinoma in situ, que en ocasiones puede ser predominante. La última clasificación histológica del cáncer de mama, se publicó en el año 2012 por la OMS, y en ella se recogen las características morfológicas de cada tipo tumoral(13). Entre los tipos histológicos con buen pronóstico, los cuales están asociados con un índice de SG a los 5 años mayor del 85%, se encuentran el carcinoma tubular, el cribiforme, el coloide o mucinoso y el papilar(14).

Entre los menos favorables se encuentran el carcinoma medular, cuyo pronóstico es intermedio entre el cáncer lobulillar invasivo y el carcinoma ductal infiltrante (CDI NOS). Los carcinomas lobulillares pleomórficos(11) tienen peor pronóstico (supervivencia a 10 años <50%).



**Figura 1.6.- Distribución de pacientes según tipo histológico en España. EL ALAMO III(12).**

#### D.-Grado histológico:

La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama ha sido demostrada en numerosos estudios(15). Los tumores “poco diferenciados” se consideran un factor pronóstico de metástasis a distancia con peores tasas de SG, e independiente de otros factores como el tamaño tumoral o el estado de los ganglios axilares. El sistema Nottingham de gradación de la diferenciación tumoral (modificación del inicial sistema de Scarf-Bloom-Richardson)(16) ha sido aceptado como el más reproducible entre observadores y adoptado por los programas de cribado del cáncer de mama del NHSBSP (NHS Breast Screening Programme ) en Inglaterra, así como por la “Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology “de EEUU. En este sistema se evalúan tres características de los tumores infiltrantes de mama: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis.

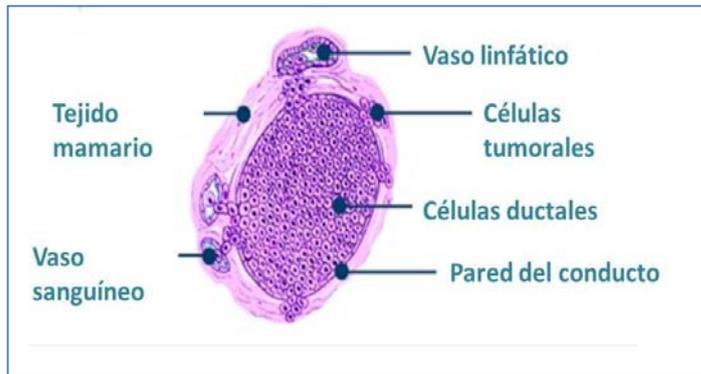
Se utiliza un sistema de asignación numérica del 1 al 3 para cada una de estas características cuyo sumatorio permite obtener un valor que oscila desde el 3, para los tumores bien diferenciados, hasta el 9, para los poco diferenciados: grado I (bien diferenciado)=3-5, grado II (moderadamente diferenciado) = 6-7, grado III (poco diferenciado)=8-9.

#### E.- Invasión linfovascular.-

La invasión linfovascular (ILV), es decir, el hallazgo histológico de la presencia de células del carcinoma en los vasos sanguíneos y linfáticos del tumor o del tejido inmediatamente vecino al mismo, se ha asociado tradicionalmente a un mal pronóstico en las pacientes con CM infiltrante. Sin embargo esta variable no está incluida en el sistema de estadificación TNM internacional, ni en ningún subtipo molecular(17) aunque se considera un paso crucial en el complejo proceso de la metástasis tumoral y un dato importante para la indicación de terapia adicional (Fig.1.7).

La ILV se relaciona con la frecuencia de recidiva local, recaída a distancia(18) y una peor SG(19) en las pacientes con CM. Habitualmente se asocia con otros factores de mal pronóstico como el tamaño del tumor, el grado de diferenciación tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos regionales(20).

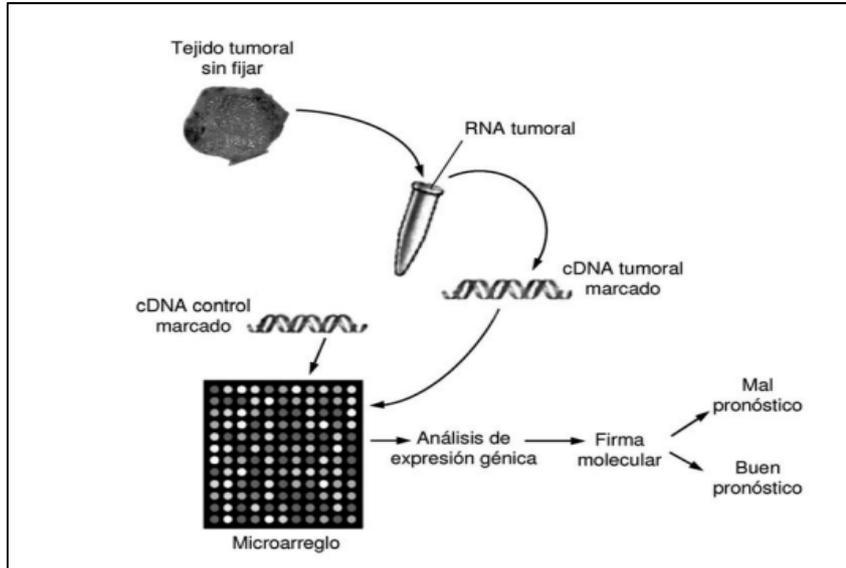
La ILV es un predictor independiente de supervivencia en las mujeres con indicación de quimioterapia neoadyuvante (QN). Liu, Ying L et al.(21) realizaron un análisis retrospectivo de 166 mujeres con CM infiltrante tratadas con adriamicina y taxanos, entre 2000 y 2013. En el análisis univariante, la presencia de ILV se asoció con una peor supervivencia libre de enfermedad (HR 3,37, IC del 95%: 1,87 a 6,06,  $p < 0,01$ ) y una menor supervivencia global (HR 4,35, IC del 95%: 1,61 a 11,79;  $p < 0,01$ ), concluyendo que la ILV es un marcador de mal pronóstico en pacientes con CM con indicación de QN. Mittendorf EA et al.(22) ya informaron en estudios previos de que la ILV es un factor independiente predictor de la afectación metastásica de los ganglios axilares no centinelas tras el hallazgo de un ganglio centinela positivo.



**Figura 1.7.-** Esquema de invasión linfovascular en cáncer de mama. Modificado de Breastcancer.org(21).

### 1.2.2.- FACTORES PREDICTIVOS MOLECULARES

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Los primeros trabajos que analizaron los cambios en los patrones de expresión génica en el tejido mamario se llevaron a cabo por Perou y Sorlie(23) al comparar la expresión de 8102 genes en 65 muestras quirúrgicas de cáncer de mama para obtener “firmas” o “fotografías” moleculares de cada tumor (Fig.1.8).



**Figura.1.8.-** Método de obtención de las firmas moleculares(26).

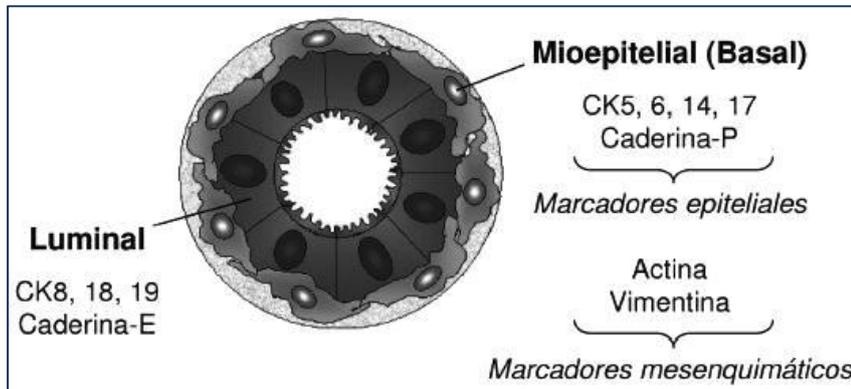
Los resultados de dicho estudio evidenciaron la presencia de diversos fenotipos moleculares, sugiriendo la existencia de una gran diversidad biológica en los tumores mamarios, estableciendo cuatro subtipos principales: luminal, similar al basal, similar al normal y HER2/ERBB2. Este procedimiento identificó subgrupos de tumores más homogéneos con un comportamiento clínico similar(24).

En un estudio posterior, llevado a cabo en el año 2001 por Sorlie et al.(25), se analizaron 78 carcinomas mediante microarray c-DNA de 8102 genes. Este trabajo permitió depurar la lista de genes capaces de diferenciar los cuatro patrones previamente descritos y reducirla a 476 genes, algo que actualmente se conoce como perfil intrínseco de expresión. En 2003, el mismo grupo de Sorlie et al.(26) modificó la clasificación en los patrones de expresión génica que se relacionan con el pronóstico o con el riesgo de metástasis, estableciendo dos subtipos dentro del grupo luminal (luminal A y B) y confirmando la relación entre los perfiles de expresión genómica intrínseca y la supervivencia global de las pacientes. En particular, los subtipos ERB2 y el basal parecen relacionarse con una menor esperanza de vida.

Más allá de la clasificación en subgrupos moleculares, el análisis de los perfiles de expresión también ha demostrado su capacidad pronóstica y predictiva con vistas a la toma de decisiones terapéuticas. Así, el grupo de investigación de Vant' Veer et al.(27) analizó los patrones de expresión de unos 25.000 genes en 117 tumores de mama. Se identificó un patrón de 70 genes que resultó altamente predictivo para el desarrollo de metástasis a distancia en un periodo de 5 años en pacientes sin evidencia de afectación ganglionar local. Este trabajo demuestra la utilidad de los mapas moleculares para detectar patrones de expresión que tienen un mayor valor predictivo que los parámetros clínicos tradicionales. Además, permite reconocer a los pacientes que se beneficiarán en mayor o menor proporción del tratamiento adyuvante.

Con respecto a la clasificación en subtipos moleculares, los tumores receptor de estrógeno positivo comprende los tumores luminales, los cuales poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Existen varios subtipos, sin embargo los más considerados debido a su elevada frecuencia son el luminal A y B.

- **Luminal A:** es el más frecuente (67%), posee alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular.
- **Luminal B:** presenta unos menores niveles de receptores de estrógeno y altos niveles de genes de proliferación celular. Es necesario mencionar el subtipo luminal HER2/neu, que se caracteriza además por expresar citoqueratinas CK8 y CK18 (Fig.1.9)



**Figura 1.9.-** Clasificación molecular del cáncer de mama. F. Imigo et al. Cuad. Cir. 2011; 25: 67-74

Algunos autores han intentado obtener subtipos moleculares de los tumores mamarios utilizando técnicas de inmunohistoquímica, como una forma de acercar estos hallazgos a la práctica rutinaria de los laboratorios de anatomía patológica. El estudio publicado por Cheang et al.(28) en el año 2009 supuso un aporte valioso al estudio de los tumores luminales. Mediante técnicas de inmunohistoquímica para cuatro marcadores, establecieron el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2/neu y el índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67, el cual corresponde a un antígeno nuclear presente en todas las células que se encuentran en la fase proliferativa del ciclo celular. Se estudió un total de 357 cánceres de mama siendo posible la discriminación entre los subtipos luminal A y luminal B. De esta forma los tumores luminales fueron divididos en tres grupos:

- **Luminal A:** receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo, y bajo índice de proliferación.

- **Luminal B:** receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo e índice de proliferación alto.

- **Luminal HER2/neu:** receptores de estrógeno y progesterona negativos, HER2/neu positivo y alto índice de proliferación). Se determinó que un punto de corte para el valor de Ki-67 podría ser el 14% o superior para considerarlo de alto índice de proliferación.

Dentro del grupo de los tumores receptor de estrógenos negativo existen dos grandes grupos: el subtipo basal y el subtipo con sobreexpresión de HER2/neu.

1. **El subtipo Basal/mioepitelial**, que se describió originalmente por su patrón de expresión inmunohistoquímico, fue reconocido como triple negativo por ser RE negativo, RP negativo y HER2/neu negativo. El 80% de las mujeres que nacen con mutaciones BRCA1 tienen un subtipo basal, aunque estos casos suponen un pequeño porcentaje del total de tumores del subtipo basal, ya que la mayoría son de tipo esporádico. Representan entre el 2% y el 18% del total de los cánceres de mama y los datos clínicos actuales muestran que es el subtipo más agresivo, con una supervivencia global baja.

2.-**El subtipo con sobreexpresión de HER2/neu** supone entre el 10 al 15% del total de cánceres de mama y sobreexpresa genes ubicados en el cromosoma 17q. El ERBB2 es un proto-oncogén que cuando aparece amplificado se asocia con caracteres histopatológicos de mal pronóstico, tales como alto grado histológico, baja expresión de RE y RP, además de mala respuesta a la terapia. Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal, por la ausencia de receptores hormonales. Sin embargo, los tratamientos basados en el anticuerpo monoclonal recombinante (Trastuzumab/Herceptin) producen una mejoría significativa de los pacientes. La amplificación de ERBB2 y la sobreexpresión de su proteína HER2/neu puede ser evaluada con precisión mediante FISH (hibridación fluorescente in situ) o IHQ (inmunohistoquímica).

Finalmente Schnitt(29) en el año 2009 realizó modificaciones a la clasificación de los subtipos de cáncer de mama determinados por perfiles de expresión génica.

En esta y en las últimas clasificaciones se ha eliminado el subtipo normal-like de la clasificación inicial de Perou. En la actualidad, las equivalencias aproximadas del estudio inmunohistoquímico con los subtipos intrínsecos han sido definidas por el último consenso de St Gallen, con puntos de corte del 20% o determinados localmente para el ki67, aunque la equivalencia dista mucho de ser completa(30)(Tabla 1.3). Es probable que en los próximos años se introduzca la clasificación molecular directa con herramientas como PAM-50, un array de expresión disponible comercialmente que, además de aportar información predictiva, permite identificar con alta fiabilidad los subtipos intrínsecos(31).

Clinical grouping	Notes
Triple-negative	Negative ER, PgR, and HER2
Hormone receptor-negative and HER2-positive	ASCO/CAP guidelines
Hormone receptor-positive and HER2-positive	ASCO/CAP guidelines
Hormone receptor-positive and HER2-negative luminal disease as a spectrum:	ER and/or PgR positive $\geq 1\%$ <sup>a</sup>
High receptor, low proliferation, low tumor burden (luminal A-like)	Multiparameter molecular marker 'favorable prognosis' if available. High ER/PgR and clearly low Ki-67 <sup>b</sup> . Low or absent nodal involvement (N 0-3), smaller T size (T1 T2).
Intermediate	Multiparameter molecular marker 'intermediate' if available <sup>c</sup> . Uncertainty persists about degree of risk and responsiveness to endocrine and cytotoxic therapies.
Low receptor, high proliferation, high tumor burden (luminal B-like)	Multiparameter molecular marker 'unfavorable prognosis' if available. Lower ER/PgR with clearly high Ki-67 <sup>b</sup> . More extensive nodal involvement, histological grade 3, extensive lymphovascular invasion, larger T size (T3).

<sup>a</sup>ER values between 1% and 9% were considered equivocal. Thus, endocrine therapy alone cannot be relied upon for patients with these values.

<sup>b</sup>Ki-67 scores should be interpreted in the light of local laboratory values: as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low.

<sup>c</sup>Not all multiparameter molecular marker tests report an intermediate score.

**Tabla 1.3.-Treatment-oriented classification of subgroups of breast (30).**

### 1.3.- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL MANEJO AXILAR EN LAS PACIENTES CON CM.-

#### 1.3.1.- LINFADENECTOMÍA AXILAR.-

La linfadenectomía axilar (LA) proporciona una información pronóstica relevante ya que permite determinar, en su análisis anatomopatológico posterior, la afectación metastásica cuantitativa de los ganglios axilares, lo que permite, según los criterios TNM, clasificar el CM en tres grupos pronósticos diferentes (N1, N2, N3)(8)(tabla 1.4).

<b>PATHOLOGIC (PN)*</b>	
<b>pNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed, or not removed for pathologic study)
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis identified histologically Note: Isolated tumor cell clusters (ITC) are defined as small clusters of cells not greater than 0.2 mm, or single tumor cells, or a cluster of fewer than 200 cells in a single histologic cross-section. ITCs may be detected by routine histology or by immunohistochemical (IHC) methods. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification but should be included in the total number of nodes evaluated.
<b>pN0(i-)</b>	No regional lymph node metastases histologically, negative IHC
<b>pN0(i+)</b>	Malignant cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm (detected by H&E or IHC including ITC)
<b>pN0(mol-)</b>	No regional lymph node metastases histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
<b>pN0(mol+)</b>	Positive molecular findings (RT-PCR)***, but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC
<b>pN1</b>	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
<b>pN1mi</b>	Micrometastases (greater than 0.2 mm and/or more than 200 cells, but none greater than 2.0 mm)
<b>pN1a</b>	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis greater than 2.0 mm
<b>pN1b</b>	Metastases in internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
<b>pN1c</b>	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
<b>pN2</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or in clinically detected***** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
<b>pN2a</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)
<b>pN2b</b>	Metastases in clinically detected***** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
<b>pN3</b>	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or in clinically detected***** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected***; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
<b>pN3a</b>	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
<b>pN3b</b>	Metastases in clinically detected***** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected***
<b>pN3c</b>	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Tabla 1.4.- Clasificación patológica del parámetro N en cáncer de mama(8).

El conocimiento de la afectación cuantitativa y cualitativa de los ganglios axilares ha sido un elemento decisivo en la planificación del tratamiento adyuvante(8) y, más aún, la extirpación de los ganglios afectados por la enfermedad se ha considerado un aspecto fundamental para el control local del CM, que algunos metaanálisis han cuantificado en un 5,4% de beneficio en supervivencia(32). Esta técnica, sin embargo, es responsable de gran parte de la morbilidad asociada a la cirugía del cáncer de mama, principalmente debido a la posibilidad de desarrollo de linfedema y de dolor neuropático regional. La incidencia del linfedema después de LA se ha estimado en un 6% a un 30%, con mayor riesgo si se asocia radioterapia(32).

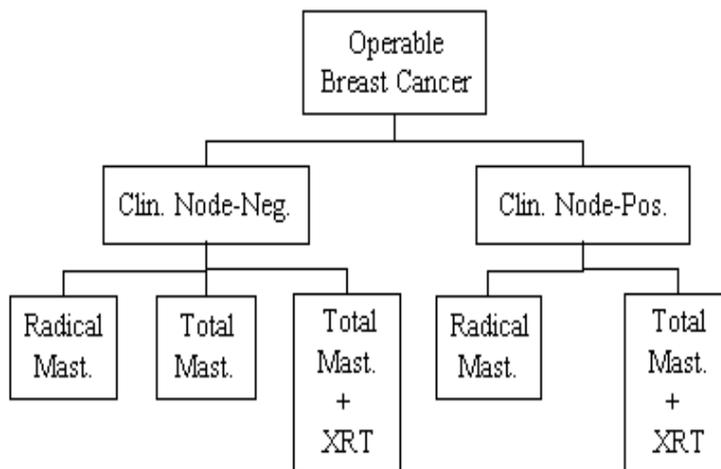
Por otro lado, la implantación global de programas de detección precoz de cáncer de mama en Occidente ha incrementado el número de CM diagnosticados en estadios tempranos, lo que supone una menor tasa de metástasis ganglionares. Se estima que aproximadamente el 80% de los tumores con un tamaño menor de 1 cm, el 50% de los que miden hasta 5 cm, y el 30% de los tumores mayores de esta medida no tendrán metástasis tras la LA(5). En una estimación global podríamos afirmar que en el 70% de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas actualmente no existen metástasis axilares(33).

Durante la última década, siguiendo un proceso de alguna forma similar al cambio de paradigma de la cirugía mamaria desde la mastectomía hacia el tratamiento conservador, se ha producido una tendencia hacia un enfoque mínimamente invasivo en el manejo de la axila en pacientes con CM(34). Sin poder obviar la controversia acerca del impacto potencial que este nuevo enfoque puede causar en la supervivencia de las pacientes, se debate si la disección axilar debe ser considerada obsoleta en la práctica contemporánea o, al menos, si el uso de la LA debe ser mucho más restringido que en las últimas décadas(34).

Los primeros datos para contestar a esta pregunta se obtuvieron del ensayo **NSABP B-04** (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)(35). Durante más de 40 años esta institución ha realizado contribuciones significativas para la reducción de la cirugía mamaria en CM, a través de la realización de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar diversos aspectos de la terapia local y sistémica. El NSABP ha sido fundamental en el cambio de paradigma del manejo quirúrgico tanto del CM infiltrante como del no infiltrante(36).

Varios ensayos aleatorios posteriores al B-04, B-06(37), B-17(38) mostraron que el alcance de la terapia local no es de tanta importancia para la supervivencia de la paciente.

En el ensayo NSABP B-04 (Fig. 14), realizado desde 1971 a 1974, se aleatorizaron 1765 pacientes con CM con ganglios clínicamente negativos (no palpables en la exploración clínica) para su tratamiento con (1) mastectomía radical (que incluye LA), (2) mastectomía total (sin LA) seguida irradiación locorregional, o (3) mastectomía total sin indicación de LA (Fig 1.10).



**Figura 1.10.-** Diseño del ensayo NSABP B-04(35).

Los resultados mostraron que no había ninguna diferencia significativa respecto a la supervivencia entre los grupos de tratamiento tras 25 años de seguimiento aunque sí un aumento significativo de la recaída locorregional entre las mujeres que no recibieron tratamiento axilar (13%) en comparación con las sometidas a mastectomía radical (7%) o a mastectomía seguida de radioterapia (4%) [P = 0,002].

### 1.3.2.- BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA.-

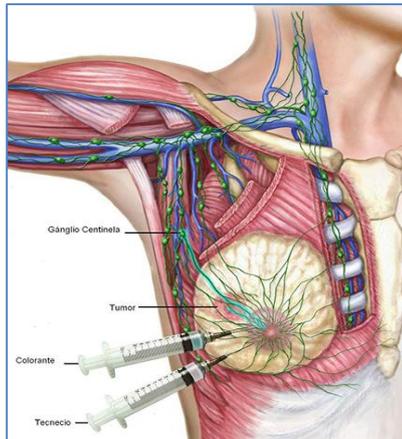
#### A.-Concepto y técnica.-

La necesidad de reducir la morbilidad asociada a la LA en pacientes con axila negativa llevó al ensayo de técnicas menos invasivas, destacando la denominada biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC).

El ganglio centinela (GC) se define como la primera estación ganglionar de drenaje de la vía linfática directa desde el tumor primario. En la mama existe un sistema de canales que convergen hacia un grupo de tres a cinco ganglios generalmente localizados en el nivel I de Berg axilar. Estos se clasifican como ganglios centinelas (GCs), pudiendo ser detectados mediante distintos procedimientos, generalmente a través de técnicas nucleares con radiofármacos pero también (o de forma combinada) con colorantes o contrastes magnéticos, mediante la inyección intratumoral, peritumoral o subareolar del trazador, que reproduce la migración de las células metastásicas desde el tumor a los ganglios axilares (Fig.1.11).

La LA ha sido la herramienta diagnóstica más adecuada para la estadificación axilar y el control locoregional en el CM hasta la introducción de la BSGC por Krag en 1993(39). El concepto de GC fue introducido inicialmente por Cabanas en 1977 en cáncer de pene(40). Se propuso posteriormente en pacientes con melanoma por Morton y colaboradores en 1991(41), y en 1993 se utiliza por primera vez para detección de GC en cáncer de mama(42).

En 1993, utilizando un radiotrazador, Krag y sus colaboradores informaron por primera vez de la identificación del GC en 18 de 22 pacientes con CM. De 1991 a 1994, Giuliano realizó BSGC en 174 pacientes con CM utilizando colorante azul seguido de LA de comprobación(43). Este grupo realizó una fase de validación técnica, observando que la identificación del ganglio centinela mejoraba en gran medida con la experiencia del cirujano, con una tasa de éxito del 97%(42).



**Figura 1.11.-Técnica combinada de detección de GC.(www.cpm-tejerina.com).**

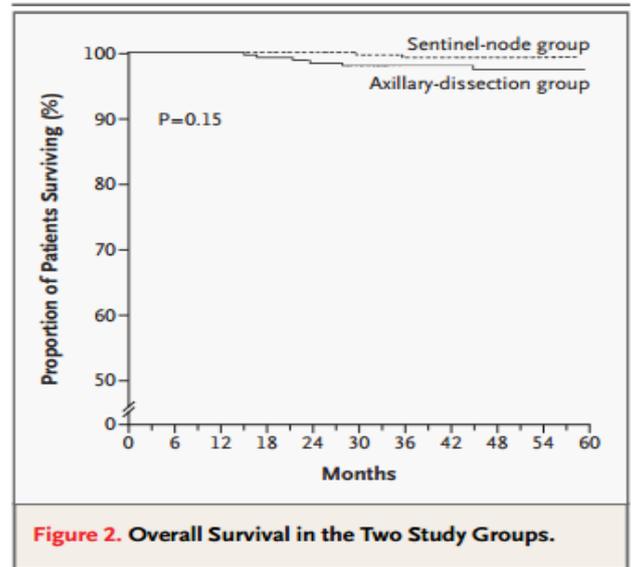
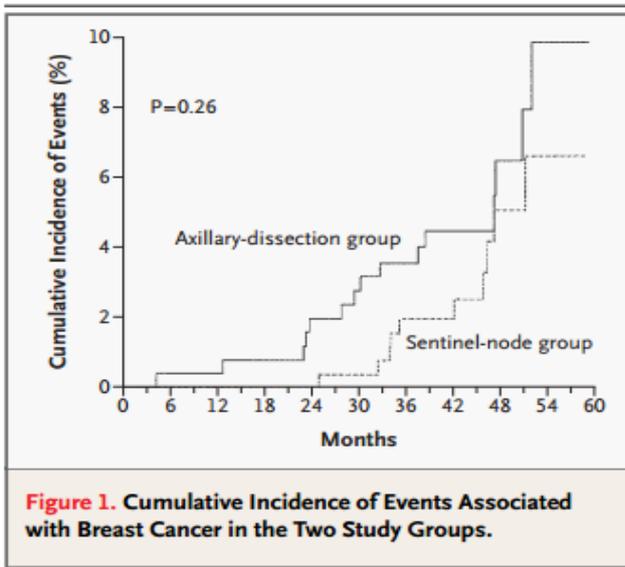
Krag et al. realizaron el primer estudio de validación multicéntrico de BSGC seguido de LA usando únicamente radiotrazador(44). Once cirujanos lograron una tasa de detección del 93%, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100%. Sin embargo, hubo marcadas diferencias entre las instituciones llegando a la conclusión de que sería necesario un promedio de 23 casos por cirujano para lograr una tasa de detección del 90%, y de 53 casos para llegar a 95%.

#### **B.- Seguridad de la técnica de la BSGC tras resultado negativo.-**

En 1977 Veronesi(45) realizó un trabajo para predecir el estado de los ganglios en mujeres con cáncer inicial de mama, mediante técnica radioisotópica. Para el estudio del ganglio centinela utilizó albúmina marcada con Tecnecio 99 en 163 pacientes con tumores primarios de mama T1, T2 y T3. Tras estos estudios iniciales, se realizaron otros con el propósito de verificar la validez del estudio del ganglio centinela en la predicción del estado de los ganglios linfáticos de la axila de las mujeres con cáncer de mama(43)(44).

Uno de los trabajos más importantes es el presentado por Veronesi en 2003(46). Se trata de un estudio aleatorizado que incluye a 516 pacientes con cáncer de mama hasta 2 cm de diámetro (T1) sometidas a vaciamiento ganglionar axilar completo (independientemente del estado axilar) contra vaciamiento ganglionar axilar exclusivamente cuando el ganglio centinela era positivo.

El número de ganglios positivos fue de 83 entre 257 pacientes en el grupo de vaciamiento ganglionar total (32,3%) y 92 entre 259 mujeres en el grupo de disección axilar orientada por la biopsia de ganglio centinela (35,5%). Durante el seguimiento de las pacientes (validando la técnica de la biopsia de ganglio centinela) se detectaron 10 casos de metástasis a distancia en el primer grupo y 10 en el segundo después de un seguimiento medio de 46 meses. En las 167 pacientes en que no se efectuó vaciamiento axilar no se observó ningún caso de recidiva regional en ese periodo de tiempo y la morbilidad fue mucho menos frecuente en pacientes sometidas a biopsia del ganglio linfático centinela respecto a las del grupo de linfadenectomía axilar. El período libre de enfermedad fue algo mayor en el grupo de biopsia del ganglio linfático centinela (Fig 1.12).



**Figura 1.12.- Morbilidad y supervivencia libre de enfermedad. Veronesi U et al(46).**

En 2006 Veronesi(47) publicó los resultados actualizados a un seguimiento medio de 79 meses. La SLE a 5 años fue de 96,4% en el grupo de vaciamiento axilar completo y de 98,4% en el grupo de biopsia de ganglio centinela. En 2010, publica los nuevos resultados actualizados con el seguimiento de 10 años de la misma serie(48).

Los resultados mostraron que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron similares en ambos grupos. El número de metástasis fue algo menor en el grupo que no se realizó vaciamiento axilar, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La recaída axilar fue más baja de lo esperado en el grupo de BSGC. Concluye que la biopsia del ganglio centinela es tan efectiva y segura como el vaciamiento axilar en la estadificación del cáncer de mama.

El Medical Research Council del Reino Unido auspició en 2006 el estudio **ALMANAC** (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance<sup>(49)</sup>). Se trata de un estudio aleatorizado multicéntrico en 15 unidades de mama que consta de dos fases. En la primera fase se realizó la validación de la técnica en los centros participantes mediante la inclusión de 40 enfermas con una tasa de detección superior al 90% y una incidencia de falsos negativos inferior al 5%. Una vez alcanzada la validación del grupo se inició la segunda fase del estudio en donde se aleatorizaron las enfermas en dos grupos: en el grupo 1 se realizó el tratamiento estándar del centro (tumorectomía/mastectomía y LA), mientras que en el grupo 2 se llevó a cabo la BSGC y sólo en caso de estar infiltrado se procederá a la LA (Fig.1.13). Las variables a estudio fueron la morbilidad axilar, los costes económicos, la calidad de vida de las enfermas y la recurrencia axilar. Durante tres años se reclutaron 842 pacientes. Concluyeron una menor morbilidad en el grupo sometido a BSGC, siendo la recurrencia local y la supervivencia similar en ambos. El 99,6% de las pacientes que presentaban ganglios positivos eran identificadas con los primeros cuatro GLC extraídos. La tasa de FN osciló entre un 10% (para un solo ganglio extraído), y un 1% si se obtenían 4 o más ganglios centinelas en la intervención.

También los resultados del **NSABP-32**<sup>(50)</sup> demostraron que evitar la LA en los casos con GC negativo resulta un procedimiento seguro, iniciándose así el camino de la cirugía conservadora sobre la axila. El NSABP-32 fue un ensayo aleatorizado cuyo objetivo era demostrar si la omisión de la LA en pacientes GC negativas ofrecía tasas de control regional y supervivencia similares a las obtenidas en pacientes sometidas a la LA.

Las pacientes fueron estratificadas por edad, diámetro tumoral y tipo de cirugía (Fig.1.13). En ambos grupos se realizó un diagnóstico intraoperatorio provisional del GC y un diagnóstico definitivo post-operatorio. La LA ofreció un control regional de la enfermedad cercano al 100%, mientras que en el brazo observacional se evidenció una tasa de recidiva muy similar.

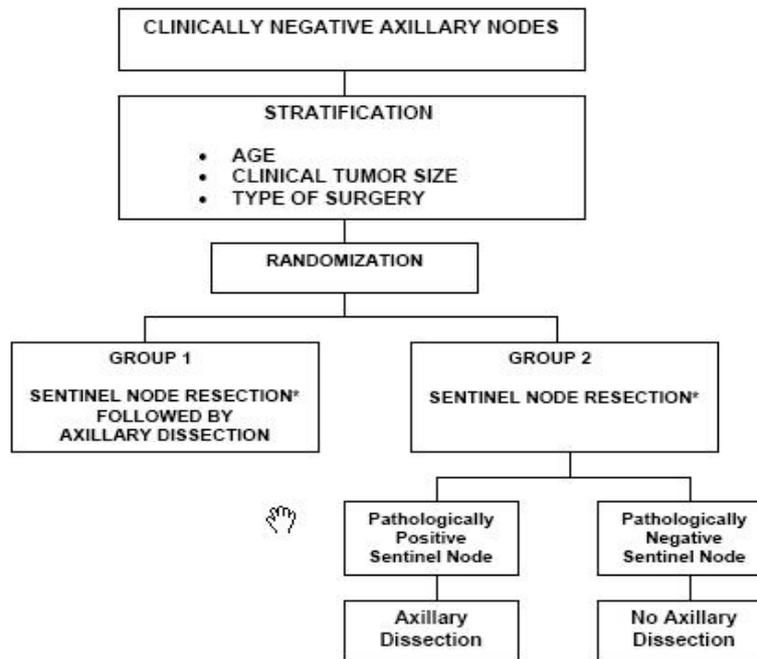


Figura 1.13.- Diseño del ensayo NSABP 32(50)

Un objetivo secundario fue determinar el impacto de las metástasis ocultas en la SLE y en la SG, entendiendo por metástasis ocultas aquéllas que no fueron diagnosticadas en el estudio seriado de cortes de 2-3 mm del GC con H&E, pero sí fueron demostradas en el estudio diferido con inmunohistoquímica, lo que ocurrió en aproximadamente el 15,9% de los casos.

El estudio **NSABP B-32** estableció que no existen diferencias en la SG ni en el SLE entre las pacientes sometidas a LA frente a las pacientes en las que no se realizó la disección ganglionar, durante 8 años de seguimiento: SLE 84,4% vs. 87,8%; ( $p = 0,004$ ), SG 97,6% vs. 97,5%; ( $p = 0,730$ ).

En las guías o recomendaciones derivadas del Consenso de Expertos Internacionales de St. Gallen 2007 se acepta la BSGC como un medio de evitar la disección axilar y de reducir la morbilidad del tratamiento loco-regional(51).

En estos estudios de validación iniciales(52) se demostró también que el GC era el único de los ganglios linfáticos afectados en hasta un 40-60% de los casos con BSGC positiva cuando ésta biopsia se seguía de LA. Esto hace que la LA posterior no ofrezca ningún beneficio diagnóstico, pronóstico o terapéutico adicional en un porcentaje considerable de pacientes con BSGC positiva(53).

A partir de estos hallazgos iniciales han surgido numerosos nomogramas de predicción (modelo matemático de predicción del cumplimiento de un evento) que se han mostrado insuficientes para anticipar el estado del resto de la axila. Entre ellos, el nomograma del MSKCC(54) (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) presenta la mayor discriminación para predecir la probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas en las pacientes con afectación del GC y en la actualidad es el más utilizado en la práctica clínica. Una de las principales críticas a este nomograma ha sido la no inclusión de la variable “micrometástasis” como variable independiente. La utilización de nomogramas como elemento único en la toma de decisión clínica tiene dos limitaciones: por un lado, estas herramientas constituyen un elemento valioso en la institución de origen pero pueden perder su precisión cuando se aplican en otras instituciones porque el perfil de las pacientes puede ser diferente. Por otro, los nomogramas actuales no incluyen los subtipos tumorales como variable independiente, sólo el nomograma del MSK incluye los receptores estrogénicos pero en su elaboración no se introdujo la expresión del HER2, lo que ha impedido valorar el papel de este subtipo molecular en la afectación de los ganglios no centinelas.

### C.- Perspectiva histórica de la técnica de la BSGC.-

Tal como refiere Laia Bernet en el capítulo sobre BSGC y OSNA del pGEICAM 2012(55), desde una perspectiva histórica, la estadificación axilar en carcinoma de mama ha planteado diferentes retos a lo largo del tiempo, pasando por tres etapas bien diferenciadas:

En las fases iniciales el estudio anatomopatológico (AP) del GC se realizaba habitualmente con carácter diferido (posterior al procedimiento quirúrgico), lo que redundó en una elevada tasa de segundas intervenciones para la realización de LA tras GC metastásico. La necesidad de estudiar de forma exhaustiva el GC dio lugar a una mayor detección de metástasis de pequeño volumen, generalmente definidas como aquéllas cuyo diámetro mayor es  $\leq 2$  mm.

En consecuencia, el sistema de estadificación TNM - 6ª edición(17) incluyó nuevas definiciones para metástasis con distinto significado pronóstico:

- Células tumorales aisladas (CTAs), para las metástasis menores de 0.2 mm.
- Micrometástasis, para aquéllas cuyo diámetro máximo estaba entre 0.2 y 2 mm.
- Macrometástasis, para aquéllas mayores de 2 mm.

El reto de la siguiente década fue evitar las segundas intervenciones y conseguir que tanto la cirugía mamaria como la cirugía sobre la axila pudieran realizarse en un solo tiempo quirúrgico, mediante el diagnóstico intraoperatorio. Con esta modificación se obtuvo una reducción de aproximadamente el 50% de las LA diferidas respecto al período anterior. Sin embargo el estudio del ganglio intraoperatorio no era completo por lo que esta información seguía siendo provisional y condicionada al diagnóstico definitivo, emitido en un segundo tiempo sobre el tejido ganglionar restante, ya fijado en formol e incluido en parafina.

En una encuesta realizada por el European Working Group for Breast Screening Pathology (EGWBSP)(56), en la que participaron 240 servicios de anatomía patológica, se evidenció la existencia de más de 123 protocolos de estudio citológico o histológico diferentes.

La 7ª edición del sistema TNM de estadificación introdujo una nueva definición para las CTAs, consideradas “agregados” de células de no más de 0,2 mm de máximo diámetro o la presencia de menos de 200 células en una sola superficie de corte histológico.

No obstante se desconocía, hasta ese momento, el comportamiento biológico de las metástasis de pequeño volumen, entendidas como CTAs y micrometástasis.

La tercera etapa evolutiva en la técnica BSGC estuvo marcada por la aparición de una nueva técnica molecular, la denominada “One Step Nucleic Acid Amplification” (OSNA).

### 1.3.3.- OSNA.-

La detección de metástasis en el ganglio centinela, inicialmente realizada mediante hematoxilina-eosina (H&E), preferiblemente intraoperatoria, seguida de un examen histopatológico postoperatorio definitivo de secciones fijas(57)(58), estaba ligada a una baja sensibilidad intraoperatoria, con una tasa de falsos negativos del 5% al 52%(59), siendo la información obtenida subjetiva y no exenta de variabilidad(60). Estos motivos justificaban la necesidad de desarrollar un método intraoperatorio preciso y objetivo durante la cirugía que evitase un segundo procedimiento quirúrgico en pacientes con GC positivos, reduciendo el sufrimiento de la paciente y por último gastos en hospitalización(61)(62).

Tsujimoto(63) desarrolló el método OSNA® en 2007, un procedimiento que permite el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en los casos de pacientes con cáncer de mama. Esta técnica molecular amplifica a tiempo real el ARNm de la proteína citoqueratina 19 (CK19) (marcador específico de células tumorales) por un procedimiento isotérmico a 65°C, específico y sensible denominado RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification) (Fig 1.14).

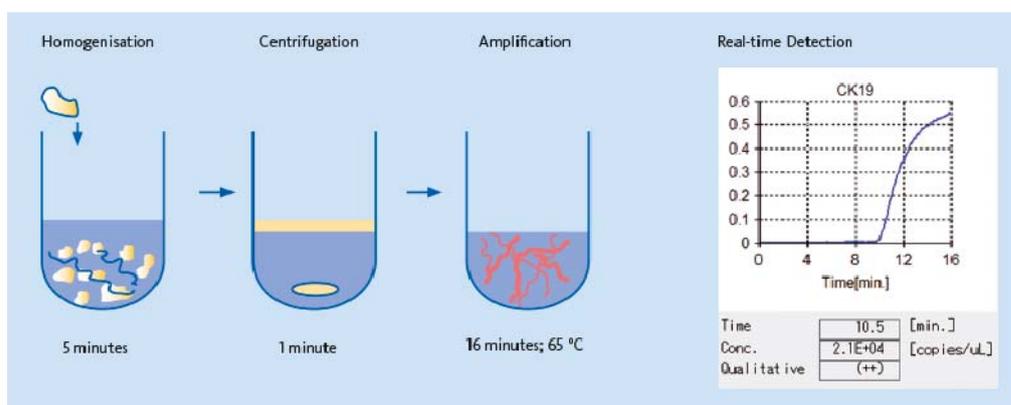


Figura 1.14.- Técnica molecular OSNA®. Método RT-LAMP.

El ensayo OSNA®(64), define como puntos de corte:

- Macrometástasis (++) como  $> 5 \times 10^3$  copias / l de ARNm de CK19.
- Micrometástasis (+) como  $2,5 \times 10^3$  copias a  $5 \times 10^3$  copias / l de ARNm de CK19.
- No metastasis (-) como  $<2,5 \times 10^3$  copias / l de ARNm de CK19.

La tasa de concordancia entre el ensayo OSNA® y la histopatología a base de inmunohistoquímica CK19 de 325 ganglios linfáticos fue del 98,2%. La tasa de concordancia de ganglio centinela fue del 96,4%. Posteriormente el método OSNA® ha sido evaluado en diversos estudios multicéntricos posteriores en distintos países(65,66,67,68). En todos estos estudios se comparó OSNA® con un examen histopatológico muy extenso, obteniéndose índices de concordancia del 96,5%, sensibilidad del 95,6% y especificidad del 96,7%.

En el año 2011, Osako et al.(68) publica un trabajo sobre concordancia, en el que se citan tasas de falsos negativos intraoperatorios con hematoxilina/eosina de entre un 26 y 43% y encuentran que el método OSNA® diagnostica como afectados más ganglios centinelas de forma significativa que la hematoxilina/eosina: 17.6 % (14.8-20.9) con hematoxilina/eosina, frente a 22.8 % (19.3-26.6) con método OSNA® (p=0.036). La diferencia no fue significativa para las macrometástasis (13.1% H-E, 14.1% OSNA®, p=0.68), pero sí en los diagnósticos de micrometástasis, lo que de alguna manera refleja la capacidad de sobrediagnóstico de la técnica (4.5% [3.1-6.6] H-E, 8.7% [6.5-11.5] OSNA®, p=0.0064).

En definitiva, el análisis mediante OSNA® detecta metástasis mediante la cuantificación del número de copias de ARNm de la citokeratina 19 en el primer ganglio axilar que recibe el drenaje linfático de la mama, siendo una técnica cuantitativa altamente específica, haciendo el diagnóstico estandarizado, automatizado y reproducible(69).

En las guías de la NCCN-2012, National Comprehensive Cancer Network, la utilización de la inmunohistoquímica (IHQ) para la valoración del ganglio centinela de forma rutinaria es controvertida y no se recomienda, aconsejando su uso sólo en aquellos casos cuyo diagnóstico resulta difícil mediante tinción con hematoxilina-eosina(H&E).

#### D.- Evidencias sobre el manejo de pacientes con células tumorales aisladas (CTA) y micrometástasis tras BSGC.-

Las células tumorales aisladas (CTAs) tienen una incidencia que oscila entre un 9% y un 20%, detectándose sólo por IHQ. Según la clasificación TNM se considera N0. El posible significado de las CTAs o micrometástasis ocultas en el ganglio centinela fue estudiado por el ensayo **NSABP B-32** tal como hemos referido anteriormente. Se revisaron todas las muestras parafinadas de ganglio centinela negativo mediante H&E e IHQ, observándose en un 15,9% la presencia de metástasis ocultas. La diferencia absoluta en la supervivencia global a los 5 años fue del 1,2% por lo que el estudio sistemático por IHQ no se consideró de un beneficio clínico significativo.

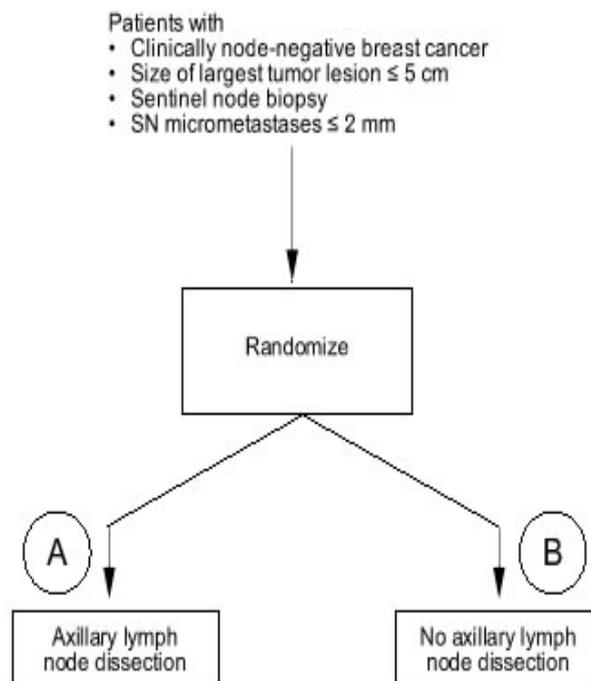
Las implicaciones de la detección de CTAs y micrometástasis axilares para el tratamiento axilar y sistémico han ido variando en la última década. Así, el **estudio MIRROR** (Micrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust or Rubbish)(70), sobre el impacto de la omisión de la LA o radioterapia (RT) axilar en pacientes con cáncer de mama con micrometástasis (pN1mi) o células tumorales aisladas (pN0 [i +]) en el GC, concluyó que la omisión de LA o RT en pacientes con pN1mi (sn) se asociaba una tasa de recaída axilar (RAx) significativamente mayor a los 5 años, recomendando la necesidad de tratamiento sistémico adyuvante en estas pacientes para aumentar el ILE en mujeres en estadios iniciales de CM.

Históricamente, según el consenso de ASCO de 2005(71), debía realizarse una LA en los casos en que el ganglio centinela es positivo, incluyendo las macrometástasis, micrometástasis y las CTA, siendo indiferente el método de detección (H&E o IHQ). En un cuestionario con carácter multidisciplinar remitido a miembros de ASCO en 2009 sobre recomendaciones en caso de micrometástasis en GC, el 89% de los participantes estuvo de acuerdo en que debe hacerse tratamiento adyuvante sistémico, pero hubo discordancias entre realizar una LA versus radioterapia axilar (RTax).

En 2009, en el consenso internacional de expertos del 11TH St. Gallen(72), se aceptó que en algunos casos de micrometástasis y de CTAs podría obviarse la realización de una LA.

En el 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium de 2010, los resultados del NSBP B-32 revelan que las pacientes con micro o macrometástasis en el ganglio centinela que han recibido tratamiento sistémico presentan una reducción del 78% de la mortalidad y un aumento en el ILE del 76%(50).

Galimberti y cols presentaron en el 34rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium de 2011 el resultado del ensayo **IBCSG 23-01** del International Breast Cancer Study Group, que compara disección axilar o no en pacientes con T1 y T2 y ganglios clínicamente negativos, con micrometástasis en el ganglio centinela(73)(Fig.1.15). Es un estudio multicéntrico, cuyo objetivo principal es la supervivencia libre de enfermedad. Ninguna paciente recibió radioterapia en axila. Con un seguimiento de 60 meses y una supervivencia global del 98% a los 5 años, la recidiva locoregional fue de 0,2% en el grupo de la LA (un caso axilar) y del 1,1% en el grupo de no LA (dos casos axilares).



**Figura 1.15.-** *Diseño del ensayo IBCSG 23-01(73).*

Según estos resultados en pacientes con micrometástasis con lesiones inferiores a 5 cm, no es necesario realizar linfadenectomía axilar.

**El AATRM 048/13/2000**(74) tampoco demostró ninguna diferencia en la SG entre la LA y no LA en pacientes con afectación de ganglios microscópica, clínicamente negativos y tras 5 años de seguimiento [95% vs. 93%;  $p = 0,325$ ](Fig.1.16).

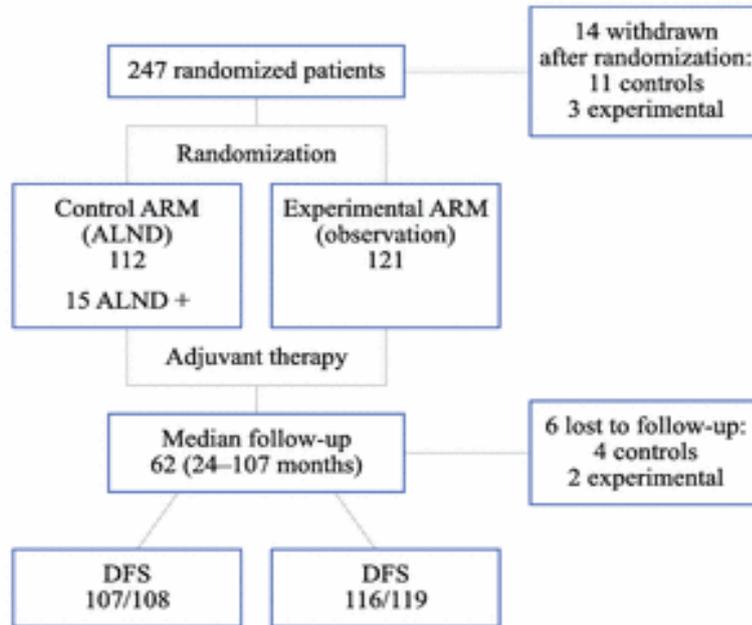


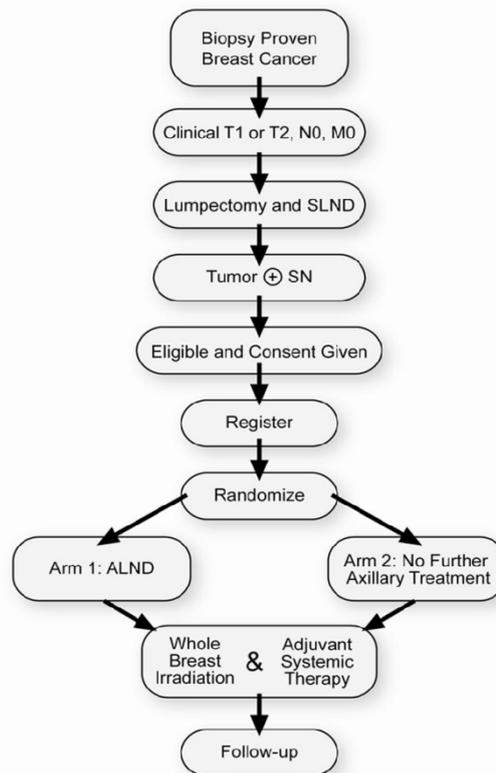
Figura 1.16.-Diagrama de flujo de inclusión en el estudio **AATRM 048/13/2000**

En ninguno de los estudios referidos se objetivaron diferencias ni en la recidiva local, regional, ni en la SLE, con cifras de supervivencia global en todos ellos > 90% y con muy bajas tasas de recidiva axilar (< 2%). La incidencia de linfedema, fue sistemáticamente menor en la rama sin LA. La mayoría de pacientes de los ensayos mencionados recibieron radioterapia.

### E.- Evidencias sobre el manejo axilar tras BSGC positiva.-

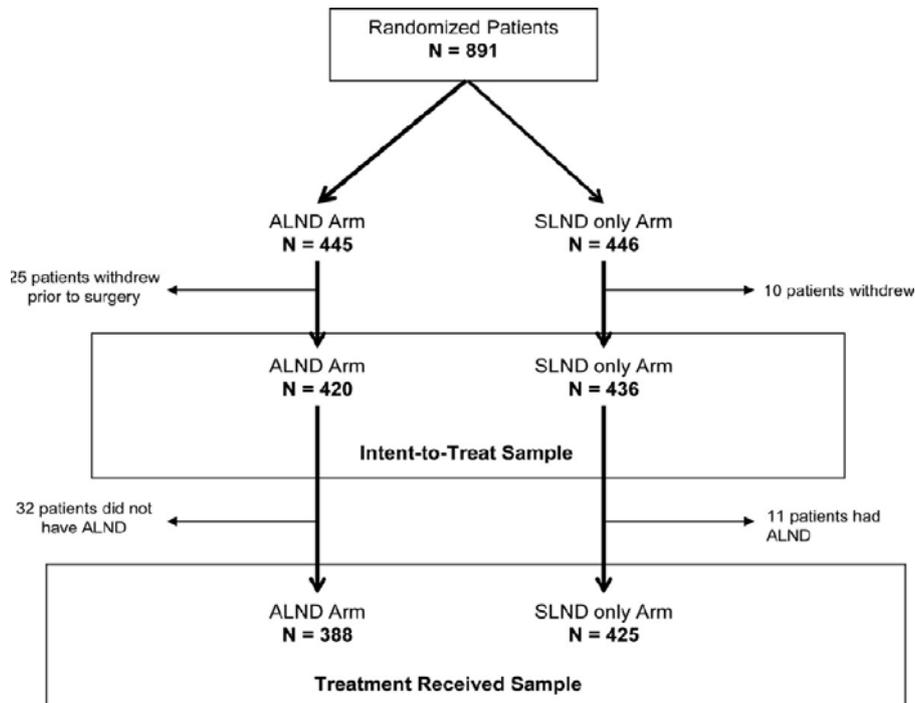
Recientemente, en un paso más en la intención “mínimamente invasiva” del tratamiento axilar en el CM, se ha comenzado a considerar la posibilidad de evitar la linfadenectomía en pacientes con afectación axilar metastásica constatada. El ensayo **ACOSOG Z0011** (American College of Surgeons Oncology Group)(75) presentado en ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2010 constituye el estudio de referencia para la omisión de LA en casos de GC con macrometástasis. En este ensayo multicéntrico se incluyeron pacientes con cáncer cT1-T2,cN0cM0, con indicación de cirugía conservadora (CC) y quimioterapia adyuvante y radioterapia posterior. Tras la realización de BSGC, las pacientes con dos o menos ganglios positivos y sin invasión de la grasa periganglionar, se aleatorizaron a LA posterior versus no cirugía adicional axilar (Fig 1.17).

Z0011 Study Design Schema



**Figura 1.17.-** *Ensayo ACOSOG Z0011(75).- Criterios de selección de pacientes con CM*

Finalmente se incluyeron 891 pacientes con CM, 420 se aleatorizaron a LA y 446 a BSGC sin cirugía posterior (Fig.1.18). El 96% de las pacientes recibieron tratamiento adyuvante sistémico (hormonal o quimioterápico) y 2 campos tangenciales de radioterapia sobre la mama. Las variables de evaluación finales fueron la SG, y como variable secundaria, el control regional.



**Figura 1.18.- Ensayo ACOSOG 20011.- Aleatorización de pacientes**

Tras un seguimiento mínimo de 6,3 años no se apreciaron diferencias significativas tanto en SG como en SLE:

- SG 91.8% (95% CI, 89.1%-94.5%) con LA y 92.5% (95% CI, 90.0%-95.1%) con BSGC.
- SLE 82.2% (95% CI, 78.3%-86.3%) con LA y 83.9% (95% CI, 80.2%-87.9%) con BSGC.

En el grupo de LA se encontraron mayor número de macrometástasis y un 27% de ganglios linfáticos no centinelas (GLnC) afectados.

La recurrencia a los 5 años fue de 1,6% en el grupo sin LA (95% CI, 0,7%-3,3%), frente al 3,1% (95% CI, 1,7%-5,2%) en el grupo con LA, menor incluso de la esperada teniendo en cuenta la tasa de falsos negativos (FN) probable.

Este estudio sugiere que no todas las metástasis desarrollan enfermedad clínicamente detectable en pacientes seleccionadas, ya que la eliminación de ganglios linfáticos metastásicos adicionales no se tradujo en un menor número de recurrencias locorregionales, en un tiempo medio de seguimiento de 6,3 años.

El estudio tiene una serie de limitaciones: no completó el reclutamiento de 1900 pacientes previsto (se incluyeron 891 pacientes), el 83% de ellas tenía RE (+) y el 35% tenían sólo micrometástasis en la BSGC, considerándose un sesgo por el tipo de tumor menos agresivo y susceptible de tratamiento hormonal. En ambos grupos la mayoría de las mujeres tenían más de 50 años. Estos hallazgos dificultan su aplicabilidad en otras poblaciones. Por otro lado, no se realizaron estudios del receptor de Her2 en el momento del ensayo y parecía existir un mayor número de tumores de mayor tamaño y con invasión linfovascular en el grupo de LA. Tiene deficiencias metodológicas como la inclusión de un número pequeño de casos en muchos hospitales, el hecho de que varias pacientes no recibieron el tratamiento declarado, el estudio de pacientes previamente excluidas y la pérdida de datos en el seguimiento en ambos brazos del estudio. De todas estas limitaciones, la principal crítica hacía referencia al escaso tiempo de seguimiento (6,3 años) en una población con predominio de pacientes postmenopáusicas y receptores hormonales positivos. En respuesta a estas críticas recientemente se han publicado los resultados del seguimiento de las pacientes del ensayo a 10 años, siendo similares a los inicialmente publicados(76), reafirmando la seguridad de la omisión de LA en este subgrupo de pacientes: la incidencia acumulada de recaída regional a los 10 años en la axila ipsilateral fue similar entre cada brazo, con 2(0,5%) en el grupo sometido a LA en comparación con 5 (1,5%) en el grupo con indicación de BSGC. La incidencia acumulada de recidivas locales a los 10 años fue de 12 (3,8%) y 19 (5,6%) en los brazos con indicación de LA y BSGC respectivamente.

A pesar de estas limitaciones, el estudio ha tenido gran repercusión clínica y las evidencias aportadas por el mismo respecto de la seguridad en la omisión de LA tras BSGC+ en este subgrupo de pacientes queda recogida en la guía NCCN, una de las guías clínicas de referencia en oncología mamaria (Fig.1.19).

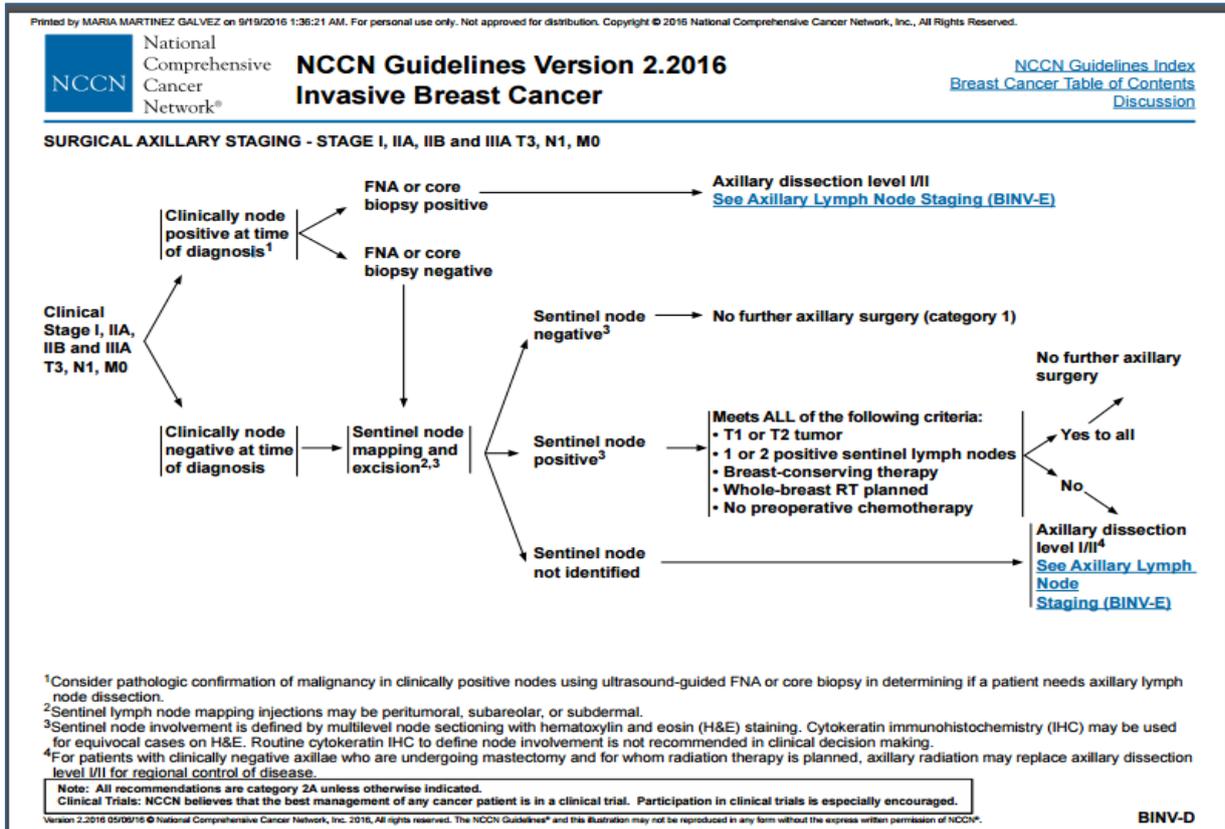
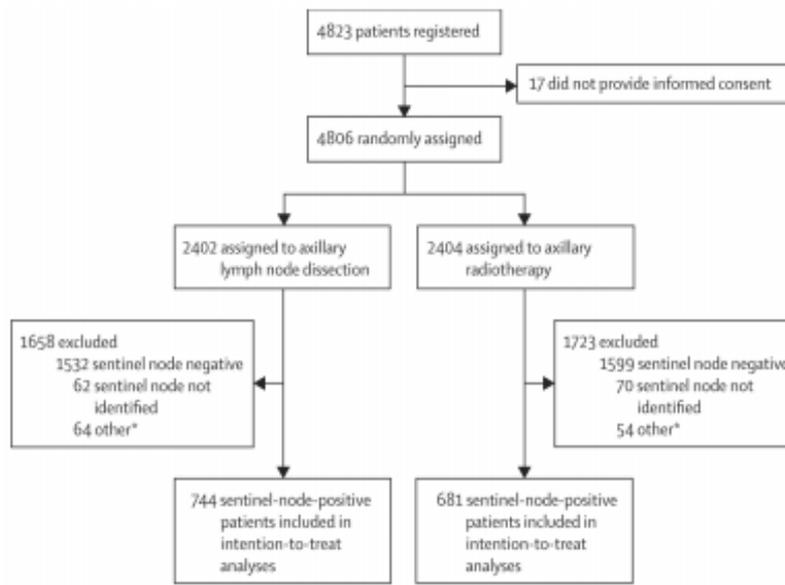


Figura 1.19.- Criterios del ensayo ACOSOG Z001 incluidos en la guía NCCN, versión 2.2016(176)

El ensayo **AMAROS**(77) y el ensayo del Internacional Breast Cancer Study Group (IBCSG) también evalúan la necesidad de LA completa en pacientes con metástasis en la BSGC en pacientes con indicación de cirugía conservadora (CC) o mastectomía (Fig.1.20).

En el ensayo AMAROS se aleatorizaron 4823 pacientes con CM cT1b-2N0, tratadas con CC o mastectomía, sin ganglio positivo a la palpación y con GC positivo. Se comparó la realización de LA vs la administración de RT (axila niveles I + II + III + supraclavicular medial, 25x2Gy o equivalente). Se permitía RT en los pacientes tras LA con 4 o más ganglios afectados. En este estudio el objetivo primario fue la recidiva axilar a los 5 años.



**Figura 1.20.- Diseño ensayo AMAROS(78)**

El estudio demostró que puede lograrse un excelente control axilar con radioterapia. Se reclutaron inicialmente 1425 pacientes con afectación del GC. Durante el seguimiento se detectaron 10 recaídas axilares, 4 en pacientes con GC negativo y 6 entre las que tenían afectación del GC y que recibieron radioterapia. En el grupo de LA un 33% presentó afectación ganglionar. Con un seguimiento mediano de 6,1 años no se objetivaron diferencias respecto a la tasa de recidiva axilar, siendo ésta a los 5 años menor del 2%. La incidencia de linfedema fue sistemáticamente menor en la rama sin LA. Antes de publicar los resultados del ensayo AMAROS en 2014, y como resultado de la notificación temprana de sus resultados, en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 2013, en los registros disponibles hasta ese momento, en 2013-2014, 22,4% de estas pacientes fueron sometidas a BSGC como única intervención frente al 6% antes de su publicación.

En España se ha confeccionado y revisado de forma multidisciplinar un consenso para la actitud sobre el tratamiento axilar tras BSGC en pacientes con CM, contemplando todas las situaciones anteriormente descritas, con varias ediciones en 2001, 2005, 2010 y actualizado en el congreso de la SESPM en Madrid en 2013(79). En dicho consenso se concluye que el valor «carga tumoral» (número de copias de ARN contabilizado por el método OSNA) es más predictivo de afectación axilar en ganglios “no centinelas” que los grupos pronósticos definidos según la clasificación TNM-7ª edición (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis). No constituyen indicación de LA los casos con baja carga tumoral y perfil de bajo riesgo: pacientes en las que el sumatorio del número de copias de cada uno de los GC estudiados es igual o inferior a 15.000 copias de ARNm-CK19. Constituye, según este consenso, indicación de LA la carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias, salvo en el contexto de pacientes con criterios de «bajo riesgo» del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 (dos o menos ganglios afectados) o en el contexto de ensayos clínicos

#### **F.- Situaciones especiales: cadena mamaria interna y ganglios intramamarios.-**

##### **Cadena mamaria interna.-**

Con la aparición de la BSGC, la disección ganglionar de la cadena de la mamaria interna ha vuelto a estar presente en la clasificación TNM, en su 6ª edición desde enero de 2003.

La presencia de metástasis en la cadena mamaria interna se asocia a peor pronóstico, ocurriendo en el 23% de los casos de CM, asociada a metástasis axilares o como única localización. Un 8-10% de los casos con axila negativa presentan metástasis en la cadena mamaria interna(80).

En el tratamiento loco-regional de la afectación de la cadena mamaria interna debemos considerar el protocolo **EORTC 22922**(81), cerrado en 2004, en el que parece que se obtienen beneficios sobre la SG y la SLE al efectuar irradiación paraesternal en pacientes con metástasis en cadena mamaria interna aunque ésta no está libre de riesgos sobre pulmón y corazón. Los resultados sobre supervivencia a los 10 años están todavía pendientes.

El metaanálisis publicado por Budach W et al en 2013(82) concluyó que la radioterapia regional adicional a la mama interna y los ganglios linfáticos supraclaviculares mediales mejora, de forma estadísticamente significativa, la SLE, la supervivencia libre de metástasis a distancia y la SG en el cáncer de mama etapa I-III.

Sin embargo, no hay consenso en la necesidad de extirpación de estos ganglios cuando son metastásicos, dada la escasa repercusión de la cirugía sobre mama interna en la SG, siendo un tema controvertido que podría considerarse de investigación(80). La extirpación de ganglios de la cadena mama interna puede ser dificultosa y en tratamientos conservadores requiere habitualmente hacer una incisión adicional, además del riesgo de neumotórax y sangrado.

#### **Ganglios intramamarios.-**

La presencia de ganglios centinelas intramamarios oscila entre el 0,7 y el 14% en la linfogammagrafía, pudiendo explicarse estas diferencias según la técnica de inyección del trazador. Puede presentarse junto con ganglios axilares o no. En el estudio realizado en el European Institute of Oncology se identifican asociados a ganglios centinelas axilares en un 0,2% de los casos(83). Las metástasis de ganglios intramamarios no necesariamente se asocian a ganglios positivos axilares, aunque el drenaje en ambas localizaciones obliga a biopsiar las dos áreas. El tratamiento de la axila solamente dependerá del estado del GC axilar. Si solamente hay drenaje intramamario y es positivo, la decisión de LA debe individualizarse(84).

#### 1.4.- MANEJO AXILAR EN EL CONTEXTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

La terapia neoadyuvante (QN), o quimioterapia primaria, entendida como el uso de citostáticos previos a la cirugía, se utiliza cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de CM. Presenta varias ventajas respecto de la terapia adyuvante: incremento en la indicación de CC tras reducción del tamaño de los tumores primarios grandes, tratamiento inicial sistémico y la posibilidad de medir la respuesta a la quimioterapia del tumor primario(85). De hecho la respuesta patológica completa (pRC) tras la neoadyuvancia se considera un factor de buen pronóstico que se produce el 30-40% de los pacientes(86). Las pacientes HER2neu-positivas que reciben pertuzumab y lapatinib con Herceptin® pueden llegar a presentar una respuesta completa en el 60% de los casos.

La ecografía axilar incrementa la población con indicación de QN en pacientes con CM: Turaga et al. (87) mostró que la ecografía axilar se asoció significativamente con un mayor uso de la QN (49,7%) en pacientes sometidas a ecografía axilar en relación con el grupo control (21,1%). Este procedimiento identifica axilas metastásicas (N1), lo que en tumores >2cm es especialmente determinante para la indicación de la QN. Por otra parte también permite identificar pacientes cN2/N3 que se clasifican como etapa III, enfermedad localmente avanzada, siendo la terapia sistémica de entrada seguida del tratamiento locorregional la opción de tratamiento indicada en estas pacientes.

Siguiendo la línea conductora del momento actual del objetivo de ahorro de LA, esta población representa un subgrupo de ahorro potencial de LA cuando es posible obtener una respuesta axilar completa patológica tras QN. Esto disminuiría el riesgo de morbilidades asociadas, como el linfedema, el dolor, el entumecimiento, y la disminución de la movilidad del brazo en pacientes que tradicionalmente han sido sometidas a LA. Sin embargo, el momento más apropiado para la realización de BSGC en el contexto de la QN es un objetivo principal de debate(87,88,89,90,91). La práctica de realizar una biopsia del ganglio centinela antes de la quimioterapia neoadyuvante (preQN) (ante axila clínicamente negativa) permite una mayor exactitud en la estadificación que la BSGC postratamiento, siendo su mayor utilidad la información aportada a los oncólogos radioterápicos sobre la indicación de radiación y el pronóstico. Sin embargo requiere de una intervención quirúrgica previa al comienzo del tratamiento, pudiendo ser motivo además de un retraso en el comienzo del mismo.

Por otro lado, la paciente con un resultado positivo para metástasis en la BSGC preQN será sometida a LA final, independientemente de la respuesta, lo que resulta un procedimiento innecesario ante la potencial respuesta completa ganglionar a la QN (sobretratamiento).

Así, en el momento posterior a la quimioterapia primaria puede valorarse la respuesta a nivel ganglionar y obtener una mayor información sobre el resultado del tratamiento, evitando, potencialmente, un sobretratamiento por exceso de LA en subgrupos con respuesta ganglionar completa. Como aspectos negativos de esta segunda opción nos encontramos la posibilidad de infravalorar el estado inicial ganglionar y de infraestadificar el estado final por los posibles FN.

En el consenso internacional de expertos del 11TH St. Gallen de 2009 se presentaron resultados de BSGC después de tratamiento neoadyuvante, pero con poca evidencia, respecto de su seguridad dadas las cifras de FN en este contexto. En la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Estado actual y futuro de la terapia sistémica neoadyuvante en el cáncer de mama primario de 2011(92)(93), la recomendación es realizar la BSGC después de la terapia neoadyuvante en aquellos casos con axila negativa previa al tratamiento, y hacer PAAF en los casos en que se sospecha una respuesta axilar incompleta.

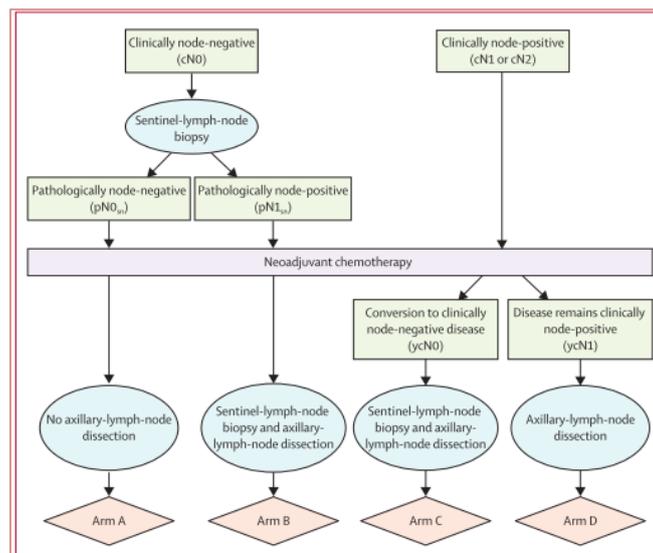
En cambio, la NCCN-2012 considera que la BSGC debe hacerse antes del tratamiento sistémico neoadyuvante, y que en el caso de ganglio centinela negativo puede no realizarse la linfadenectomía axilar, tanto en los casos en que se precise una mastectomía como si el tratamiento sobre la mama es conservador. En la última versión de 2016, se admite la realización de BSGC antes o después de la quimioterapia neoadyuvante (postQN) en pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico.

Recientemente varios ensayos han valorado la seguridad de la técnica después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con axila inicial positiva, siendo los principales el ensayo ACOSOG Z1071 y el SENTINA.

En el ensayo **ACOSOG Z1071**(86) realizado en 756 pacientes cN1 que se sometieron a quimioterapia seguida de BSGC y LA, se encontró una tasa de falsos negativos del 12,6% (90% BCI, 9,85% -16,05%) superando el umbral de exactitud diagnóstica especificado de antemano del 10%.

Aunque la tasa de detección mejoraba cuando se obtenían más de dos ganglios centinelas, teniendo en cuenta este umbral de aceptabilidad, se plantea la necesidad de cambiar el enfoque y la selección de los pacientes para mejorar la sensibilidad de la técnica en esta población.

**El SENTINA(88)** es un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico realizado en 103 instituciones de Alemania y Austria. Se incluyeron 1737 pacientes con CM e indicación de QN. Los pacientes con ganglios negativos clínicamente (cN0) fueron sometidos a BSGC preQN (grupo A). Si el ganglio centinela fue positivo (pN1), un segundo procedimiento de biopsia centinela de los ganglios linfáticos se llevó a cabo después de la QN (grupo B). Las mujeres con enfermedad clínicamente positiva (cN+) recibieron QN. En los casos de respuesta completa ganglionar clínica (ycN0; el brazo C) se realizó BSGC seguida de LA. Sólo las pacientes cuyo estado clínico ganglionar se mantuvo positivo (ycN1) fueron sometidos a LA sin BSGC (brazo D) (Fig 1.21).



**Figura 1.21.- Diseño del ensayo SENTINA(88).**

El objetivo principal fue la valoración de la precisión (tasa de FN) de la BSGC postQN en pacientes que convierten de cN1 a ycN0 durante la QN (brazo C). Los objetivos secundarios incluyeron la comparación de la tasa de detección de la biopsia centinela de los ganglios linfáticos antes y después de la quimioterapia neoadyuvante.

Los hallazgos de SENTINA sugieren que la tasa de detección y precisión (tasa de FN) de la BSGC son inferiores para los pacientes cuya axila se negativiza durante la QN a partir de un estado axilar inicial positivo, en comparación con los que se someten a BSGC preQN. La precisión de la BSGC es aún menor si sólo se obtiene uno o dos ganglios tras QN. La adición de colorante azul puede mejorar la precisión. Según estos resultados, no se aconseja la realización de una segunda BSGC después de la QN, en pacientes con ganglio centinela positivo preQN.

Esto hace que, actualmente, el tratamiento quirúrgico estándar para los pacientes que reciben quimioterapia preoperatoria con axila positiva al inicio incluya la LA, debido a la alta tasa de FN para la realización de la BSGC. Sin embargo, esto se traduce en un número considerable de procedimientos y morbilidad innecesaria ante una respuesta axilar completa.

En el intento de ofertar la técnica del ganglio centinela a pacientes sometidas a QN, con el objetivo de evitar LA innecesarias, se han propuesto estrategias para disminuir la tasa de FN en la detección del ganglio(91). Es imprescindible como medida de seguridad en la comprobación de respuesta completa identificar el ganglio inicialmente positivo que debe ser eliminado en la cirugía final. La colocación de clips en los ganglios metastásicos después de la PAAF o biopsia, el marcaje prequirúrgico del mismo, la utilización de técnicas combinadas de localización y la obtención de un mayor número de ganglios centinelas durante la técnica, disminuye dicha tasa de FN(88).

En el mismo sentido, surgen estudios que intentan medir la capacidad de diferentes técnicas de imagen en la valoración de respuesta.

Tina J Hieken(94), en su serie de 272 pacientes concluye que las técnicas de imagen : ecografía, resonancia magnética (RM) y PET-TAC, son insuficientes para predecir la persistencia de enfermedad metastásica tras QN en pacientes yCN+. Así, la sensibilidad postQN para identificar persistencia de metástasis fue de 69,8% para ecografía, 61% para RM y 63,2% para PET-TAC.

Kuerer et al.(95) estudiaron 147 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado que se sometieron a examen físico y ecografía, en el momento del diagnóstico y después de QN. Después de QN, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la ecografía fueron 62%, 70%, 83% y 44%, respectivamente.

Klauber- Demore et al.(95) observaron que el uso de la ecografía después de QN presentaba un VPP del 83 % , con VPN de sólo el 52%.

Por último, Vlastos et al.(98) estudiaron la ecografía en pacientes en cáncer localmente avanzado sometidas a QN y observaron un bajo VPP y VPN: 67% y 49%, respectivamente, siendo la precisión global de la ecografía de un 57% para la valoración de respuesta ganglionar.

Ante la ausencia de una descripción suficientemente fiable de hallazgos ecográficos de sospecha metastásica tras el tratamiento, el uso de la ecografía como predictora de respuesta es escaso. Tampoco se contempla en los protocolos actuales la realización de una nueva PAAF (punción aspiración con aguja fina) de aquellos ganglios en los que persisten signos de afectación metastásica ecográfica tras la QN. La PAAF podría confirmar la persistencia de metástasis y evitar la necesidad de la BSGC, ahorrando costes y procedimientos y disminuyendo la posibilidad de FN. Hipotéticamente, las pacientes con ganglios ecográficos normales postQN, correctamente seleccionadas podrían beneficiarse de la BSGC con bajo riesgo de FN.

En cuanto a la resonancia magnética, Memarsadeghi M(97), valoró el uso del USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide), en uno de los mayores estudios de este agente de contraste para RM hasta la fecha, en pacientes con CM. El USPIO es un agente de contraste a base partículas de óxido de hierro paramagnético con afinidad ganglionar. Estas partículas tienen un efecto T2 predominante (susceptibilidad magnética) y producen una caída de la señal en las secuencias potenciadas en T2. Esta hipointensidad de señal se encuentra en ganglios con tejido normal (sistema reticuloendotelial), ocupado por las partículas de óxido de hierro, no estando presentes en los ganglios con invasión metastásica. Los autores afirman que mejora la sensibilidad y especificidad de 79% a 98% y de 71% a 100% respecto de la RM sin contraste específico. Sin embargo aún no se ha convertido en un agente de contraste utilizado comúnmente.

### 1.5.- LA RADIOTERAPIA EN EL CONTEXTO DE LA CIRUGÍA AXILAR MÍNIMAMENTE INVASIVA.-

Hasta la actualidad, el tratamiento estándar del cáncer de mama, tanto en las pacientes con afectación ganglionar confirmada por PAAF ecoguiada, como en las pacientes sin afectación ganglionar clínica tras BSGC +, ha venido incluyendo la LA. Como ya se ha comentado, esta técnica es el “gold standard” para conocer el número de ganglios linfáticos axilares afectados, que es uno de los factores pronósticos más importantes en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz(6). El número de ganglios afectados es también un factor importante en la indicación de radioterapia (RT) y para la planificación de las áreas ganglionares a irradiar(98).

En general, en las pacientes con cuatro o más ganglios afectados se indica el tratamiento con RT, tanto de la mama o pared torácica, como de las áreas ganglionares. Los volúmenes a irradiar tras la LA, cuando está indicada, incluyen, de forma estándar, los ganglios supraclaviculares y el nivel III axilar, quedando los niveles I, II y los ganglios de la cadena mamaria interna para casos especiales, como enfermedad voluminosa axilar, LA insuficiente o afectación histológica demostrada de la cadena mamaria interna.

Los ensayos ACOSOG Z0011 e IBCSG 23-01 mostraron que en las pacientes con enfermedad metastásica limitada en GC que fueron tratadas con el tratamiento conservador de la mama, incluyendo la irradiación de toda la mama y el tratamiento sistémico adyuvante, podría evitarse la LA sin comprometer el control locorregional o la SG. Sin embargo, en las pacientes que no encajan en los criterios del ensayo Z0011 (pacientes con indicación de mastectomía, por ejemplo) se sigue indicado LA para una afectación metastásica similar. Para estas pacientes, los resultados del ensayo AMAROS sugieren que la radioterapia axilar es un tratamiento válido y con menos morbilidad que la LA(77).

Otra cuestión es si debería realizarse RT regional después de BSGC+ sin indicación de LA.

Existe un claro consenso sobre la necesidad de RT en pacientes con afectación de >3 ganglios linfáticos afectados después de LA, y una fuerte recomendación de las directrices internacionales (ASCO) para irradiar cuando se ven afectados de 1 a 3 ganglios linfáticos., especialmente tras mastectomía y en pacientes premenopáusicas(99).

Así, la actualización de estas directrices se debería centrar en los siguientes puntos clave:

- RT en pacientes con uno a tres ganglios linfáticos positivos.
- RT en pacientes sometidos a QN.
- RT en mujeres con tumores T1-2 y BSGC+ sin LA.

El mayor riesgo es el de un potencial tratamiento adyuvante insuficiente (radioterapia y quimioterapia) por infratratamiento de pacientes con CM al no conocer el estadio ganglionar completo tras BSGC + y sin LA posterior. Esta información tiene mucha importancia para el oncólogo radioterápico en la indicación del tratamiento y en la definición de los volúmenes a tratar.

El número de adenopatías positivas nos indica qué riesgo hay de afectación de la cadena supraclavicular y nivel III axilar. Cuando este riesgo es clínicamente relevante se realiza irradiación a dicho nivel.

A Roosen et al. analizaron el impacto de la omisión de la LA, en un subgrupo de 58 pacientes que cumplían criterios del ensayo ACOSOG Z0011, sobre la decisión de tratamiento adyuvante posterior: radioterapia y quimioterapia. La conclusión del estudio es que no existen diferencias significativas en la indicación de dichas terapias tras la obtención de la información completa de la axila tras LA respecto de la BSGC+, especialmente en el momento actual en la que la indicación de tratamiento adyuvante está orientada por otros factores pronósticos al margen del número de ganglios afectados(100).

Straver et al.(101) obtienen una conclusión similar en su estudio aleatorizado de 300 pacientes con LA tras BSGC+ y 200 tratadas con radioterapia, respecto de la indicación de terapias adyuvantes. En el análisis multivariante realizado, las variables edad, grado tumoral y tamaño de las metástasis mostraron una relación estadísticamente significativa con la indicación de dichas terapias, no siendo determinante el número de ganglios afectados. Sin embargo, estos resultados son cuestionados por Aigner et al.(102). En su estudio de 132 pacientes con GC+ con criterios del ensayo ACOSOG, la adición de la LA en el estudio completo axilar mostró una tasa de cambio en la indicación de quimioterapia del 18,2% y del 5,3% para RT axilar.

De forma similar, en el estudio de Montemurro et al.(103) en el que se incluyeron 321 pacientes, se concluyó que el cambio de indicación de terapias adyuvantes únicamente era significativo en pacientes con CM luminal A y luminal B/HER2 negativo.

Otra cuestión paralela, como hemos visto, es la indicación de RT en el contexto de pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante (QN). Las ventajas de realizar BSGC después de QN son la realización del procedimiento quirúrgico en un solo tiempo, la posibilidad de ahorrar LA ante respuesta completa, y el conocimiento de la respuesta a la QN, ofreciendo información pronóstica. Ante la persistencia de enfermedad metastásica la indicación de RT es clara, siendo mucho más dudosa su indicación si la respuesta ganglionar es completa.

En la actualidad el impacto de la omisión de la LA tras BSGC+ en la indicación de radioterapia está influenciado por los diferentes protocolos en cada país y en cada unidad clínica por lo que podríamos decir que la individualización de la indicación en función de un cuidadoso balance de riesgos y beneficios con la paciente está convirtiéndose en la norma(104).

## **1.6.- ANATOMÍA DE LA AXILA.-**

### **1.6.1.- PAREDES AXILARES.-**

La región axilar se define como el conjunto de partes blandas que se encuentran entre la pared costal medialmente, el húmero y la articulación del hombro lateralmente, y la escápula posteriormente. Tiene forma de pirámide cuadrangular truncada en donde se describen 4 paredes (anterior, posterior, medial y lateral) una base y un vértice. El continente está formado por cada una de las paredes de la pirámide truncada así como por el vértice y su base, mientras que el contenido está compuesto de grasa, el paquete vasculonervioso de la región y nódulos linfáticos (Fig.1.22).

**La pared anterior** está limitada por la clavícula superiormente, el borde inferior del pectoral mayor inferiormente, por el triángulo deltopectoral lateralmente y medialmente por una línea que pasa por el límite lateral de la región mamaria.

**La pared posterior** de la región axilar la constituyen 3 músculos que son el subescapular, el redondo mayor (teres mayor) y el dorsal ancho (latissimus dorsi). Los músculos redondo mayor y dorsal ancho se hallan separados del músculo subescapular y el redondo menor (teres menor) por un espacio triangular denominado espacio escapulohumeral.

**La pared medial** está conformada por la pared costal recubierta por el músculo serrato anterior. La pared lateral está conformada por el músculo bíceps braquial y el músculo coracobraquial. El vértice tiene como límites anteriormente la clavícula y el músculo subclavio, posterior y lateralmente el borde superior de la escápula y la apófisis coracoides, medialmente la primera costilla y la primera digitación del músculo serrato anterior.

**La base** es el llamado “hueco de la axila” y está constituida de superficie a profundidad por piel, tejido celular subcutáneo, fascia axilar (hoja superficial) y fascia axilar (hoja profunda). La fosa axilar es el espacio comprendido entre las paredes de la pirámide y es aquí donde se encuentra ubicado el contenido de esta región: grasa, el paquete vasculonervioso que está constituido por la arteria y vena axilar, plexo braquial y sus ramos terminales, y los ganglios linfáticos profundos.

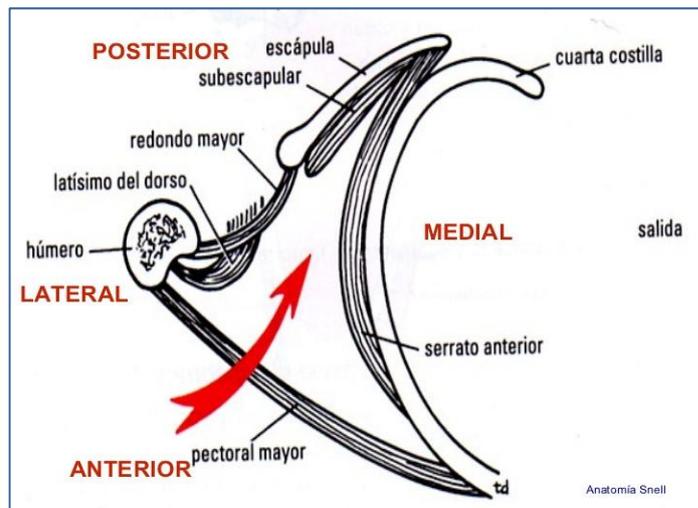
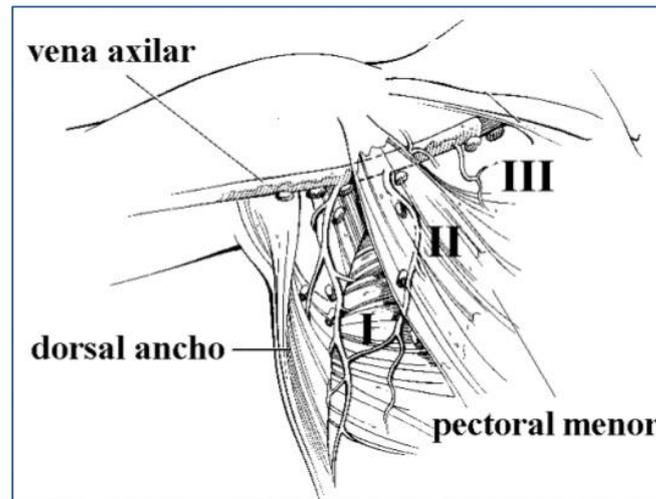


Figura 1.22.- Esquema de las paredes anatómicas de la axila

Desde el punto de vista oncológico, actualmente los ganglios axilares se consideran divididos en tres grupos de utilidad clínica: los niveles de Berg(104)(Fig 1.23).

- **Nivel I:** ganglios desde el borde externo de la glándula hasta el borde externo del pectoral menor.
- **Nivel II:** ganglios situados por detrás del pectoral menor.
- **Nivel III:** ganglios entre el borde interno del pectoral menor y la entrada en el mediastino.

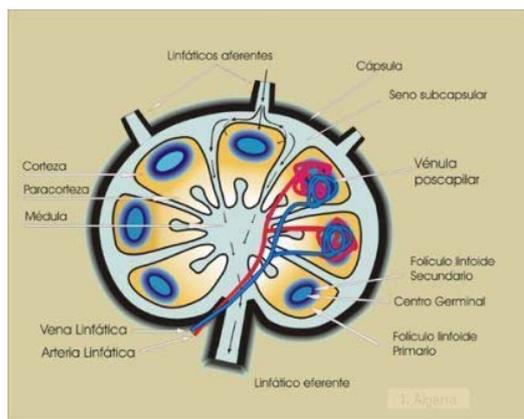


**Figura 1.23.-** Esquema de los niveles axilares anatómicos de Berg

### 1.6.2.- ANATOMÍA DEL GANGLIO.-

La estructura de un ganglio linfático está formada por la corteza en su parte externa que contiene los folículos linfoides, y una parte interna llamada médula que está rodeada por la corteza por todas partes excepto por una porción conocida como hilio. El hilio presenta una depresión en la superficie de los ganglios linfáticos, lo que le da su forma característica reniforme. El vaso linfático eferente surge directamente de esta zona (Fig.1.24).

Las arterias y las venas que suministran sangre a los ganglios linfáticos entran y salen por el hilio. Los folículos linfáticos son un conjunto de linfocitos, cuyo número, tamaño y configuración cambian de conformidad con el estado funcional de los ganglios linfáticos.



**Figura 1.24.- Esquema de la anatomía del ganglio**

La linfa filtra desde el seno marginal a través de la corteza y paracorteza, que contienen linfocitos y fagocitos, hacia el hilio. Los depósitos metastásicos son detenidos por estas células en la periferia del ganglio, lo que conlleva el engrosamiento de la corteza (en primera instancia) que puede ser localizado o excéntrico. Este abultamiento cortical a menudo puede preceder al engrosamiento generalizado de la corteza y a la eventual sustitución de todo el ganglio(105).

### **1.6.3.- GRUPOS GANGLIONARES AXILARES.-**

Se encuentran tres grupos ganglionares a los cuales drenan los principales plexos (Fig.1.25):

**1. Grupo mamario externo:** es el más importante de los tres grupos y está representado por dos a cuatro troncos que se originan del plexo subareolar y se dirigen a la región axilar, anastomosándose con los axilares superficiales que drenan a los ganglios axilares profundos.

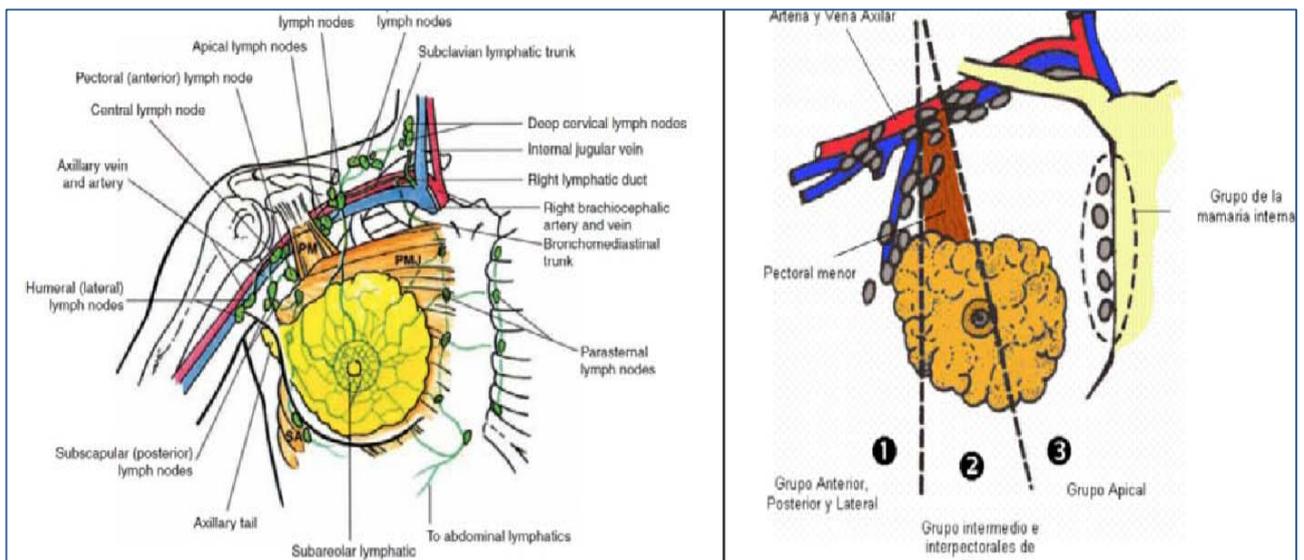
**2. Grupo retropectoral y subclavio:** se originan en la porción posterior de la glándula y a diferencia del grupo mamario externo que rodea el pectoral estos lo perforan y posteriormente se dirigen a la axila o a los ganglios interclaviculares.

**3. Grupo mamario interno:** parten de la porción interna de la mama y se dirigen hacia los ganglios mediastínicos.

Hasta en el 95-98% de las pacientes, la afectación metastásica axilar se produce de forma contigua en los diferentes niveles de Berg, con peor pronóstico cuanto mayor es el nivel afecto alcanzado. Así, el nivel I se encuentra afecto en más del 90% de las pacientes con enfermedad metastásica axilar, siendo además el nivel más accesible al estudio ecográfico. No obstante, existen un 2-5% de metástasis ganglionares que evitan la primera estación ganglionar, afectando directamente al nivel II ó III sin afectar al nivel I (“skip metastasis”)(106).

Pero no sólo existe drenaje linfático de la mama hacia la axila; un 25 % se dirige al territorio de la mamaria interna, sobre todo, los cuadrantes internos y aquellos casos en los que existe afectación masiva de la axila que permite abrir vías linfáticas colaterales, hacia la mama contralateral, región mediastínica, subdiafragmática y/o pared abdominal anterior, todos ellos considerados estadio IV de la enfermedad.

Debido a esta gran variabilidad en el drenaje linfático de la mama y su importancia en el estadiaje, pronóstico y tratamiento, es imprescindible establecer un protocolo de estudio en el que todas las posibles estaciones ganglionares sean evaluadas mediante ecografía.



**Figura 1.25.- Grupos ganglionares axilares. Drenaje linfático de la mama**

## 1.7.- PAPEL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

La palpación se muestra como una técnica insuficiente para determinar el estado metastásico ganglionar en pacientes con CM ya que aproximadamente el 45% de pacientes con exploración negativa tienen enfermedad metastásica(107) y otras patologías (benignas o no) pueden producir un ganglio linfático agrandado detectable en la exploración física.

La mamografía no es un método adecuado para el estudio de los ganglios axilares ya que sólo permite visualizar los ganglios axilares más inferiores situados en el nivel I, siendo sus características inespecíficas y con una tasa elevada de falsos positivos y negativos(108).

La TC ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 82 y 93% respectivamente, similar a la RM (90 y 82%)(109), pero estas técnicas no permiten la obtención de muestra para estudio histológico con facilidad, siendo menos accesibles y más caras. Existen pocas series que evalúen la utilidad de la PET-TC(110), pero han demostrado una tasa elevada de falsos positivos, probablemente en relación a una falta de homogenización de criterios de imagen. Los falsos negativos se deben a micrometastásis (<2mm) y a la afectación adenopática contigua, debido a la escasa resolución espacial actual de estos equipos.

La técnica de la ecografía axilar para la evaluación del CM fue descrita por primera vez en la literatura europea hace aproximadamente 25 años y ha sido adoptada como el método de diagnóstico de elección para la detección de metástasis axilares, sobre todo asociada a la biopsia, siendo una técnica de imagen mínimamente invasiva, de fácil acceso y bajo costo(111). En diferentes metaanálisis esta técnica ha mostrado una sensibilidad en la detección de metástasis ganglionar axilar (N+) de aproximadamente el 50% con VPP (valor predictivo positivo) del 100% cuando se asocia a PAAF. Sin embargo ante una ecografía negativa para sospecha metastásica o tras eco-PAAF negativa encontramos un 25% de ganglios centinelas positivos(112).

La necesidad de la eco-PAAF se vio incrementada con la extensión de la técnica del ganglio centinela debido a su potencial de ahorro de esta técnica cuando las axilas eran identificadas como metastásicas antes de la intervención quirúrgica.

Las ventajas eran evidentes: anticipación del estado metastásico, mejor planificación quirúrgica y ahorro de la BSGC, permitiendo además identificar ganglios masivamente infiltrados que podrían causar un bloqueo a la difusión del trazador, migrando a un ganglio posterior no infiltrado y que hubiese generado un FN(113).

La ecografía permite identificar el cN1 del cTNM de la AJCC, pasando a interpretarse como *axila clínicamente positiva* la que se identifica tras la PAAF de un ganglio de sospecha y no únicamente tras la palpación. Sin embargo, en la clasificación clínica del TNM (Tabla 1.5), los criterios para establecer cN2 y cN3 siguen siendo clínicos (la exploración física por palpación), no contemplando específicamente el papel de la ecografía.

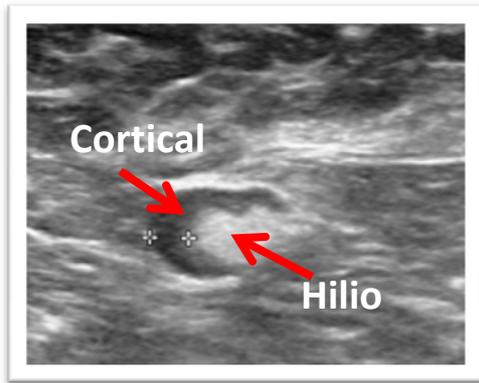
Descriptor	Definition
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases to movable ipsilateral level I-II axillary lymph nodes
N2	Metastases in ipsilateral level I-II axillary lymph nodes that are clinically “fixed” (matted), or in clinically detected* ipsilateral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

Source.—Reference 2.  
 \*Detected at imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) and confirmed with fine-needle aspiration biopsy, core biopsy, or clinical examination, having characteristics that are highly suspicious for malignancy.

**Tabla 1.5.- Parámetro N clínico**

### 1.7.1.- CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS GANGLIOS METASTÁSICOS.-

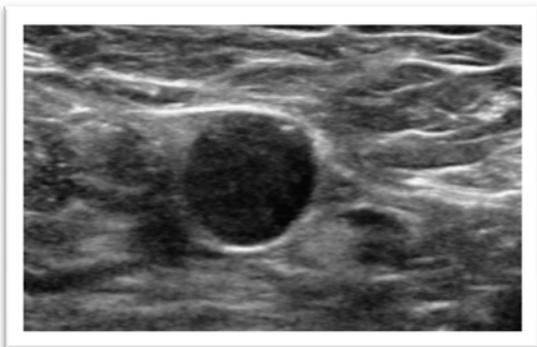
La cortical de un ganglio benigno sin estimular es extremadamente delgada y casi irreconocible en ecografía. El hilio es hiperecoico porque contiene vasos sanguíneos, grasa, y el tejido del seno medular. La cortical es hipoecogénica (Fig.1.26).



**Figura 1.26.-** *Imagen ecográfica de un ganglio normal no metastásico*

Sabemos que las células metastásicas en el líquido linfático llegan al seno marginal en la periferia de un ganglio linfático a través de uno o más canales linfáticos aferentes. La progresiva implantación de un depósito metastásico focal puede acabar en la sustitución completa o el desplazamiento del hilio, lo que conlleva el aspecto hipoecoico del ganglio metastásico comúnmente descrito.

El criterio más habitualmente citado como sospechoso de malignidad ha sido un ganglio totalmente hipoecoico sin hilio graso(114)(Fig.1.27).



**Figura 1.27.-** *Imagen ecográfica de un ganglio metastásico. Sustitución completa de hilio graso*

Este hallazgo de clara sospecha representa uno de los extremos de un amplio espectro de las apariencias ecográficas de los ganglios linfáticos en la enfermedad metastásica. No hace referencia a las primeras etapas de la enfermedad metastásica, en la que la corteza ganglionar (hipoecogénica) y ganglionar hilio (hiperecoico) son muy variables en su proporción y relación.

En el 2008 Bedi et al.(115) mostraron en su estudio in vitro de ganglios de pacientes con CM que los ganglios linfáticos axilares se pueden clasificar de acuerdo con las características morfológicas de la cortical constatando que el tamaño ganglionar no era un criterio predictivo. Clasificó los hallazgos en 6 categorías (tabla 1.6):

- Tipo 1-3: predominantemente hiperecoicos, morfología de benignidad.
- Tipo 4: engrosamiento cortical generalizado.
- Tipo 5: la presencia de lobulación asimétrica focal hipoecoica cortical.
- Tipo 6: ganglio con sustitución completa del hilio graso, de alta sospecha metastásica.

Type	No. of Nodes	True Positive (n)	True Negative (n)	False Positive (n)	False Negative (n)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
1	38	0	38	0	0	0	100
2	36	0	36	0	0	0	100
3	14	0	13	0	1	0	93
4	36	0	32	0	4	0	89
5	35	10	0	25	0	29	0
6	12	7	0	5	0	58	0

**Tabla 1.6.-** Valores predictivos para metástasis de la clasificación morfológica ganglionar de Bedi(115).

Esta clasificación presenta varias limitaciones:

- La apariencia descrita va ligada a un bajo VPP, que en los ganglios de mayor sospecha Bedi 6 era de un 58%, existiendo una gran variabilidad interobservador para la clasificación en 6 tipos morfológicos.
- No se establece medida de referencia de grosor cortical.
- El tipo 4 de Bedi asocia un número importante de falsos negativos.
- En este estudio existe una limitada identificación de los ganglios metastásicos en el cáncer lobulillar, tanto ecográficamente como en el estudio citológico.
- No permite determinar el estado del resto de ganglios axilares.

La conclusión del estudio fue que la presencia de un engrosamiento cortical hipoecoico asimétrico (tipo 5) o un ganglio hipoecoico con hilio totalmente sustituido (tipo 6) debe servir como referencia para la realización de PAAF en la estadificación preoperatoria del cáncer de mama. Este estudio (aunque in vitro) fue un primer intento de elaborar una guía para la mejora del rendimiento de la PAAF en la estadificación preoperatoria del CM.

Duchesne(105) y Deurloo(116) evaluaron las mediciones de la cortical ganglionar estableciendo un límite de 2 y 2,3 mm de grosor cortical, respectivamente, para la realización de PAAF. Ambos estudios estaban orientados a maximizar la sensibilidad para evitar la realización de una BSGC innecesaria. Podkrajsek(117) y Abe(118) evaluaron el espesor cortical en 3 mm, aunque con diferentes niveles de sensibilidad (40% y 95% respectivamente) lo que probablemente refleja la forma en que la diferente prevalencia de metástasis ganglionares en cada estudio afectó a la sensibilidad de la ecografía.

El engrosamiento cortical se describe, como hemos visto, como una característica sospechosa, en particular cuando éste es excéntrico, pero es más difícil de definir un umbral de engrosamiento cortical cuando éste es difuso. En muchos estudios no se especifica este valor y en los que aparece, las poblaciones no son comparables. Se han propuesto medidas absolutas de 2, 2,3 o 3 mm, al igual que fórmulas que definen el engrosamiento cortical como una proporción de la corteza respecto a la anchura del hilio, o de la corteza respecto al eje ganglionar corto pero se trata de una evaluación más compleja y posiblemente menos reproducible.

Amonkar(119), en su estudio presentado en 2013 sobre 439 pacientes, simplifica los criterios de sospecha en cuatro categorías basadas en la cuantificación del engrosamiento cortical y en su morfología (Tabla 1.7):

- **UN2:** ganglio de morfología normal (grosor cortical menor de 2,3 cm e hilio graso central conservado).
- **UN3:** indeterminado (cortical mayor de 2,3 cm engrosada de forma uniforme).
- **UN4:** sospechoso (engrosamiento cortical focal mayor de 2,3 cm, excéntrico con desplazamiento de hilio graso).
- **UN5:** ganglio con hilio totalmente sustituido de alta sospecha metastásica.

Allocated nodal score according to morphological features on ultrasound.	
Nodal score	Morphological feature(s)
UN2 (normal)	Uniform cortex <2.3 mm and centrally placed fatty hilum
UN3 (indeterminate)	≥2.3 mm cortex with uniform cortical thickness
UN4 (suspicious)	Localised bulge of cortex >2.3 mm, eccentric displacement of fatty hilum, small vessels entering cortex of node (colour flow ultrasound)
UN5 (replaced)	Enlarged node with no fatty hilum

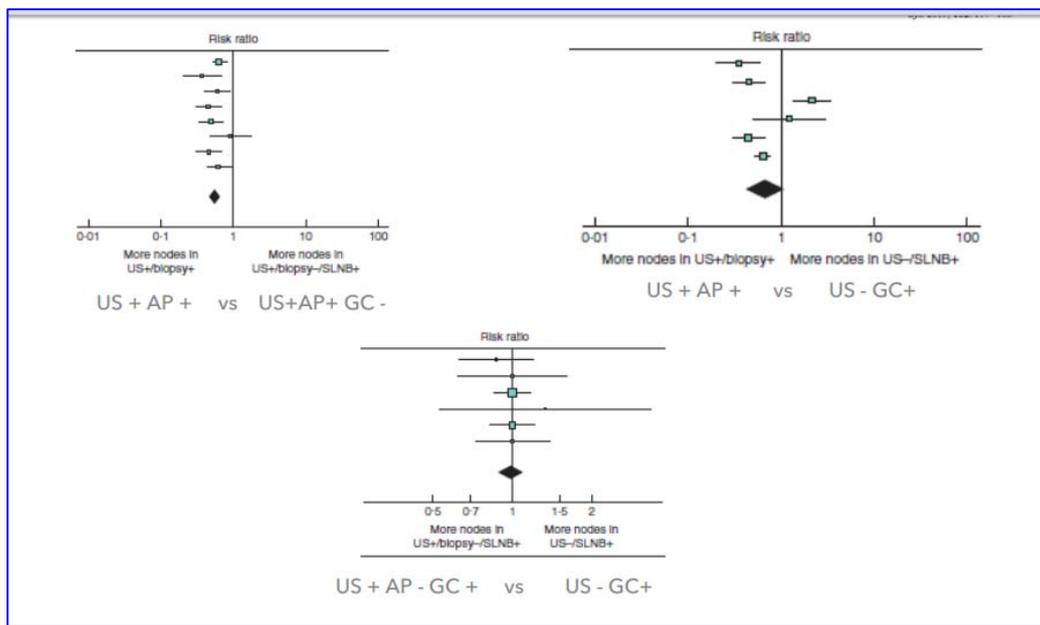
**Tabla 1.7.- Criterios ecográficos de sospecha .- Amonkar(119).**

A pesar de estos descriptores, donde el grosor cortical se establece en 2,3 mm, demuestra en su estudio mediante análisis ROC que con un umbral de espesor 3 mm cortical para biopsia ganglionar se obtiene el nivel más efectivo, con una sensibilidad del 68% y una especificidad del 64% en la detección de metástasis.

Este estudio concluye que la ecografía, aunque sea una técnica dependiente del operador, sigue siendo el método de imagen más práctico, eficaz y menos costoso para el estudio de la axila. Identifica en su serie el 50% de los casos metastásicos (prevalencia de 47% y media tumoral de 1,7 cm), siendo la ausencia o la sustitución del hilio graso una característica muy específica de metástasis.

Este autor ya plantea la necesidad de seleccionar, a través de la imagen, enfermedad axilar de menor volumen antes de la cirugía que pueda beneficiarse de la BSGC, ante las evidencias del ensayo ACOSOG Z0011, y sugiere la necesidad de encontrar un equilibrio entre la detección de metástasis ganglionar y la no realización de LAs innecesarias en pacientes con enfermedad axilar limitada. En este estudio los ganglios con criterios UN3 representaron el 54% de los ganglios axilares y menos de un tercio asociaron metástasis. Además, de estos 27 casos sólo se identificaron antes de la cirugía 11 (41%). Más de la mitad de los pacientes con metástasis ganglionares y ganglios ecográficos UN4 o UN5 tenía 4 o más ganglios axilares metastásicos tras la LA, en comparación con sólo 5 pacientes (18,5%) con criterios UN3. Con estos criterios sólo 3,4% de los pacientes con ecografía normal fueron finalmente pN2 o N3. Amonkar, tras su lema “haciendo menos podríamos lograr más” propone, en pacientes con criterios UN3, la indicación de BSGC sin PAAF ganglionar preoperatoria. Sin embargo existen argumentos para la realización de LA o para indicación de QN en casos de ganglios UN4 y UN5, dada la probabilidad de la enfermedad axilar más avanzada.

El metaanálisis presentado por B.J.Van Welly(120) en el que se incluyen 18 artículos, muestra que los pacientes con cáncer de mama con metástasis axilares detectadas mediante eco-PAAF (ecografía ganglionar axilar seguida de punción citológica de los ganglios de sospecha) tienen un mayor número de ganglios afectados que las pacientes con BSGC+. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Un 58% de pacientes con eco-PAAF+ presentaban un estadio pN2 /N3 (4 ó más ganglios positivos tras LA), es decir, la PAAF identifica la mayoría de pacientes con compromiso ganglionar extenso. Sugiere que estas pacientes con PAAF+ se beneficiarían más de LA directa y serían también posibles candidatas para tratamiento quimioterápico neoadyuvante (Fig1.28).

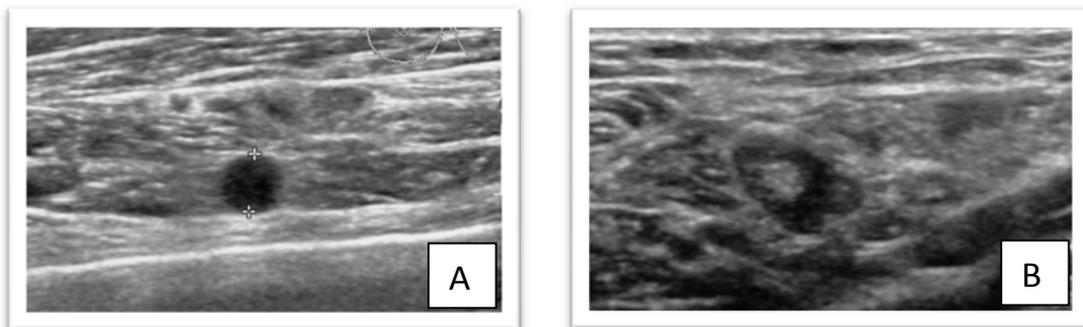


**Figura 1.28.-** Van Wely BJ et al. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast (120).

En las pacientes sin ganglios sospechosos en la ecografía y los que tienen eco-PAAF negativa, posiblemente se podría incluso evitar la BSGC. Esta hipótesis está siendo estudiado en el ensayo SOUND (Sentinel Node vs Observation after axillary UltrasouND) en el que los pacientes con hallazgos axilares negativos en ecografía y cáncer de mama T1, apto para la cirugía conservadora de la mama, se asignan al azar a la BSGC con o sin LA versus ningún procedimiento adicional(121).

### 1.7.2.- NIVELES ECOGRÁFICOS DE BERG.-

Desde el punto de vista ecográfico se pueden identificar los tres niveles anatómicos de Berg tomando como referencia el músculo pectoral menor, de tal forma que no sólo conseguimos valorar ecográficamente la morfología ganglionar, sino que también somos capaces de localizar el ganglio de sospecha en el nivel correspondiente. Sin embargo, este criterio de imagen no es motivo de estudio habitual, y no hemos encontrado referencias bibliográficas sobre la relación de este criterio con la probabilidad y la cuantificación de afectación metastásica axilar. Adicionalmente, tanto el territorio supraclavicular (Fig.1.29) como la axila contralateral deben estar incluidos en el estudio sistemático ganglionar regional de la paciente con CM. El territorio de la mamaria interna no es motivo de estudio convencional(103), siendo mucho más limitada la identificación de adenopatías en este territorio y más dificultosa la obtención de una muestra histológica.



**Figura 1.29.-** Ganglios metastásicos en localización infraclavicular, nivel III de Berg (A) y en localización supraclavicular(B).

### 1.7.3.- PAAF Ó BAG GANGLIONAR EN CM.-

Respecto de la obtención de una muestra histológica ecoguiada mediante PAAF o BAG (biopsia con aguja gruesa), los estudios clásicos presentan cifras dispares de sensibilidad y especificidad, estando mucho más implantada la PAAF que la BAG en el estudio del ganglio en las distintas unidades de diagnóstico.

Study	Type of biopsy	N	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Krishnamurthy et al. <sup>4</sup>	FNA	106	86.4	100
Kuennen-Boumeester et al. <sup>12</sup>	FNA	183	57	96
Bedrosian et al. <sup>13</sup>	FNA	22	25	100
Damera et al. <sup>14</sup>	Core	54	42	100
Podkrajsek et al. <sup>6</sup>	FNA	49	84	91
Topal et al. <sup>5</sup>	Core	39	90	100
Van Rijk et al. <sup>8</sup>	FNA	176	62	99
Somasundar et al. <sup>9</sup>	FNA	168	T1 35% T2 67% T3 78%	T1 96 T2 100 T3 100
Nori et al. <sup>10</sup>	Core	31	91.6	100
Boughey et al. <sup>18</sup>	FNA	76	78	81

*FNA* fine-needle aspiration

**Tabla 1.8.- Tomado de R.Rao et al.(122).**

Roshni Rao, MD et al.(122), en su estudio comparativo de ambas técnicas en una pequeña población (47 pacientes) realizado en 2009 encuentra una sensibilidad del 75% para la PAAF y del 82% para la BAG, sin embargo concluye que esta diferencia no es significativa y que el mayor coste de la BAG (404\$ versus 237\$) y la mayor proporción de hematomas mediante BAG (2%-7% frente a 0,02% para la PAAF) hacen que la PAAF sea la técnica ideal de rastreo (Tabla 1.8).

Por el contrario, Hiroyuki Abe MD et al., en su serie de 97 pacientes con CM biopsiadas mediante BAG ante ganglio ecográfico de sospecha, concluye la idoneidad de la técnica por su alta sensibilidad (94%) y su VPN del 89%, sin complicaciones significativas(53).

En general, la BAG muestra una discreta mayor sensibilidad que la PAAF en la detección de micrometástasis, información sin ventajas significativas para la toma de decisiones. La elección de una u otra técnica está ligada a la experiencia del radiólogo con cada una de ellas y a la disponibilidad de citólogos con especial dedicación a la patología mamaria.

## 1.8.- NUEVAS EVIDENCIAS Y CUESTIONES EN EL MANEJO AXILAR EN CM.-

Como hemos comentado anteriormente, hasta hace pocos años la confirmación de una metástasis axilar ipsilateral tras eco PAAF + en la estadificación preoperatoria de un CM (en los centros donde esta técnica está disponible) suponía la indicación de realización de LA, obviando la práctica de una BSGC. En muchos centros, el único criterio para la indicación de BSGC, en cualquier caso, ha sido y sigue siendo la exploración clínica axilar negativa para adenomegalias.

También hemos destacado previamente que, desde el punto de vista de la práctica clínica, esta intervención radiológica (la ecografía axilar seguida o no de PAAF), resulta rápida y económica, permite el ahorro de la BSGC, una mejor gestión de las agendas quirúrgicas y una mejor planificación del tratamiento, al anticipar el estado metastásico de la axila. Por otra parte permite detectar adenopatías masivamente infiltradas evitando el riesgo de “no migración” o de FN en la realización de BSGC (ganglios “bloqueados” por las metástasis donde no se produce la difusión del marcador pudiendo incluso migrar éste a un ganglio distinto).

Sin embargo, tras la publicación de las conclusiones del ensayo **ACOSOG Z0011** se cuestiona el papel de la ecografía con o sin PAAF de ganglios de sospecha, tal como se viene desarrollando hasta ahora, al no incluir este estudio la ecografía axilar en la selección de pacientes susceptibles de BSGC(123).

Aunque tras el ensayo ACOSOG Z011 se sugiere que la LA puede evitarse con seguridad en pacientes con axila “clínicamente negativa” y con hasta dos ganglios centinelas metastásicos detectados tras la realización de BSGC mediante hematoxilina-eosina, no está claro si estos hallazgos puede ser extensivos a los pacientes en las que se realiza una ecografía previa y obtenemos un resultado, tras PAAF, positivo(124). Potencialmente una eco-PAAF positiva puede detectar metástasis ganglionares en subgrupos de pacientes con CM y escasa afectación metastásica, donde la realización de LA podría considerarse sobretratamiento en el nuevo escenario de ahorro de LA, a la luz de estas nuevas evidencias.

Por otra parte, aunque minimizar la cirugía axilar es un objetivo prioritario, en el metaanálisis sobre el impacto de la LA en el control clínico del cáncer de mama publicado en 2015 por D. P. Joyce, se confirma un beneficio importante para la LA en el control local de la enfermedad axilar y un ligero beneficio de supervivencia global(125).

Sabemos que entre un 20% y un 50% de los pacientes con un BSGC positivo tienen enfermedad metastásica axilar adicional en la LA, pero se hace necesario conocer la afectación metastásica adicional esperable tras eco-PAAF+ y su significado clínico o pronóstico exacto.

En esta nueva tendencia al ahorro de LA (y a dejar de evaluar ecográficamente la axila) el principal riesgo asociado es la infraestimación y, por lo tanto, el consiguiente infratratamiento. En un escenario en que tras dos ganglios metastásicos es posible, en determinadas poblaciones, evitar la LA es necesario garantizar la ausencia de enfermedad metastásica residual no detectada ni intervenida.

La ecografía permite cuantificar ganglios con semiología de sospecha metastásica, y localizarlos según los niveles anatómicos de Berg de la axila, como hemos comentado anteriormente, anticipando el estadio pN2, pN3 (localmente avanzado), seleccionando la población que puede beneficiarse de la indicación de QN por estadio ganglionar. De hecho, la estadificación ecográfica axilar incrementa la población susceptible de indicación de QN(94).

Se plantea por tanto la vigencia de la estadificación ganglionar mediante ecografía tal como se viene realizando en los nuevos contextos clínicos. La identificación de pacientes en los que se puede omitir con seguridad la LA, sin riesgo de infraestadificación, es ahora el objetivo principal(126). Así, podríamos decir que, en un escenario ideal (y siendo muy escrupulosos en la aplicación de los protocolos que siguen las indicaciones derivadas de los hallazgos del ensayo ACOSOG Z0011) debemos evaluar la capacidad de la ecografía axilar, como técnica de estadificación clínica, de diferenciar pacientes con dos o menos ganglios metastásicos de aquellos con mayor afectación ganglionar, así como identificar a quién realizar PAAF y cuál es su utilidad clínica en la indicación final de las terapias adyuvantes(123). Los objetivos de la técnica, por tanto, serían, idealmente:

1.- La identificación de pacientes en los que se puede omitir con seguridad la LA (sin riesgo de infraestadificación) dentro de un nuevo paradigma que podríamos denominar “estadificación y tratamiento mínimamente invasivo de la axila en el cáncer de mama”(127).

2.- La identificación de pacientes con importante afectación ganglionar axilar que se beneficiarán de QN(128).

3.- Evitar LA innecesarias (con su inherente morbilidad y coste) en los supuestos en los que ésta no aporte información adicional que vaya a cambiar el manejo o el pronóstico de la paciente.

Hieken(94) plantea en su estudio que, desde el punto de vista clínico debemos clasificar a las pacientes según la utilidad de la información obtenida en la estadificación axilar:

- Pacientes en las que no es necesario ningún tipo de cirugía axilar.
- Pacientes en las que la decisión depende de conocer el estado metastásico pero no la cantidad de ganglios afectados.
- Pacientes en las que la cantidad de afectación ganglionar es imprescindible para la toma de decisiones.

Partiendo de nuestras variables de exactitud diagnóstica debemos intentar acercarnos, más que a una simple detección de una “axila positiva o negativa”, a la evaluación diagnóstica de lo que podríamos denominar “la carga metastásica axilar” (CMA), con el fin de poder ajustar el estadio y procurar la menor morbilidad posible (evitando LA en pacientes de baja CMA) pero sin repercusión en el pronóstico de la paciente (no infratratar a pacientes de alta CMA).

A la luz de las nuevas evidencias podemos considerar “**baja carga metastásica axilar**” como la presencia de dos o menos ganglios positivos, que no implican la realización de LA en determinados subgrupos, sin compromiso pronóstico, y “**alta carga metastásica axilar**” como la presencia de más de dos ganglios positivos. Sin embargo, el concepto de alta carga, entendida como axilas con más de dos ganglios metastásicos tras la LA se solapa con el concepto del pN2 entendido como cuatro o más ganglios metastásicos.

En el entorno cada vez más extendido de la QN es especialmente importante valorar la capacidad de predicción de pN2/N3 de la ecografía, y determinar si realmente existe la situación intermedia de únicamente tres ganglios afectados (importancia y utilidad clínica).

Por este motivo, es esencial determinar si las pacientes evaluadas preoperatoriamente mediante eco-PAAF resultan equiparables con las pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el ensayo ACOSOG Z0011 o, más genéricamente, averiguar cuál es el encaje de la eco-PAAF considerando los resultados de dicho ensayo en la que esta técnica no ha sido específicamente evaluada.

Esto supone, no sólo establecer la exactitud diagnóstica de la eco-PAAF para descartar o confirmar metástasis axilares, sino averiguar su capacidad predictiva de enfermedad axilar adicional después de eco-PAAF ganglionar axilar positiva en los diferentes contextos clínicos y combinarla con los distintos cursos de acción posibles en cada uno. En definitiva, resulta esencial no sólo determinar el valor diagnóstico de la prueba sino integrarla en la estrategia del tratamiento de la paciente en sus diferentes presentaciones clínicas.



UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.-HIPÓTESIS.

***La información que proporciona la ecografía ganglionar axilar en la estadificación de las pacientes con cáncer de mama podría predecir el grado de afectación metastásica o carga metastásica axilar, orientando así su manejo clínico óptimo en función de los protocolos actuales.***

### Objetivo principal.-

Delimitar los factores predictores de la eco-PAAF para definir la carga metastásica axilar en las pacientes con cáncer de mama.

### Objetivos secundarios.-

- Determinar si la eco-PAAF permite seleccionar pacientes con baja carga metastásica axilar con indicación de BSGC.
- Determinar si es posible identificar pacientes con baja carga metastásica tras eco-PAAF positiva, que cumplan los criterios del ensayo ACOSOG Z011, en las que podría omitirse la linfadenectomía axilar.
- Determinar la capacidad predictiva del resto de variables clínicas y tumorales para la carga metastásica axilar.
- Proponer un algoritmo que incluya la eco-PAAF, con o sin otras variables clínicas, para la valoración axilar en función de los protocolos clínicos actuales.
- Determinar la capacidad de la eco-PAAF en la predicción de respuesta completa patológica ganglionar en pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante, en las que pueda plantearse la realización de BSGC post-quimioterapia, con el consiguiente ahorro de LA.





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

# **MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.- MATERIAL Y MÉTODOS.-

#### 3.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO.-

Estudio analítico retrospectivo.

**Criterios de inclusión:** pacientes consecutivas con diagnóstico de CM infiltrante y/o carcinoma in situ de alto grado o extenso asociado a microinfiltración, diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Mama del Hospital Morales Meseguer, mediante tratamiento quirúrgico inicial o quimioterapia neoadyuvante. Se incluyeron 540 casos de 528 pacientes (12 casos fueron CM bilateral).

**Periodo de inclusión:** se incluyeron pacientes desde junio 2011, fecha de reincorporación del doctorando al servicio de Radiología del hospital Morales Meseguer, hasta noviembre 2014, fecha en la que fueron aprobados los criterios del ensayo ACOSOG en la Unidad de Mama de nuestro Centro. Estos criterios modifican el manejo axilar de pacientes con CM, no realizándose desde entonces linfadenectomía axilar tras BSGC positiva en determinadas subpoblaciones de pacientes, lo que hace imposible la correlación de la evaluación axilar mediante eco-PAAF con el diagnóstico AP final de la linfadenectomía a partir de dicha fecha.

**Criterios de exclusión:** se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Estudio de imagen de estadificación ganglionar realizado en un centro distinto al servicio de Radiología del Hospital Morales Meseguer y/o de cirugía axilar en dicho hospital.
- Pacientes con indicación establecida de linfadenectomía axilar en las que finalmente no se realizó este procedimiento por cualquier causa
- Pacientes en las que el estudio o tratamiento quirúrgico axilar se realizó en otro centro
- Pacientes con metástasis sistémicas (estadio IV) al diagnóstico

El número final de casos excluidos fue de 24:

- 3 pacientes en las que el estudio de estadificación ecográfico axilar inicial no fue realizado en nuestra unidad (ecografía y/o PAAF).
- 2 pacientes en las que no se realizó LA axilar.

- 4 pacientes en las que el estudio quirúrgico axilar (BSGC y/o LA) se realizó fuera de nuestra institución.
- 12 pacientes con metástasis sistémicas en el momento del diagnóstico.
- 3 pacientes con recidiva tumoral en mama intervenida con LA previa.

En el estudio se incluyeron pacientes sintomáticas y asintomáticas. Los motivos de consulta en las pacientes sintomáticas fueron nódulo palpable en mama o axila, mastodinia/mastalgia, telorragia, inflamación, retracción de pezón, cambios en la piel y eczema de pezón.

Las pacientes asintomáticas provienen de la campaña poblacional de cribado por edad, programas específicos de cribado por antecedentes personales, hallazgos durante el seguimiento tras CA mama previo o, hallazgo casual en pacientes sometidas a seguimiento por otro motivo inicial.

### **3.2.-METODOLOGIA.-**

#### **3.2.1- MÉTODO.--**

La identificación de los casos consecutivos incluidos en el estudio de pacientes con CM diagnosticados y tratados en nuestro hospital se obtuvo a partir del Departamento de Archivo e historias clínicas del hospital Morales Meseguer. Para la obtención de casos se utilizó el registro base de datos HMM según GRD (grupos relacionados por el diagnóstico). Búsqueda a partir del conjunto mínimo básico de datos o CMBD.

Para la obtención de los datos de imagen se revisaron los informes radiológicos de mamografía, ecografía y RM, recopilados en el RIS (Research Information Systems) de todos los casos a estudio. Se revisaron así mismo las imágenes ecográficas axilares y de RM almacenadas en el PACS (picture archiving and communication system) de dichos casos.

Los datos anatomopatológicos tanto del tumor como de la axila se obtuvieron de la base de datos del servicio de Anatomía Patológica (Winpat): revisión de los informes anatomopatológicos de las biopsias iniciales, de la PAAF ganglionar y de los informes AP finales del tumor mamario, de la BSGC y de la LA.

El resto de variables a estudio se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas de los casos a estudio a través del gestor de historias clínicas electrónico de nuestro hospital (Selene (™). Siemens): informes quirúrgicos y oncológicos.

#### A.- Diagnóstico radiológico.-

El diagnóstico de sospecha tumoral inicial se realizó mediante mamografía y/o ecografía, según edad de la paciente y clínica de sospecha.

Se realizó comprobación histológica del tumor mamario en todos los casos mediante biopsia con aguja gruesa ecoguiada (BAG), o biopsia asistida por vacío (BAV) guiada por esterotaxia en mesa en prono, dependiendo del tipo de lesión, y atendiendo al grado de sospecha según código BI-RADS.

De forma habitual se realizó RM de estadificación ante resultado positivo para cáncer, especialmente dirigida a la obtención del parámetro T y la identificación de criterios de CM multifocal (definido como la presencia de dos o más focos tumorales dentro de un mismo cuadrante, o distantes entre sí menos de 5 cm), y CM multicéntrico (presencia de dos o más focos tumorales en diferentes cuadrantes o distantes entre sí más de 5 cm). Excepcionalmente no se realizó dicha técnica ante marcada claustrofobia o paciente de alta edad, escasa movilidad o impedimentos físicos o contraindicaciones a la prueba.

Ante sospecha de multifocalidad/multicentricidad se realizó ecografía de reevaluación y comprobación histológica del/de los focos adicionales, que se identifican en esta nueva evaluación en el 94% de los casos. Ante sospecha de lesión adicional en la RM no identificable con ecografía se indicó biopsia guiada mediante RM.

El parámetro T radiológico se estableció en base al eje mayor de la lesión en el estudio de RM.

En todos los casos se realizó estadificación ecográfica ganglionar regional, según la metodología descrita en el epígrafe siguiente.

Todos los casos fueron presentados en comité multidisciplinar para su discusión y decisión de manejo.

En los casos con indicación de QN, según protocolo de la unidad (anexo 1), se realizó marcaje tumoral preQN con marcador de nitinol guiado por ecografía, si se consideraba la posibilidad de la realización de cirugía conservadora tras una respuesta eventualmente favorable.

### **B.- Estadificación ecográfica ganglionar regional.-**

El examen ecográfico de los ganglios axilares regionales se realizó en el mismo acto clínico del diagnóstico del cáncer de mama, según procedimiento habitual de nuestra Unidad, y excepcionalmente tras revisión de imágenes de RM según utilidad clínica y sospecha.

El estudio axilar de las pacientes seleccionadas se realizó en todos los casos por los mismos dos radiólogos, con 14 años y 8 años de experiencia respectivamente en ecografía mamaria y ganglionar regional. Se utilizó el ecógrafo IU22 del sistema (Philips Healthcare International) y sonda lineal de 12-15Mhz. La paciente se coloca en decúbito supino o decúbito lateral con el brazo de la axila a estudio colocado detrás de la cabeza para estudio del nivel I y II de Berg y con el brazo extendido a lo largo del cuerpo, y en decúbito supino, para el estudio del espacio infra y supraclavicular.

Se consideró como criterio de sospecha de metástasis ganglionar prioritariamente el engrosamiento cortical uniforme a partir de 3mm (A), el engrosamiento focal con desplazamiento de hilio graso (B) y la sustitución completa de hilio graso (C)(Fig3.1). El tamaño no lo consideramos como criterio de sospecha, ni tampoco las características ganglionares en el estudio Doppler color.

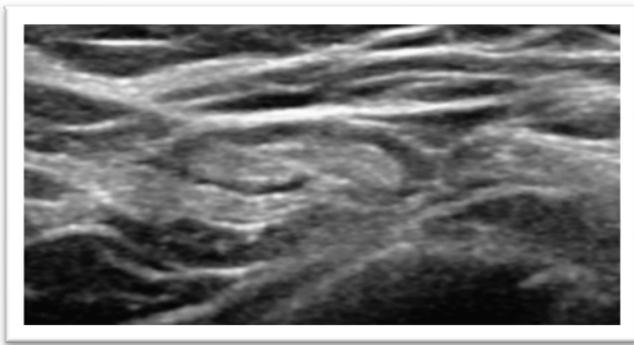


**Figura 3.1.- Criterios ecográficos morfológicos de sospecha de metástasis ganglionar.**

### C.- Clasificación morfológica de los criterios de sospecha ecográficos.-

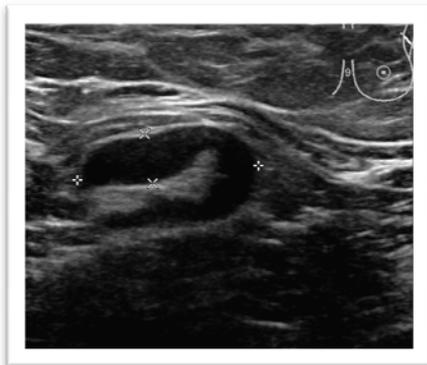
Para la clasificación morfológica de los criterios de sospecha ecográficos seguimos la descrita por Amonkar et al(119), que define cuatro grupos atendiendo al grosor cortical, a la morfología cortical y a la presencia de desplazamiento del hilio central o ausencia del mismo. En esta clasificación no se considera el tamaño ganglionar ni las características del flujo doppler color. Tampoco considera número de ganglios de sospecha ni su localización.

- UN2: normal. Ganglio de morfología ovalada, hilio graso conservado y centrado y cortical homogénea inferior a 3 mm.



**Figura 3.8.-** Ganglio sin criterios morfológicos de sospecha

- UN3: indeterminado. Ganglio de morfología ovalada, hilio graso conservado y engrosamiento cortical uniforme 3-4mm



**Figura 3.9.-** Engrosamiento cortical uniforme de 3,5 mm (UN3)

- UN4: sospechoso. Engrosamiento cortical focal >3mm y desplazamiento excéntrico del hilio graso (Fig.3.1.0).



**Figura 3.10.- Engrosamiento cortical con desplazamiento de hilio graso (UN4)**

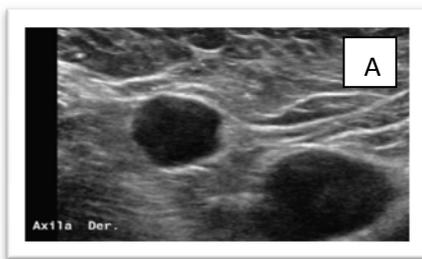
- UN5: altamente sospechoso. Ganglio redondeado con sustitución completa de hilio graso (Fig.3.11).



**Figura 3.11.- Sustitución completa de hilio graso. Ganglio aumentado de tamaño**

#### D.- Número de ganglios de sospecha.-

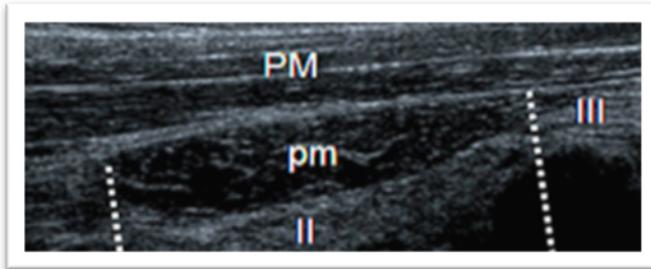
Reflejamos en el informe el número de ganglios con sospecha metastásica identificados durante el estudio. Este dato a veces se refleja con números concretos y en otras se utiliza el término de “varios” o “numerosos”, haciendo referencia a una mayor afectación ganglionar (Fig.3.12).



**Figura 3.12.- Presencia de dos ganglios de sospecha en el estudio ecográfico axilar. A=UN5, B=UN4.**

### E.- Niveles de Berg.-

Se estudian sistemáticamente los tres niveles axilares de Berg, tomando como referencia el músculo pectoral menor y se hace constar en el informe la localización del ganglio de sospecha, en su caso, respecto a estos tres niveles (Fig.3.13, fig 3.14).



**Figura 3.13.-** Niveles ecográficos anatómicos de Berg tomando como referencia el músculo pectoral menor (pm). PM=pectoral mayor



**Figura 3.14.-** Ganglio UN5 (alta sospecha metastásica en localización infraclavicular).

En el estudio ganglionar regional incluimos el hueco supraclavicular y la axila contralateral, quedando también este dato habitualmente reflejado en el informe. No se incluye en el protocolo de estadificación ecográfica del CM la evaluación de la cadena mamaria interna.

Se realizó PAAF inicial ecoguiada de todos los ganglios con criterios de sospecha con posterior control inmediato de la muestra citológica por un patólogo presente en el área de diagnóstico de mama, estableciendo la idoneidad y representatividad de la misma. Se realizó BAG ganglionar en caso de duda o discordancia del resultado de la PAAF con la sospecha ecográfica.

La selección del ganglio para la comprobación cito/histológica se realiza en base a las variables referidas: en caso de múltiples ganglios de sospecha la PAAF se dirige al ganglio que determina un mayor estadio en la clasificación y asocia mayor sospecha morfológica.

Para la realización de comprobación citológica con aguja fina (PAAF) utilizamos aguja 17G acoplada en sistema Cameco y aguja 14G semiautomática Leleman para la realización de biopsia con aguja gruesa (BAG), previa administración de anestésico local y tras control y adecuada retirada o sustitución de posibles tratamientos anticoagulantes.

### **3.3.-ESTADIO N PREQUIRÚRGICO TRAS ECOGRAFÍA AXILAR.-**

La estadificación ecográfica prequirúrgica referida en los informes para el parámetro N es la resultante del estudio ecográfico y del resultado de la PAAF.

Para la obtención de dicho parámetro N utilizamos criterios de la clasificación clínica de la AJCC del parámetro N (localización), y criterios del TNM patológico (número de ganglios), configurando lo que denominamos el estadio N radiológico, que eventualmente podríamos haber denominado “rN” aunque esta no es una nomenclatura habitual en la literatura, por lo que seguimos hablando de “cN” (estadificación axilar clínica) que, en nuestro caso, incluye siempre la estadificación axilar clínica. Mediante esta metodología intentamos anticipar el estadio N patológico final a través de la imagen, teniendo en cuenta que es este criterio el utilizado para la indicación de terapias adyuvantes.

#### **Criterios N ecográficos:**

##### **Criterios ecográficos para la clasificación N0.-**

- Ausencia de ganglios de sospecha en el estudio ecográfico (no indicación de PAAF).
- Ganglio de sospecha con resultado de PAAF/BAG negativa

### **Criterios ecográficos para la clasificación N1.-**

- 1-3 ganglios de sospecha en nivel I con PAAF+ = N1, equivalente a “axila clínicamente positiva”.

### **Criterios ecográficos para la clasificación N2.-**

- Ganglios de sospecha en nivel II.- Atendiendo a la teoría ordenada y mecanicista de la diseminación metastásica ganglionar desde el tumor principal, la presencia de adenopatías en nivel II se asocia a afectación simultánea del nivel I, donde habitualmente encontramos de 1-8 ganglios de media. De tal forma que, la presencia de adenopatías en nivel II implica la afectación de más de cuatro ganglios y por tanto sería similar al pN2 (cuatro o más ganglios afectados), siendo etiquetadas estas pacientes en nuestra práctica habitual como cN2, tras PAAF+ La limitación principal es que no realizamos PAAF de comprobación de todas ellas, dirigiendo la PAAF a la localización de mayor estadio.
- La presencia de conglomerado axilar también la consideramos cN2, siendo esta clasificación similar a la referida en el TNM clínico para el cN2
- >3 ganglios de sospecha en nivel I: cN2
- La presencia de numerosos ganglios de sospecha en ausencia de adenopatías en localización infra o supraclavicular se sigue considerando cN2, al no ser capaces de cuantificar más de 10 ganglios (criterio para el parámetro pN3).

### **Criterios ecográficos para la clasificación N3**

- La presencia de adenopatías en localización infra o supraclavicular con PAAF + la consideramos cN3.

### **Criterios ecográficos para la estadificación M1.-**

- La presencia de adenopatías en axila contralateral al tumor principal en ausencia de CM bilateral, con PAAF (+) se clasifica como cM1.

### 3.4.- MANEJO AXILAR EN CM.- CONDUCTA QUIRÚRGICA.-

En base al estudio ganglionar de estadificación, se distinguen las siguientes pautas de actuación desde el punto de vista del manejo quirúrgico axilar en CM (Fig.3.5):

- 1.- cN0 radiológico en pacientes con indicación de BSGC
  - BSGC negativa: no cirugía adicional axilar.
  - BSGC positiva (excluyendo micrometástasis): LA.
- 2.- cN1: LA (en ausencia de criterios de QN), o consideración de indicación de QN.
- 3.- cN2 y cN3
  - QN y reestadificación final seguida de cirugía, que incluye LA.
  - Cirugía con LA si la paciente no cumple criterios para QN.

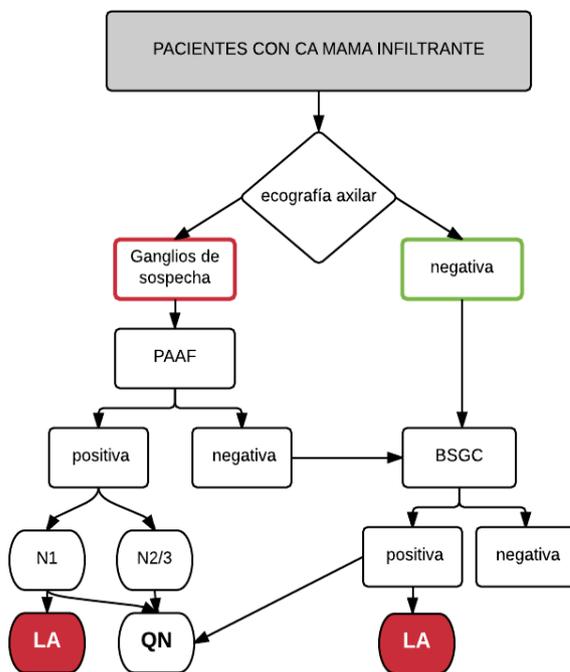


Figura 3.5.- Diagrama de manejo axilar según estadificación ecográfica axilar.

Desde finales del año 2014 y tras la preceptiva reunión de consenso para formalizarlo, la Unidad de Mama del HMM aplica un protocolo derivado de los criterios de inclusión del ensayo ACOSOG Z0011, por lo que ya no se indica LA ante el hallazgo de dos o menos ganglios centinelas positivos, en ausencia de invasión de grasa periganglionar en pacientes con cáncer T1/T2, cN0 tras estudio ecográfico y con indicación de quimioterapia adyuvante y radioterapia.

Esta fecha ha sido el límite para la recogida de casos de nuestra serie, por lo que las pacientes tratadas según el nuevo protocolo no están incluidas en el estudio.

### **3.5.- ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.-**

#### **A.- BAG/BAV tumoral .-**

Estudio para valoración del tipo histológico, grado y perfil molecular, así como de la expresión de CK 19.

#### **B.- Estudio de pieza quirúrgica.-**

En todas las situaciones, es importante que el patólogo reciba la pieza íntegra, sin secciones, ya que éstas pueden dificultar la evaluación de la lesión y de los márgenes. En el caso de las biopsias radioquirúrgicas, el cirujano deberá referenciar la muestra obtenida, preferentemente con elementos metálicos. La pieza se envía al Servicio de Radiología para su control mamográfico. Una vez comprobada la presencia de la lesión en dichos estudios se remite la pieza al servicio de Anatomía Patología.

Para una correcta evaluación de los márgenes, es necesario que la pieza se reciba referenciada para que el patólogo pueda orientarla e interpretar los márgenes correctamente. Es recomendable el entintado de la superficie de la pieza por el patólogo. En caso de ampliaciones de los márgenes, estas muestras también deben enviarse referenciadas.

La fijación de la pieza tiene que realizarse rápidamente, en un recipiente adecuado, con formol buffer o formol al 10%. La proporción del fijador en relación al volumen de la pieza debe ser de 10 a 1 y el tiempo de fijación, no menor de 6 hs y no mayor de 72 hs. La elección de los fijadores es un punto crítico, una mala fijación puede invalidar los resultados de los biomarcadores.

La descripción macroscópica de la pieza incluye el tamaño de la misma, color y consistencia. Para su procesamiento macroscópico, la pieza deberá cortarse en su totalidad, en forma seriada. En el informe final se refleja la extensión máxima del tumor, para obtener el parámetro pT, tipo y grado histológico y perfil molecular.

### C.- PAAF ganglionar.-

El estudio citológico del ganglio se realiza mediante agujas 21G y jeringas de plástico desechable de 20 cc sobre un porta-jeringas para aspiración "Cameco Ltd LONDON SW10 9EL". Una vez localizado el ganglio a muestrear, se realiza PAAF ecoguiada, comprobando con el ecógrafo que la punta de la aguja está en la zona de engrosamiento cortical del ganglio sospechoso. Se tira del émbolo de la jeringa hacia atrás, ejerciendo así una presión negativa, la cual se mantiene mientras la aguja se mueve a través de la lesión entre 15-20 veces hacia delante y hacia atrás en el mismo plano, manteniendo la aguja dentro del ganglio hasta que se obtenga material. Aún con la aguja en el ganglio, se libera lentamente la succión y se extrae la aguja del ganglio.

El dispositivo se entrega a un patólogo que, en el mismo Servicio de Radiodiagnóstico, procede a preparar el material extraído. La jeringa se retira de la aguja, se llena a continuación con un poco de aire, se vuelve a conectar a la aguja, y el contenido de la aguja se deposita en uno o más portaobjetos, extendiéndose el material mediante la superposición, sin presión, de un portaobjetos limpio sobre el que contenía el material. Uno o dos de los portaobjetos que han sido extendidos se fijan rápidamente en Metanol 95% (QCA), para realizar tinciones de control y evaluar, de forma preliminar, si hay suficiente material para diagnóstico.

Se utilizan tinciones de May-Gruenwald-Giemsa (Merck) y/o Hematoxilina-eosina (Hematoxilina de Mayer y Eosina Y de Leica), que necesitan 2 minutos para su realización. El resto de preparaciones se fijan rápidamente en Alcohol de 96º. Para su estudio posterior con técnicas de Histoquímica o inmunohistoquímica. Las preparaciones teñidas, se estudian al microscopio en el Servicio de Radiología (alrededor de 1 minuto).

Si se observa celularidad linfoide representativa de ganglio linfático en cantidad suficiente y/o se identifican células epiteliales sugestivas de metástasis en cantidad adecuada para diagnóstico (6-10 grupos celulares bien conservados), se considera muestra idónea. Si se ha extraído sólo material hemático, no representativo de ganglio linfático, o escasa cantidad de linfocitos, se comunica la necesidad de repetir la PAAF. Se realiza de nuevo el procedimiento hasta obtener material representativo en cantidad suficiente para diagnóstico.

Si el material extraído es abundante, parte del mismo se deja coagular en la jeringa un minuto y se aspira formaldehído al 10% para conseguir un bloque celular y procesarlo como biopsia. Si el material extraído es escaso y se localiza en el cono de la aguja, se extrae con la ayuda de un cepillo citológico. Si se localiza en la aguja, se hacen lavados de la misma con suero salino, y posteriormente se centrifuga el material.

#### D.- Estudio de ganglio centinela.-

El estudio anatomopatológico del/los ganglios centinelas se realizó intraoperatoriamente mediante el método OSNA®. Sistemáticamente se realizó una CK19 por inmunohistoquímica sobre la BAG previa a la BSGC. Los casos en los que el tumor no expresaba CK19 o mostraba expresión heterogénea < 30% en la BAG previa el ganglio se estudió de forma diferida mediante H-E. También se estudió de forma diferida los casos en que la BSGC fue previa a la cirugía mamaria definitiva.

Para la reacción se utiliza un Equipo RD-100i. El equipo se calibra todos los días antes de realizar estudios intraoperatorios de ganglio centinela. Los ganglios se remiten en fresco, en menos de 30 minutos desde el momento de su extirpación. Se disecan los ganglios remitidos, separando el tejido adiposo periganglionar. Se mide y se pesa cada ganglio. Si su peso sobrepasa 0,6 mg, se divide en dos porciones. Se pueden analizar simultáneamente 4 ganglios linfáticos de menos de 6 mg. Los resultados se informan como recomienda la casa comercializadora

Se realiza al menos una impronta citológica de cada ganglio, que se revisa de forma intraoperatoria por los patólogos al microscopio y después se archiva. El líquido resultante tras finalizar cada estudio de ganglio centinela, se conserva en nuestro Biobanco.

Definición de carga metastásica en ganglio centinela

- Células tumorales aisladas (CTAs) (pN0 [mol+]) si se detectan mediante técnica molecular, o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E, según sistema TNM de estadificación. Mediante método OSNA corresponde a un número de copias/microlitro mayor o igual a 100 y menos de 250 copias.

- Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación): tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido. Método OSNA: equivalencia en número de copias de ARNmCK19:  $\geq 250$ ,  $< 5.000$  copias.
- Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación):  $\geq 2$  mm de diámetro. Método OSNA: equivalencia en número de copias de ARNmCK19:  $\geq 5.000$  copias

Tras el informe de CTAs o de micrometástasis no se indica la realización de LA, siendo la única indicación para la misma en esta serie la presencia de macrometástasis. Para el estudio diferido, cuando el tumor no expresa CK19, se aíslan y seccionan los ganglios remitidos, incluyéndose en su totalidad, cada ganglio en un *cassette* diferente. Realizamos la inclusión total del ganglio y la combinación de múltiples secciones macroscópicas, con al menos 9 niveles, teñidos con técnicas de HE e IHQ mediante secciones con HE a 250 micras e IHQ a 750 micras.

#### E.- Estudio AP de la linfadenectomía.-

Permite la obtención del parámetro pN, referenciándose número de ganglios metastásicos respecto del total de ganglios extraídos. La pieza de LA se remite fijada en formol al 10%. Se dejan fijar 24 h. Se disecan todos los ganglios linfáticos mediante una palpación suave que evite el artefacto en el estudio histológico (como mínimo se deben identificar 10 ganglios en una pieza de linfadenectomía correctamente realizada). Se coloca cada ganglio en un *cassette* distinto. Los ganglios de un diámetro inferior a 5 mm se incluyen sin seccionar en un *cassette*. Si los ganglios miden más de 5 mm, se realizan secciones longitudinales de entre 2 y 3 mm y estas divisiones se incluyen en un *cassette*. Si los ganglios son grandes y no caben en un solo *cassette*, se cortan en secciones de 2-3 mm de espesor y se incluyen en su totalidad en sucesivos *cassettes*, referenciando en nuestro sistema informático (PAT-Win 4.2.0), en cuántos *cassettes* está dividido un solo ganglio.

Se describe el aspecto macroscópico de los ganglios linfáticos aislados y el tamaño del ganglio linfático mayor. En los casos de metástasis de carcinomas lobulillares, si no son evidentes con las técnicas de HE, se realizan técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos anti-citoqueratina de amplio espectro (AE1-AE3). En el informe se recogen los siguientes datos:

número total de ganglios, número de ganglios metastásicos, tamaño del foco metastásico mayor y afectación del tejido adiposo periganglionar.

### **3.6.-SUBTIPOS SUBROGADOS DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA.-**

La determinación de los subtipos moleculares de los casos estudiados se realizó de acuerdo a la clasificación inmunohistoquímica subrogada de los subtipos moleculares (consenso de St Gallen, 2011)(129). Para ello, en los casos estudiados se realizaron técnicas de inmunohistoquímica para la identificación de receptores de estrógenos, progesterona y el receptor HER 2, así como el índice de proliferación celular Ki67. De acuerdo al consenso de St Gallen de 2015, el punto de corte para Ki67 se estableció en el 20%(30).

Diferenciamos cinco subtipos:

- Luminal A: receptor E positivo , Ki 67 <20%
- Luminal B Her 2-: receptor E positivo Ki 67>20%
- Luminal B Her 2+: receptor E positivo, Her 2+
- Her 2: Her 2+ , receptores hormonales negativos
- Triple negativo: no expresión de ningún marcador

### **3.7.- GRADO HISTOLÓGICO.-**

El método de gradación de los carcinomas de mama, se realizó en todos los tipos histológicos del carcinoma infiltrante de mama, a excepción del carcinoma medular (diagnosticado según criterios estrictos). La clasificación del grado histológico se realizó en base al sistema de Nottingham (modificación del sistema de Scarf-Bloom-Richardson). Se evaluaron tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, y se estableció el grado utilizando un sistema de asignación numérica del 1 al 3, para cada uno de estas características.

Al final se suman para obtener un valor que oscila entre el 3, para los tumores bien diferenciados, y el 9 para los poco diferenciados: grado I (bien diferenciado)=3-5, grado II (moderadamente diferenciado) = 6-7, grado III: poco diferenciado=8-9.

### **3.8.-TRATAMIENTO ADYUVANTE**

A.- Quimioterapia adyuvante. Las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante no recibieron quimioterapia adyuvante independientemente de la respuesta obtenida.

Las pacientes intervenidas quirúrgicamente recibieron quimioterapia adyuvante de acuerdo a los criterios clínicos habituales.

B.- Hormonoterapia adyuvante. En las pacientes con expresión de receptores hormonales (RE o/y RP), se administró hormonoterapia adyuvante tras la cirugía, de acuerdo la práctica clínica habitual.

C.- Tratamiento anti-HER adyuvante. En las pacientes con amplificación de HER2 se continuó la administración de trastuzumab, salvo toxicidad, hasta completar un año de tratamiento

D.-La radioterapia adyuvante se administró con los siguientes criterios:

- Radioterapia mamaria en todas aquellas pacientes sometidas a cirugía conservadora.
- Radioterapia post-mastectomía en todas aquellas pacientes con estadios clínicos o patológicos T3-T4 o/y N1-3 (exceptuando los N1mic)
- Radioterapia sobre territorios ganglionares (axila, fosa supraclavicular, con o sin inclusión de mamaria interna) en todas aquellas pacientes con metástasis ganglionares con enfermedad ganglionar metastásica

### **3.9.-TRATAMIENTO NEOADYUVANTE**

En el Anexo I se recoge el protocolo detallado de tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama vigente en nuestro centro durante el periodo de inclusión y tratamiento de las pacientes. Para resumirlo brevemente, se seleccionaron para quimioterapia neoadyuvante dos grupos de pacientes:

A.- Pacientes con neoplasias localmente avanzadas sin contraindicación para quimioterapia (incluyendo estadio clínicos cT3-4 o/y cN2-3).

B.- Pacientes con estadios más precoces (T2 N0-1) con neoplasia unifocal en las que no era posible la cirugía conservadora de mama de entrada, pero en las que, tras valoración en comité multidisciplinar, se consideró que el perfil del tumor y las características de la paciente hacían posible su realización tras la administración de quimioterapia.

El tratamiento antineoplásico fue realizado en el Servicio de Oncología Médica y consistió en la administración de antraciclinas y taxanos secuenciales de acuerdo al protocolo NSABP-B27, que incluye cuatro ciclos de esquema AC (adriamicina: 60 mg/m<sup>2</sup> iv y ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> iv, ambos cada 21 días) seguidos de cuatro ciclos de docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> iv cada 21 días), con soporte con GCSF profiláctico en el segundo bloque de quimioterapia. En aquellas pacientes con amplificación de HER2 demostrada por inmunohistoquímica (HER2 3+) o por técnicas de hibridación in situ (FISH o SISH) y que no presentaban cardiopatía que lo impidiese, se administró también trastuzumab (6 mg/kg/21 días iv, previa dosis de carga de 8 mg/kg) concomitante con el bloque de docetaxel. En las pacientes con contraindicación para docetaxel, este fue sustituido por paclitaxel semanal (80 mg/m<sup>2</sup> iv ) x 12 semanas.

### **3.10.- EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LA RESPUESTA TRAS QN.-**

La respuesta tumoral y ganglionar en pacientes con CM es valorada en nuestra unidad al finalizar el tratamiento neoadyuvante mediante mamografía, ecografía y RM.

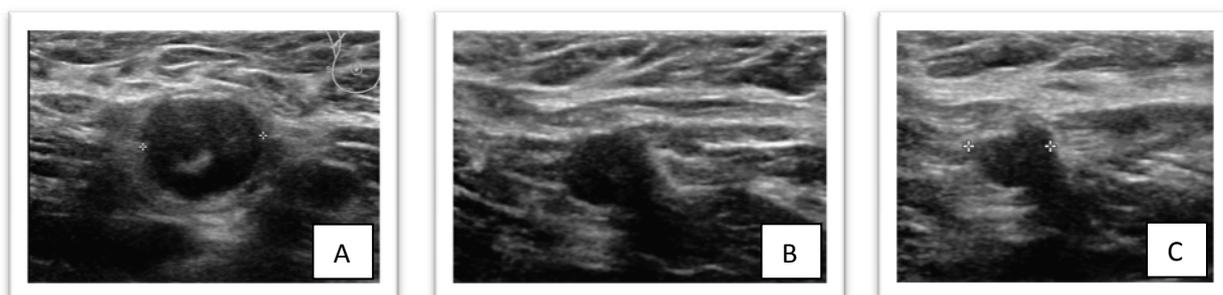
Para la valoración de la respuesta tumoral al tratamiento utilizamos los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(130), revisados en 2009, aplicados al estudio de RM final, clasificando la respuesta en cuatro subgrupos. No realizamos estudios de difusión ni de espectroscopia (Tabla 3.1).

RESPUESTA	DEFINICIÓN
<b>Lesiones diana</b>	
RC	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto
RP	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal
PE	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento (incluido el estudio basal si ésta es la menor) La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm Aparición de una o más lesiones nuevas
EE	No cumple ninguno de los criterios anteriores

**Tabla 3.1.-** - Criterios de respuesta tumoral en tumores sólidos RECIST 1.1- RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; PE: progresión; EE: no valorable(131).

En nuestra unidad se realiza estudio ecográfico de mama y del territorio ganglionar regional tras la finalización de la quimioterapia y previo a la realización del procedimiento quirúrgico. Sólo se refiere respuesta completa cuando se constata respuesta completa del tumor mamario y de la afectación ganglionar. Para la evaluación por imagen de esta respuesta se utilizan los mismos criterios de sospecha ecográfica metastásica ganglionar que en el estudio de estadificación inicial. Ante ausencia total de semiología metastásica en la axila se clasifica como respuesta completa ganglionar (ycN0), catalogándose como persistencia de afectación metastásica la presencia de cualquier criterio de sospecha.

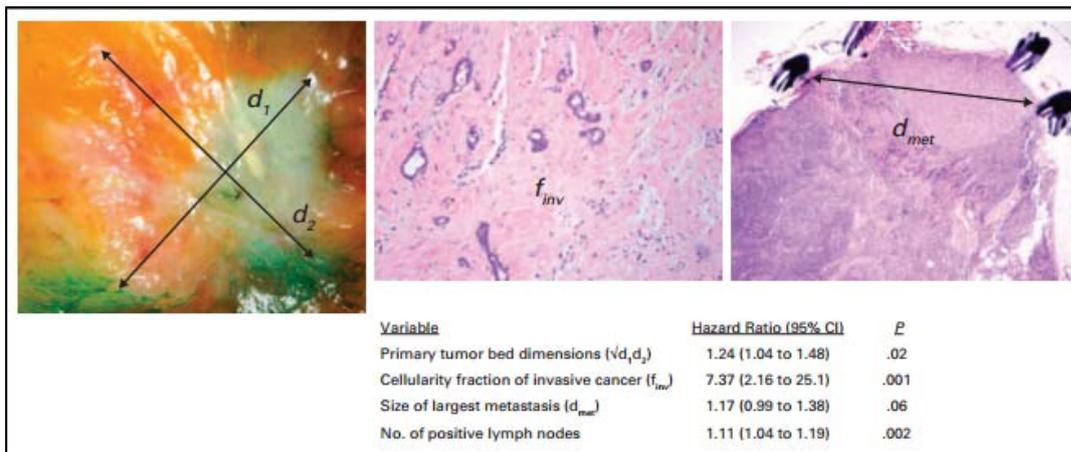
En ningún caso se realizó PAAF postQN para la comprobación de la presencia de metástasis residuales ganglionares, empleándose criterios exclusivamente morfológicos.



**Figura 3.6.-** Cambios morfológicos progresivos de adenopatía metastásica (A), tras tratamiento de QN. B=control intermedio. C= control final (persistencia de engrosamiento cortical).

### 3.11.-EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA RESPUESTA TRAS QM.-

Para la valoración de la respuesta anatomopatológica final del tumor se utilizó el método propuesto por Symmans(130). Este método desarrollado en el MD Anderson Cancer Center se basa en la valoración cuantitativa de la respuesta. Utiliza una fórmula (disponible en la red (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) con la que se obtiene un valor numérico que mide la carga tumoral total (local y ganglionar) y una categorización en 4 grupos. En este método no se tiene en cuenta el tamaño o el estado ganglionar previo, ya que tiene como objetivo medir la carga tumoral residual (*residual cancer burden*) postratamiento (Fig 3.7).



**Figura 3.7.-** Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy . Symmans WF et al.(132).

Para nuestro estudio: se consideró respuesta completa ganglionar la ausencia total de metástasis en los ganglios estudiados, y no respuesta la persistencia de afectación metastásica, incluidas las micrometástasis. Se reflejó asimismo en el informe AP el tamaño tumoral máximo del componente infiltrante, dato utilizado para la obtención del parámetro T postQN en cm, recogido en las variables a estudio.

### 3.12.-VARIABLES A ESTUDIO.-

1.- Edad de la paciente: variable cuantitativa discreta

2.- Motivo para la realización de estudio de imagen mamario

1.- Paciente asintomática: cribado por edad, cribado por antecedentes personales, hallazgo en seguimiento tras cáncer de mama, hallazgo casual en pacientes sometidas a seguimiento por otro motivo inicial.

2.- Pacientes sintomáticas: nódulo palpable en mama o axila, mastodinia/mastalgia, telorragia, inflamación, retracción de pezón y cambios en la piel.

3.- Morfología de ganglios de sospecha: UN2 (normal), UN3, UN4, UN5.

4.- Número de ganglios de sospecha visualizados en ecografía: - Ninguno, 1-2 ganglios, > de 2 ganglios.

5.- Localización de ganglios de sospecha (niveles de Berg): Nivel I , Nivel II, Nivel III.

6.- Realización de PAAF/BAG ganglionar: NO realización, SI realización.

7.- Resultado de la PAAF ganglionar: negativa (citología / histología), positiva.

8.- Clasificación cN tras estudio ecográfico con o sin PAAF, según los criterios descritos más arriba: cN0, cN1, cN2, cN3.

9.- Clasificación cT tras RM de estadificación. En ausencia de realización de RM se considera el diámetro mayor obtenido en la medición del cáncer en mamografía o ecografía:

- Variable cuantitativa continua en cm

- Estadio cT1, cT2, cT3, cT4

10.- Realización de BSGC: NO realización de la técnica de BSGC / SI realización.

11.- Número de ganglios centinelas obtenidos durante el procedimiento:

- Ninguno, 1-2, más de 2

12. Diagnóstico metástasis axilar mediante OSNA:

- Macrometástasis (++) :>  $5 \times 10^3$  copias / l de ARNm de CK19.
- Micrometástasis (+) :  $2,5 \times 10^3$  copias a  $5 \times 10^3$  copias / l de ARNm de CK19.
- No metastasis (-) :  $<2,5 \times 10^3$  copias / l de ARNm de CK19.

13.- Realización de linfadenectomía: NO realización de LA/ SI realización.

14.- Número de ganglios obtenidos tras LA: variable cuantitativa discreta.

15.- Número de ganglios metastásicos tras la LA: variable cuantitativa discreta.

16.- Tratamiento inicial indicado: CC /MR/ QN

17.- Clasificación patológica del estado ganglionar: parámetro N (pN final)

- pN0: ningún ganglio afecto,- pN1< ó = 2,- pN1=3, - pN2 (4-10), pN3(>10)

En las pacientes sometidas a QN este parámetro hace referencia al ypN.

18.- Clasificación patológica del tamaño tumoral: parámetro T (pT final)

- Variable cuantitativa continua en cm.
- pT0 (en caso de respuesta completa tras QN), pT1: <2, pT2: 2-5 cm, pT3:>5cm, pT4

En el caso de las pacientes sometidas a QN esta variable hace referencia al ypT.

19.- Histología del tumor: CDI/ CLI

20.- Patrón molecular:

- Triple negativo, Her 2+, luminal A, luminal B Her 2, luminal B, Her 2+.

21.- Invasión linfovascular: ausencia de infiltración linfovascular/presencia.

22.- Grado histológico: grado I, grado II, grado III.

23.- Número de focos tumorales:

- Se distribuyen como: tumor único, tumor multifocal, tumor multicéntrico.

Para las pacientes con CA de mama bilateral estas variables relativas a cada tumor se clasificaron de forma independiente indicando lateralidad (derecha/izquierda)

24.- Estadificación ganglionar radiológica tras QN, (cNpostQN): la clasificación, a diferencia del grupo quirúrgico inicial, se estableció sin PAAF ganglionar postQN, diferenciado entre respuesta completa (ycN0), ante ausencia de persistencia de ganglios de sospecha, o persistencia ecográfica de semiología metastásica ganglionar (ycN+)

25.- Estadificación en imagen del tamaño tumoral residual tras QN (cTpostQN): ycT0, ycT1, ycT2,cT3, ycT4.

26.- Tamaño tumoral en cm tras QN: variable cuantitativa continua.

27. Respuesta clínica (criterios RECIST 1.1): respuesta completa, respuesta parcial, estabilización, progresión.

28. Respuesta patológica: respuesta completa patológica versus no respuesta completa patológica; definición de acuerdo a clasificación RCB (método de Symmans).

### 3.13.-ESTUDIO ESTADÍSTICO DE DATOS.-

Explotación de datos: se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 22.0 para Windows y EPIDAT 4.1.

La población total estudiada se ha clasificado en dos grandes grupos diferenciados según tratamiento inicial para la explotación estadística:

- Pacientes con indicación de cirugía inicial: 405
- Pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante: 135

Se ha realizado estudio comparativo de ambos grupos, y la explotación de datos y análisis multivariante de forma independiente para cada grupo.

Las variables predictoras de carga metastásica se han estudiado en el grupo con indicación de cirugía inicial, y las predictoras de respuesta ganglionar en el grupo con indicación de QN.

Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas como frecuencias absolutas y relativas.

Las comparaciones entre variables se han realizado mediante prueba de Ji<sup>2</sup> de Pearson o de tendencia lineal, y mediante la T de Student.

El análisis de la exactitud de las pruebas diagnósticas se ha realizado mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad con sus intervalos de confianza al 95%. Los factores predictivos independientes se han calculado mediante análisis multivariante con regresión logística, calculándose las odds ratio con sus intervalos de confianza al 95%. Todas las comparaciones se han realizado mediante contraste bilateral y se ha tomado un valor p menor o igual a 0,05.





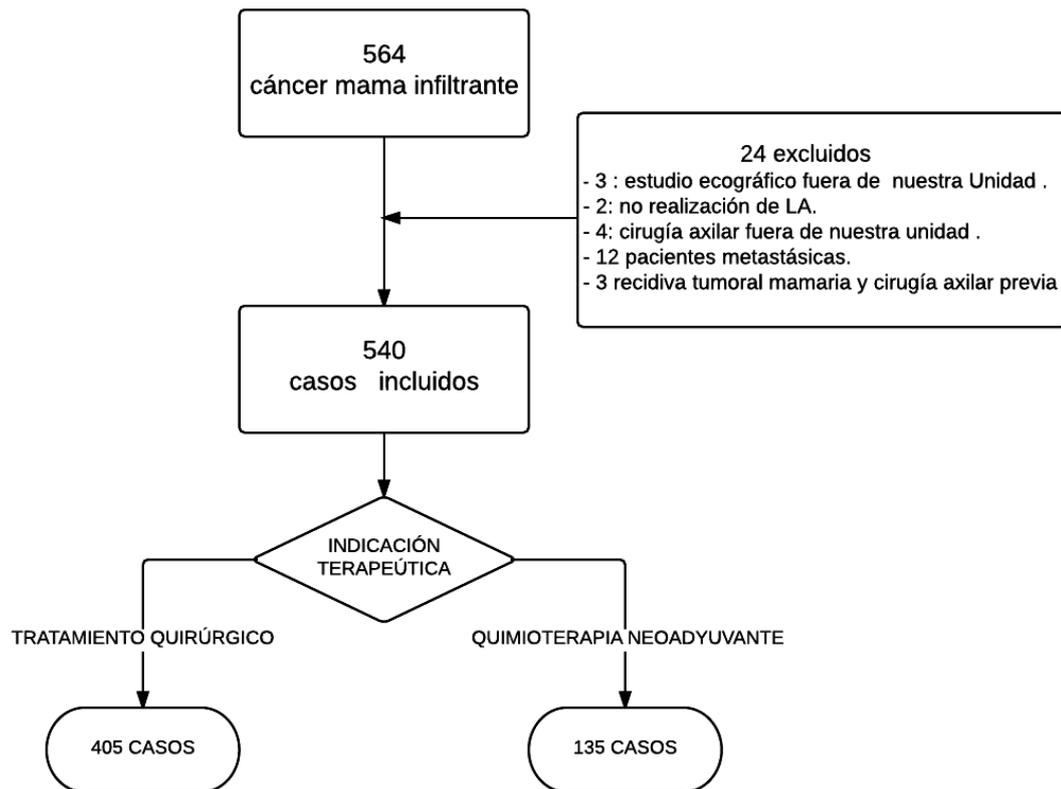
# RESULTADOS



## 4.- RESULTADOS.-

### 4.1.- POBLACIONES.- SELECCIÓN.-

Desde Junio de 2011 a noviembre de 2014 se trataron 564 casos de carcinoma de mama infiltrante en el Hospital Morales Meseguer. 24 casos fueron excluidos del estudio (Fig.4.1). En 405 casos se indicó tratamiento quirúrgico primario (TQP) y en 135 quimioterapia neoadyuvante (QN).

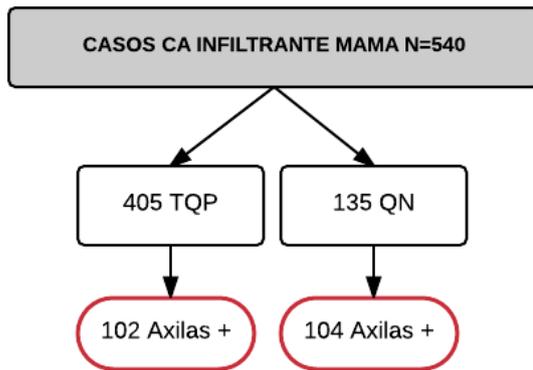


**Figura 4.1.-** Diagrama de flujo de selección de pacientes. Criterios de exclusión y clasificación según indicación terapéutica inicial

### 4.2.- PREVALENCIA Y DETECCIÓN DE METÁSTASIS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.-

El total de axilas positivas (cN+) de nuestra serie, detectadas mediante PAAF, BSGC ó tras LA directa fue de 206. En 8 casos de axila negativa (cN0) se indicó QN, no realizándose BSGC por tamaño tumoral, no siendo posible conocer el estado ganglionar inicial. Si excluimos estas 8 pacientes, de 532 casos estudiados 206 presentaron axila positiva, siendo **la prevalencia de metástasis de nuestra serie general de 38,7%**.

**A.- PREVALENCIA.-**

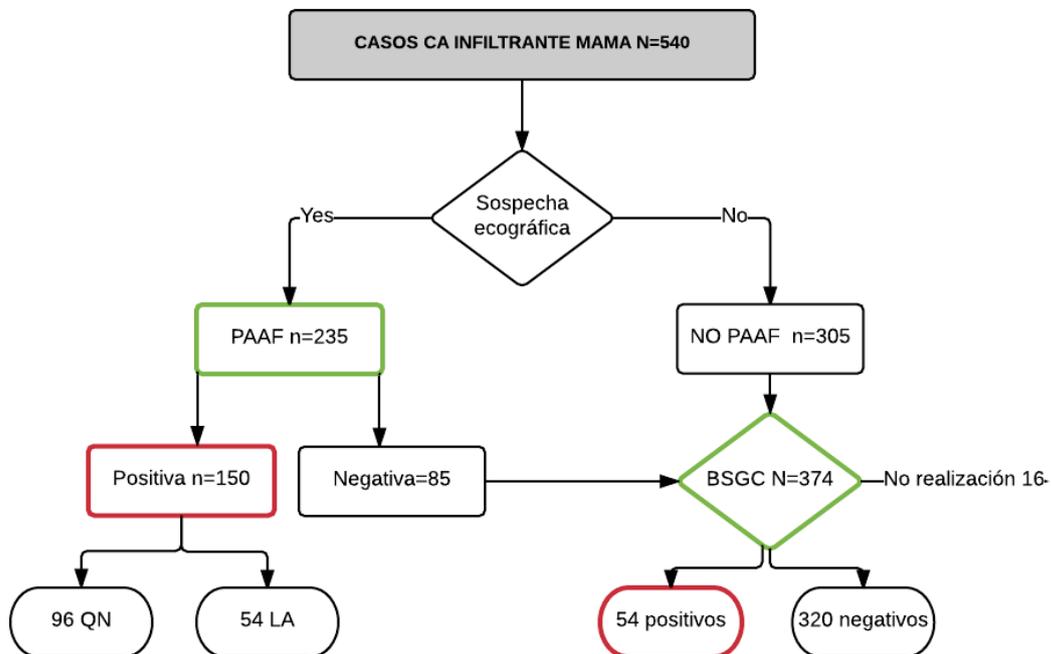


**Figura 4.2.-** Prevalencia de axilas metastásicas por poblaciones según tratamiento inicial. (TQP= tratamiento quirúrgico primario. QN=quimioterapia neoadyuvante). .

**B.- DETECCIÓN DE METÁSTASIS EN LA POBLACIÓN GENERAL.-**

En el estudio axilar de los 540 casos con CM infiltrante encontramos criterios de sospecha ecográficos en 235 casos, en los que realizamos PAAF. En 150 (63%) casos la **PAAF** fue positiva, indicándose QN en 96 casos y LA directa en 54.

En 374 casos se indicó **BSGC**, siendo positivos 54 (14,5%) si excluimos las micrometástasis, 16 (20%) en el grupo con PAAF negativa y 38 (12%) en grupo sin PAAF. De los 206 casos metastásicos, la eco-PAAF identificó 150 (73%) y la BSGC 54 (26%)(Fig.4.3).



**Figura 4.3.-** Detección y manejo de pacientes metastásicas en la población general

#### 4.3.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA POBLACIÓN GENERAL.

##### 4.3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES

VARIABLES n=540	n	%
<b>Edad</b>	54.7(12,3)	
Media (desviación típica)		
<b>Tamaño tumoral</b>	3,5(1,8)	
media cm(desvación)		
<b>Pacientes sintomáticas</b>	338	62
<b>Axilas AP +</b>	206	38
<b>Parámetro cN</b>		
cN0	389	72
cN1	68	12,6
cN2	59	11
cN3	24	4,4
<b>Parámetro cT</b>		
cT1	251	46,5
cT2	207	38,4
cT3	66	12,2
cT4	16	3
<b>Tipo de cirugía</b>		
CC	354	65,5
MRM	186	34,5
<b>Invasión linfovascular</b>	175	32,5
<b>Tipo histológico (n=528)</b>		
Ca ductal	480	88,9
Ca lobulillar	48	11,1
<b>Clasificación molecular(n=533)</b>		
Triple –	57	10
Her2+	41	7,5
Luminal B Her2+	79	14,7
Luminal B Her2 –	156	29
Luminal A	200	37
<b>Grado histológico</b>		
Grado I	142	26,3
Grado II	288	53,4
Grado III	110	20,3
<b>Multifocalidad</b>	89	16

Tabla 4.1.- Frecuencia de las variables clínicas y tumorales de la población general

La edad media de nuestras pacientes fue de 54 años, siendo el 62% de ellas sintomáticas al diagnóstico, presentando un tamaño medio tumoral de 3,5. El 72% fueron estadificadas como cN0, siendo el 46,5% T1. Se indicó cirugía conservadora en el 65,5% de casos.

El 88,9% de casos corresponden a carcinomas ductales, en 12 casos no fue posible obtener el tipo histológico en las historias clínicas revisadas (siendo el total de casos para esta variable 528). Respecto del perfil molecular, en 7 casos no fue posible obtener el perfil molecular (siendo el total en esta variable 533), el grupo luminal A es el más frecuente (37%), un 10% son triple negativo y un 22% Her2+. El grado II histológico es el más frecuente (53,4%). En el 16% de casos encontramos tumores multifocales/multicéntricos y en un 32,5% de casos se detectó la presencia de invasión linfocelular.

#### 4.3.2.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN GENERAL.-

Eco-PAAF n=540	n	%
<b>Morfología ganglionar</b>		
UN2	288	53,4
UN3	86	16
UN4	103	19
UN5	63	12
<b>Nºganglios sospecha US</b>		
0 ganglios	315	58,4
1 ganglio	98	18
2 ganglios	45	8,4
>2 ganglios	82	15
<b>Localización niveles Berg</b>		
Nivel I	150	27,8
Nivel II	51	9,5
Nivel III	24	4,5
<b>PAAF realizadas</b>	235	43
<b>PAAF positivas</b>	150	27,7

Tabla 4.2: frecuencia de variables ecográficas serie general

La prevalencia de metástasis en la serie general es de 38,7%. En el 53,4% de axilas estudiadas ecográficamente no encontramos hallazgos de sospecha ganglionares para metástasis. En los casos de sospecha la morfología UN4 fue la más frecuente (19%), encontrando más de dos ganglios de sospecha en el 15% de los casos. La localización más frecuente fue el nivel I de Berg (27,8%).

4.4.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PRIMARIO (n=405)

4.4.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES (TQP)-

VARIABLES	n=405	n	%
<b>Edad (Media y desviación típica)</b>		58,5 (13,3)	
<b>Tamaño tumoral</b>		2,2 (1,4)	
<b>Pacientes sintomáticas</b>		218	53,8
<b>PAAF realizadas</b>		120	29,6
<b>PAAF positivas</b>		54	45
<b>Pacientes N+</b>		102	25
<b>Clasificación cN</b>			
cN0		351	86,7
cN1		36	9,1
cN2		16	4,2
cN3		2	0,5
<b>Parámetro cT</b>			
cT1		247	60,7
cT2		141	34,8
cT3		13	3,2
cT4		4	1
<b>Tipo de cirugía</b>			
CC		272	67,2
MRM		133	32,8
Linfadenectomía		108	26,7
<b>Invasión linfovascular</b>		109	20,9
<b>Tipo histológico (n=393)</b>			
Ca ductal		351	89,3
Ca lobulillar		42	10,7
<b>Clasificación molecular (n=398)</b>			
Triple –		33	8,2
Her2+		26	6,5
Luminal BHer2+		48	12,1
Luminal B Her2 –		110	27,6
Luminal A		181	45,5
<b>Grupo histológico</b>			
Grado I		135	33,3
Grado II		210	51,9
Grado III		60	14,8
<b>Multifocalidad</b>		62	15,3

Tabla 4.3: frecuencia de variables clínicas y tumorales de la serie con indicación de TQP

La edad media de las pacientes en este grupo es de 58,5 años, siendo el 53,8% de ellas sintomáticas al diagnóstico, presentando un tamaño medio tumoral de 2,2. El 86,6% fueron estadificadas como cN0, siendo el 60,7% T1, indicándose cirugía conservadora en el 67,2% de los casos. El 89,3% de casos corresponden a carcinomas ductales (en 12 casos no identificamos el tipo histológico, siendo el total de casos para esta variable de 393). Respecto del perfil molecular, el grupo luminal A es el más frecuente (45,5%), un 8,3% son triple negativo y un 18,6% Her2+ (en 7 casos no identificamos el perfil molecular, siendo el total de casos para esta variable de 398). El grado II histológico es el más frecuente (51,9%). En un 15,3% de casos encontramos tumores multifocales/multicéntricos y en el 20,9% de los casos se apreció la presencia de invasión linfovascular.

#### 4.4.2.-- VARIABLES ECOGRÁFICAS (TQP)

VARIABLES eco-PAAF n=405	n	%
<b>Criterios UN ecográficos</b>		
UN2	269	66,4
UN3	69	17
UN4	54	13,3
UN5	13	3,2
<b>Nºganglios sospecha eco</b>		
0 ganglios	285	70,4
1 ganglio	75	18,5
2 ganglios	26	6,4
>2ganglios	19	4,7
<b>Localización niveles Berg</b>		
Nivel I	107	89,2
Nivel II	11	9,1
Nivel III	2	1,7
<b>PAAF realizadas</b>	122	29,6
<b>PAAF positivas</b>	54	45
<b>Pacientes N+</b>	102	25

**Tabla 4.4:** frecuencia de variables ecográficas en el grupo con indicación de TQP

**La prevalencia de metástasis en este grupo quirúrgico es de 25%.** En el 66,4% de axilas estudiadas ecográficamente no encontramos hallazgos de sospecha ganglionares para metástasis. En los casos de sospecha, la morfología UN3 fue la más frecuente, encontrando más de dos ganglios de sospecha en el 4,7% de los casos. La localización más frecuente fue el nivel I de Berg (89,2%).

4.5.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (n=135).

4.5.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES (QN)

VARIABLES	n=135	n	%
<b>Edad</b>		50,9(11,3)	
<b>Tamaño tumoral(media cm)</b>		4,7 (2,2)	
<b>Pacientes sintomáticas</b>		120	88,9
<b>PAAF realizadas</b>		113	83,7
<b>PAAF positivas</b>		96	85
<b>Pacientes N+</b>		104	83,2
<b>Clasificación cN</b>			
cN0		40	29,6
cN1		31	23
cN2		43	31,6
cN3		21	15,6
<b>Parámetro cT</b>			
cT1		4	3
cT2		66	48
cT3		53	39,3
cT4		12	8,9
<b>Tipo de cirugía</b>			
CC		82	60,7
MRM		53	39,3
Linfadenectomía		112	82,6
<b>Invasión linfovascular</b>		66	8,9
<b>Tipo histológico</b>			
Ca ductal		129	95,5
Ca lobulillar		6	4,5
<b>Clasificación molecular</b>			
Triple –		24	17,8
Her2+		15	11,1
Luminal B Her2+		31	23
Luminal B Her2 –		46	34,1
Luminal A		19	14,1
<b>Grupo histológico</b>			
Grado I		7	5,2
Grado II		78	57,8
Grado III		50	37
<b>Multifocalidad</b>		27	20

Tabla 4.5: frecuencia de variables clínicas y tumorales del grupo con indicación de QN.-

La edad media de las pacientes en este grupo es de 50,8 años, siendo el 89% de ellas sintomáticas al diagnóstico, presentando un tamaño medio tumoral de 4,7. El 31% fueron estadificadas como cN2, siendo el 48% T2, indicándose cirugía conservadora en el 60% de casos.

El 95,5% de casos corresponden a carcinomas ductales. Respecto del perfil molecular, 34% fueron Her2+ y 17,8% triple negativo. El grado histológico más frecuente fue el grado II (57,8%) y en 20% de casos encontramos tumores multifocales/multicéntricos. En el 9% de casos asocian invasión linfovascular

#### 4.5.2.- VARIABLES ECOGRÁFICAS ( QN).-

VARIABLES n=135	n	%
<b>Criterios UN ecográficos</b>		
UN2	19	14,2
UN3	17	12,6
UN4	49	36,3
UN5	50	37
<b>Nºganglios sospecha eco</b>		
0 ganglios	30	22
1 ganglio	23	17
2 ganglios	19	14
>2ganglios	63	46,7
<b>Localización niveles Berg</b>		
Nivel I	43	40,9
Nivel II	40	38,1
Nivel III	22	21
<b>PAAF realizadas</b>	113	83,7
<b>PAAF positivas</b>	96	85
<b>Pacientes N+</b>	104	83,2

**Tabla 4.6:** frecuencia de variables ecográficas en el grupo con indicación de QN.-

#### La prevalencia de metástasis en este grupo de 82%.

En el 86% de axilas estudiadas ecográficamente encontramos hallazgos de sospecha ganglionares para metástasis. El 74% de los casos presentan ganglios UN4/UN5, encontrando más de dos ganglios de sospecha en el 46,7% de los casos. El 59% de casos presentan ganglios de sospecha en niveles II y III de Berg.

#### 4.6.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ENTRE AMBAS POBLACIONES, TQP Y QN.-

##### 4.6.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES.-

VARIABLES	TQP n=405		QN n=135		p
	n	%	n	%	
<b>Edad</b>	58,5		50,8		
<b>Pacientes sintomáticas</b>	218	53,8	120	88,9	<0,001
<b>Tamaño tumoral(media cm)</b>	2,2		4,7		
<b>PAAF realizadas</b>	120	29,6	113	83,7	
<b>PAAF positivas</b>	54	45	96	85	<0,001
<b>Pacientes N+</b>	102	26	104	83,2	
<b>Clasificación cN</b>					
cN0	351	86,7	40	9,6	<0,001
cN1	37	9,1	31	23	
cN2	17	4,2	43	31,6	
cN3	2	0,5	21	15,6	
<b>Parámetro cT</b>					
cT1	246	60,7	4	3	<0,001
cT2	141	34,8	66	48	
cT3	13	3,2	53	39,3	
cT4	4	1	12	8,9	
<b>Tipo de cirugía</b>					
CC	272	67,2	82	60,7	<0,001
MRM	133	32,8	53	39,3	
Linfadenectomía	108		112		
<b>Invasión linfovascular</b>	109	20,9	66	48,9	<0,001
<b>Tipo histológico</b>					
Ca ductal	351	89,4	129	95,6	0,31
Ca lobulillar	42	10,6	6	4,4	
<b>Clasificación molecular</b>					
Triple –	33	8,2	24	17,8	<0,001
Her2+	26	6,5	15	11,1	
Luminal B Her2+	48	12,1	31	23	
Luminal B Her2 –	110	27,6	46	34,1	
Luminal A	181	45,5	19	14,1	
<b>Grupo histológico</b>					
Grado I	135	33,3	7	5,2	<0,001
Grado II	210	51,9	78	57,8	
Grado III	60	14,8	50	37	
<b>Multifocalidad</b>	62	15,3	27	20	0,203

Tabla 4.7: comparativa de las variables clínicas y tumorales de ambas poblaciones.-

4.6.2.- ESTUDIO COMPARATIVO DE AMBAS POBLACIONES, TQP Y QN DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS.-

PACIENTES CA MAMA n=540	TQP n=405		QN n=135		p
	n	%	n	%	
<b>Criterios UN ecográficos</b>					
UN2	269	66,4	19	14,2	<0,001
UN3	69	17	17	12,6	
UN4	54	13,3	49	36,3	
UN5	13	3,2	50	37	
<b>Nºganglios sospecha eco</b>					
0 ganglios	285	70,4	30	22	<0,001
1 ganglio	75	18,5	23	17	
2 ganglios	26	6,4	19	14	
>2ganglios	19	4,7	63	46,7	
<b>Localización niveles Berg</b>					
Nivel I	107	89,9	43	40,9	<0,001
Nivel II	11	8,1	40	38,1	
Nivel III	2	1,4	22	21	
<b>PAAF realizadas</b>	122	29,6	113	83,7	
<b>PAAF positivas</b>	54	45	96	85	<0,001
<b>Pacientes N+</b>	102	26	104	83,2	

Tabla 4.8: comparativa de las variables ecográficas de ambas poblaciones.-

La población con indicación de tratamiento quirúrgico primario respecto de la población con indicación de quimioterapia neoadyuvante presenta diferencias estadísticamente significativas para las todas las variables ecográficas ( $p < 0,001$ ). Vemos cómo se invierte la frecuencia de la morfología de sospecha desde un 66,4% de UN2 en el primer grupo hasta el 37% de UN5 en el segundo. En el 70% de casos en el grupo con indicación quirúrgica no encontramos ganglios de sospecha, y sólo vemos más de dos en el 4,7%, frente a 46,7% de la población sometida a QN. En el primer grupo el 89,9% de ganglios detectados se encuentran en nivel I, frente al 56,4% de nivel II/III del grupo sometido a QN.

En definitiva, el grupo de tratamiento quirúrgico inicial asocia significativamente menos criterios de sospecha ecográficos para las tres variables estudiadas que el grupo con indicación de QN, lo que redundará en un mayor número de PAAF + en el segundo grupo.

De forma similar, para el resto de variables clínicas y tumorales, encontramos diferencias significativas entre ambos grupos predominando los indicadores de peor pronóstico y mayor carga tumoral en el grupo con indicación de QN, lo que refleja la adecuación de los criterios de selección.

#### 4.7.- ESTADIFICACIÓN CLÍNICA GANGLIONAR EN LA POBLACIÓN CON TQP-

De los 405 casos con indicación quirúrgica inicial se realizó LA en 108 (26,6%). 54 casos positivos se identificaron mediante PAAF, 46 positivos tras BSGC y en 8 casos se realizó LA sin BSGC (no indicación por tamaño tumoral)(Fig 4.4). De las 108 LA realizadas fueron finalmente positivas 102, siendo **la prevalencia de metástasis axilares en la serie quirúrgica del 25%**.

En 18 pacientes estadificados de cN2/cN3 se indicó LA directa, al no cumplir criterios para indicación de QN.

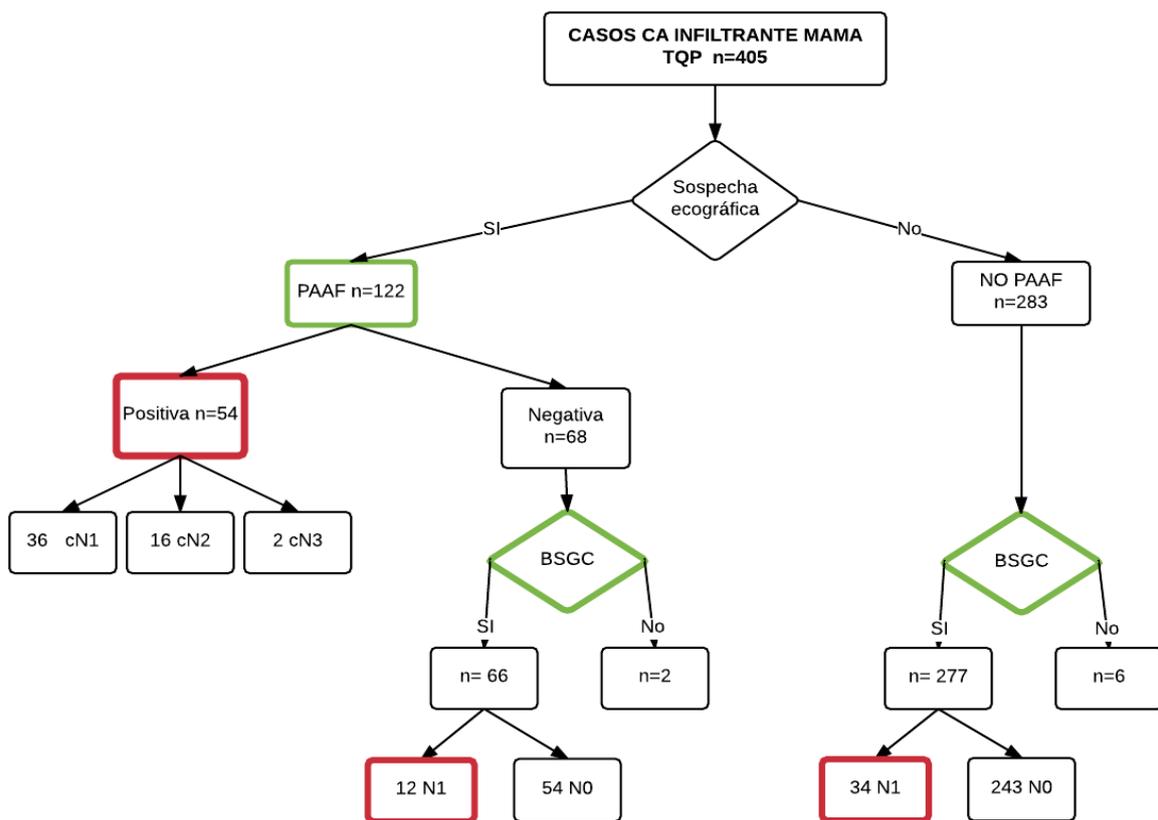


Figura 4.4.- Detección de pacientes con metástasis axilares en la población con indicación de TQP

#### 4.8.- ESTADIFICACIÓN CLÍNICA GANGLIONAR EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.-

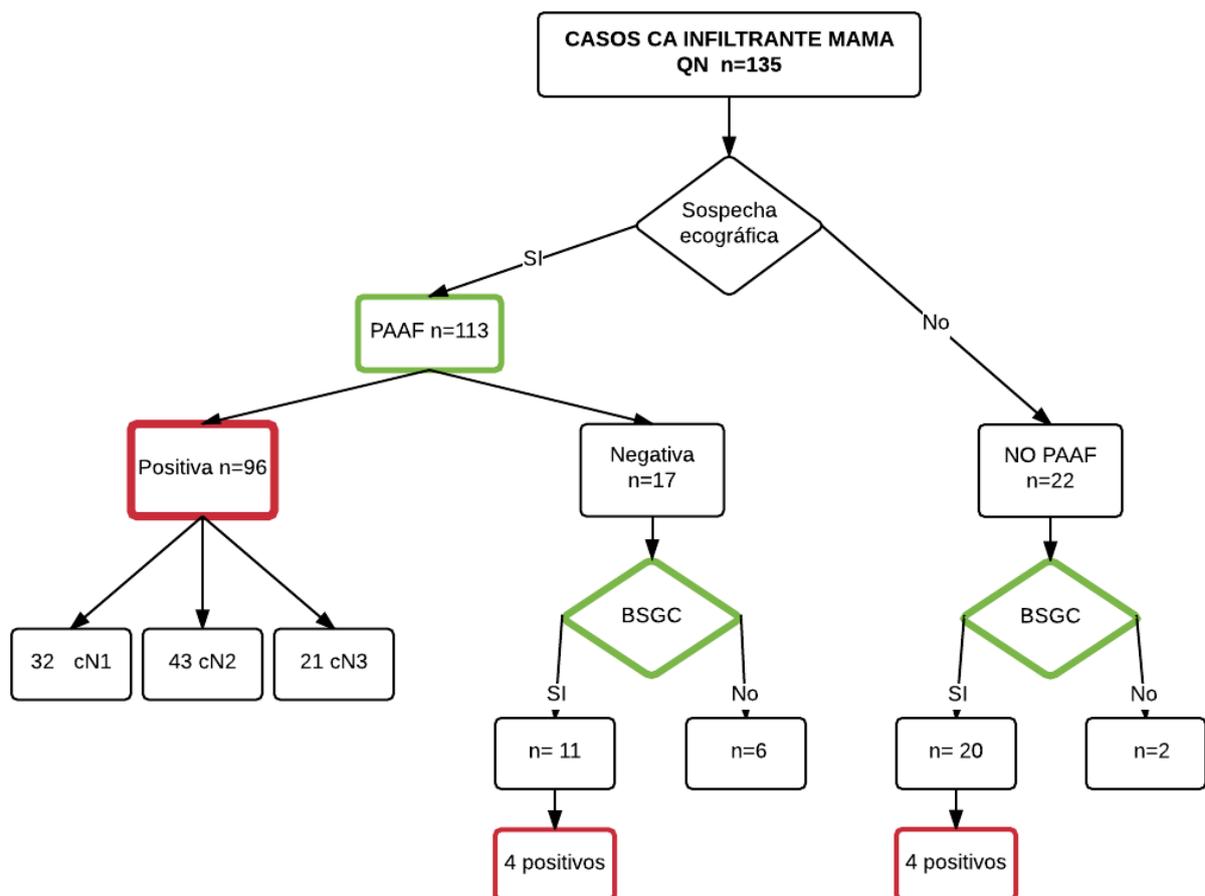
De los 135 casos con indicación de QN, en 8 casos con axila clínica negativa no se indicó BSGC prequimioterapia por la consideración del tamaño tumoral, por lo que no es posible conocer con precisión el estado ganglionar inicial(Fig.4.5).

Realizamos 113 PAAF ganglionares, resultando positivas 96 (71%).

Realizamos BSGC prequimioterapia en 31 casos (23%), siendo positivos 8(25%): 4 positivos tras PAAF negativa (36%) y 4 en los que no realizamos PAAF (20%)

64 casos (47%) de los 135 presentaron un estadio localmente avanzado ganglionar (cN2/N3)(Fig.4.6).

**La prevalencia de metástasis axilares en este grupo es de un 82%. (104/127).**



**Figura 4.5.-** Detección y estadificación de pacientes metastásicas en la población con indicación de QN

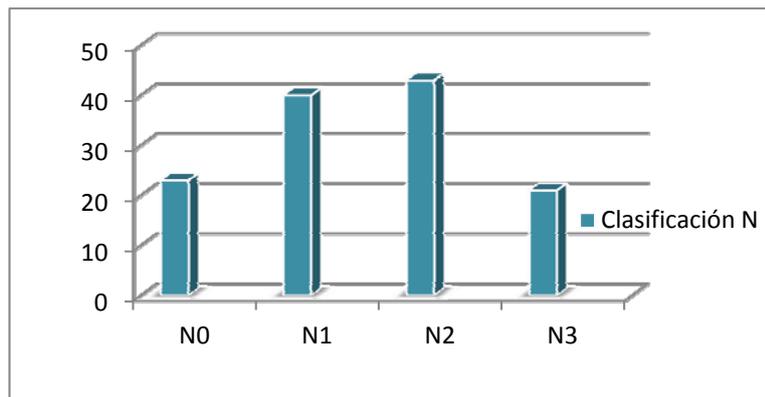


Figura 4.6.- Estadios N en el grupo con indicación de QN.-

#### 4.9.- LINFADENECTOMÍAS REALIZADAS

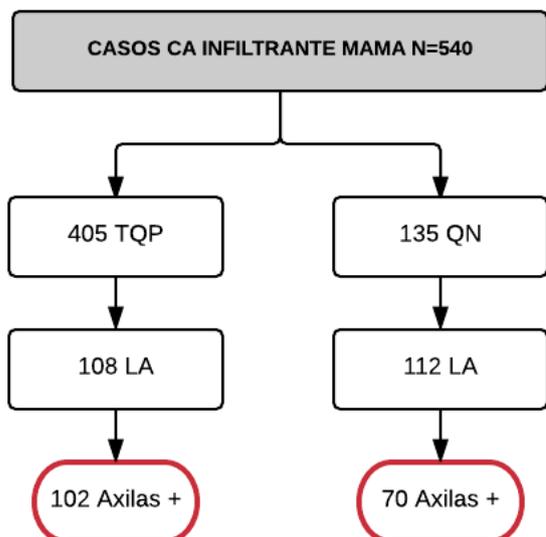


Figura 4.7.- Número total de linfadenectomías realizadas en cada una de las poblaciones.-

El total de LA positivas fue de 172 (78%): 102 (46,4%) en el grupo con indicación de TQP y 70 (31,81%) casos tras el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Fig. 4.7). El número total de LA realizadas en nuestra serie fue de 220: 108 (49%) en el grupo con TQP (casos con fondo rojo), y 112 (50,9%) en el grupo con QN (Fig.4.8)

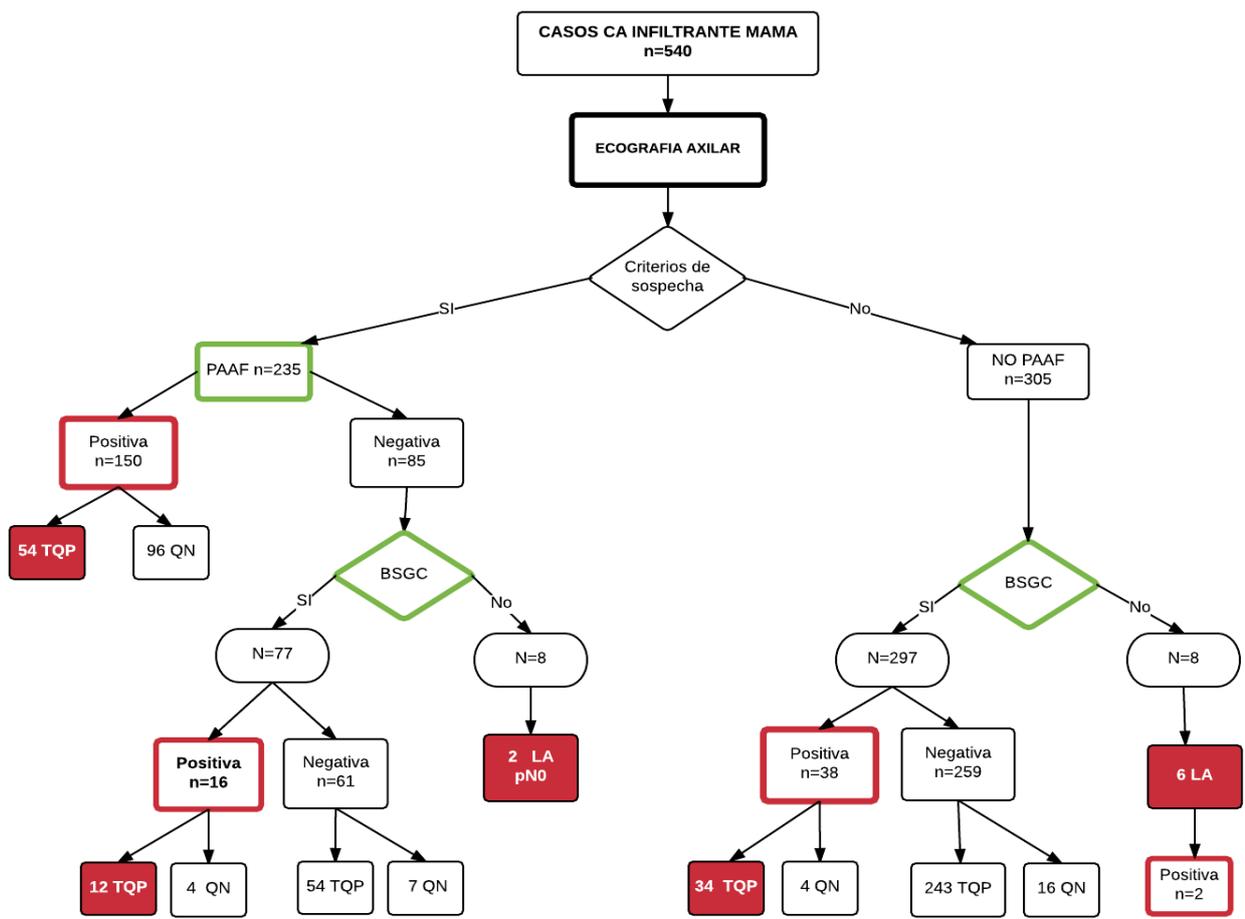


Figura 4.8.- Distribución de las linfadenectomías realizadas en cada una de las poblaciones.-

#### 4.9.1.- NÚMERO DE GANGLIOS AFECTOS TRAS LA LINFADENECTOMÍA EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP.

##### A.- Pacientes cN0 tras eco-PAAF negativa con indicación de BSGC (grupo 1)

344 casos fueron clasificados como cN0 tras eco-PAAF, de éstas, 47 (13,6%) pacientes cN0 presentaron un resultado positivo tras la realización de la BSGC, si excluimos las micrometástasis. Tras la LA obtuvimos dos o menos ganglios positivos en 42 pacientes, 23 con indicación de CC (pacientes que cumplen criterios del ensayo ACOSOG susceptibles de ahorro de LA) y 19 con indicación de MRM. En 5 casos con indicación de MRM obtuvimos más de dos ganglios de sospecha tras la LA.

### B.-Pacientes cN+ tras eco-PAAF (grupo 2)

En 54 pacientes se realizó LA tras PAAF + (cN+). 21 pacientes (39%) presentaron dos o menos ganglios metastásicos: 9 con indicación de CC (pacientes que cumplen criterios del ensayo ACOSOG, susceptibles de ahorro de LA) y 12 con indicación de MRM (Fig.4.9).

En 38 casos encontramos más de dos ganglios positivos tras la LA, 33 de ellos tras eco-PAAF+.

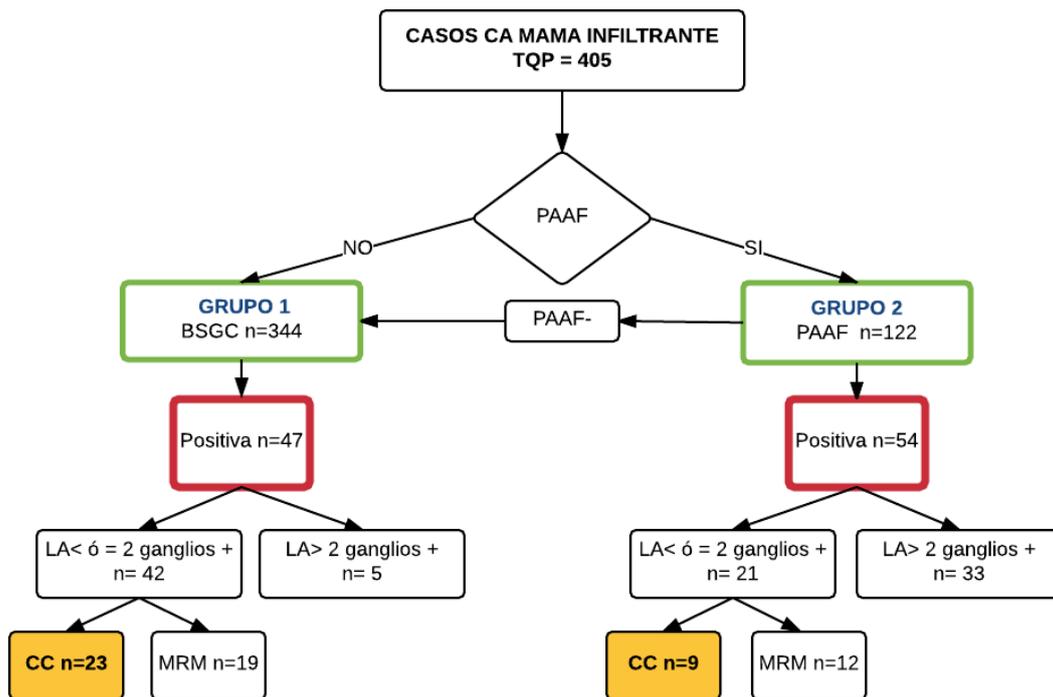


Figura 4.9.- Número de ganglios afectados tras la LA en la población con indicación de TQP-

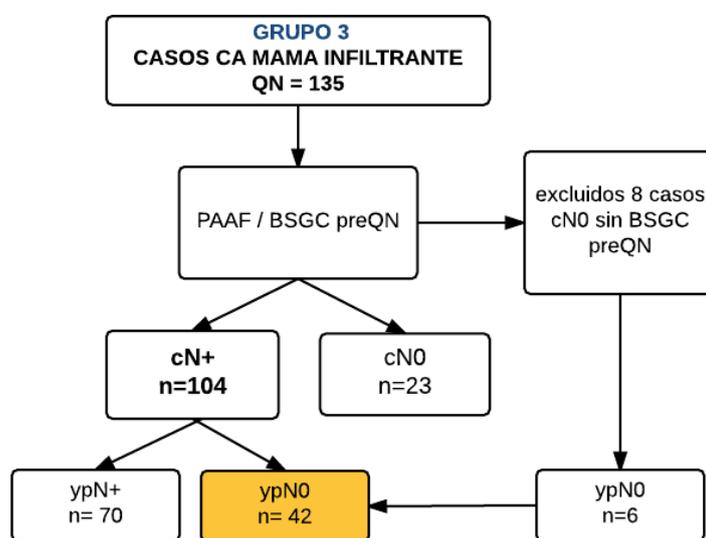
	Media	Desviación típica	Rango
Nº de GC extraídos	2,09	0,32	1-3
Nº de ganglios + tras la LA	3,4	5,1	0-24
Número total de ganglios extraídos	19,2	5,7	7-33

**Tabla 4.9.-** Variables cuantitativas: GC extraídos, ganglios metastásicos tras LA, ganglios totales extraídos.

#### 4.9.2.-RESPUESTA GANGLIONAR EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QN TRAS EL TRATAMIENTO.-

En la serie con indicación de QN clasificamos a la población según respuesta ganglionar tras quimioterapia: ypN0 (respuesta completa) o persistencia de enfermedad ganglionar ypN+.

De 135 pacientes 23 presentaron BSGC preQN negativa, no siendo sometidas a LA. De las 112 restantes sometidas a LA en **42 pacientes** observamos respuesta ganglionar completa (grupo 3, casos con ahorro potencial de LA (Fig.4.10).



**Figura 4.10:** respuesta ganglionar tras la LA en la población con indicación de QN.

#### 4.10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES A ESTUDIO EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP.-

##### 4.10.1- Validez y seguridad diagnóstica de la eco-PAAF: detección N+.

n=405	pN+		pN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
PAAF +	53	98	1	2	54	100	<0,001
NOPAAF/PAAF-	52	15	299	85	351	100	
<b>TOTAL</b>	<b>105</b>	<b>26</b>	<b>300</b>	<b>74</b>	<b>405</b>	<b>100</b>	

Tabla 4.10.- Validez diagnóstica de la eco-PAAF en la detección de metástasis

	Valor	IC 95%	
Sensibilidad (%)	50,48	40,44	60,52
Especificidad (%)	<b>99,67</b>	98,85	100,00
VPP(%)	98,15	93,63	100,00
VPN(%)	85,19	81,33	89,04
Prevalencia (%)	25,93	21,53	30,32

La probabilidad posttest (PAAF) de encontrar un ganglio metastásico tras una eco-PAAF+ es del **100%** dada la ausencia de FN. El único caso reflejado en la tabla con PAAF + etiquetado de pN0 corresponde a un caso con micrometástasis tras la LA. La PAAF identifica el 50,5% de los casos metastásicos en la serie quirúrgica, en la que se ha determinado una prevalencia del 25,9%.

##### 4.10.2.- Capacidad de predicción para carga metastásica de la eco-PAAF.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
PAAF+	33	61,7	21	38,9	54	100	<0,001
PAAF-	5	1,5	346	98,5	351	100	
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>9,3</b>	<b>367</b>	<b>90,7</b>	<b>405</b>	<b>100</b>	

Tabla 4.11.- Relación de PAAF ganglionar y carga metastásica (>2 ganglios/<ó =2 ganglios)

	Valor	IC(95%)	
Sensibilidad (%)	86,84	74,78	98,91
Especificidad (%)	94,28	91,77	96,79
VPP(%)	61,11	47,18	75,04
VPN(%)	98,58	97,19	99,96
Prevalencia (%)	9,38	6,42	12,35

La probabilidad de encontrar alta carga metastásica tras una PAAF + es del 61,7%, en una población con una prevalencia del 9%. Asocia un alto VPN (99%), lo que significa que la probabilidad de encontrar alta carga tras una PAAF negativa es inferior al 1,5% (5 pacientes). Sólo uno de ellos presenta más de 4 ganglios positivos en la LA final.

#### 4.10.3.- Estudio de carga tumoral en la LA tras BSGC.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>BSGC+</b>	4	8,5	43	91,5	47	100	<b>&lt;0,001</b>
<b>BSGC-</b>	1	<b>0,3</b>	296	99,7	297	100	
<b>TOTAL</b>	5	1,5	339	98,5	344	100	

**Tabla 4.12.-Relación entre BSGC y carga metastásica**

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	80,00	34,94	100,00
Especificidad (%)	87,32	83,63	91,01
VPP (%)	8,51	0,00	17,55
VPN (%)	99,66	8,84	100,00
Prevalencia (%)	1,45	0,04	2,86

La prevalencia de alta carga metastásica en las pacientes seleccionadas para BSGC es sólo de 1,5% (5/344). Observamos un alto VPN: 99.6%. Sólo 5 pacientes de 344 presentaron más de dos ganglios metastásicos en la LA final tras un ganglio centinela positivo. Ninguno presentó más de cuatro ganglios positivos en la LA final.

**Comparativamente** con la eco-PAAF, donde un 61% de pacientes con PAAF+ presentan alta carga metastásica, sólo un 8,5% la presentan tras BSGC+.

**4.11.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS EN LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP.-**

**A.- Morfología ganglionar.-**

UN3	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>PAAF +</b>	0	0	5	100	5	100	<b>0,77</b>
<b>No PAAF/PAAF-</b>	1	1,6	63	98,4	64	100	
<b>TOTAL</b>	1	1,4	68	98,6	69	100	

**Tabla 4.13.- Relación entre morfología ganglionar UN3 y carga metastásica**

	Valor	IC 95%	
Sensibilidad (%)	0		
Especificidad (%)	92,6	86,4	98,9
VPP (%)	0	0,00	17,55
VPN (%)	98,4	95,4	101,5
Prevalencia (%)	1,45	0,04	2,86

No existe relación estadística significativa entre la morfología UN3 y la probabilidad de alta carga. Sólo 1 paciente de 69, con criterio morfológico ecográfico UN3, asocia alta carga, detectado tras PAAF positiva (lo que supone una prevalencia de 1,4%). Ningún paciente con PAAF negativa asocia alta carga. El VPN de esta variable es del 98%.

UN4	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>PAAF +</b>	21	58	15	41,7	36	100	<b>0,003</b>
<b>No PAAF/PAAF-</b>	1	4,5	17	94,4	18	100	
<b>TOTAL</b>	22	40,7	32	59,3	54	100	

**Tabla 4.14.- Relación entre morfología ganglionar UN4 y carga metastásica**

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	95,45	84,48	100,00
Especificidad (%)	53,13	34,27	71,98
VPP (%)	58,33	40,84	75,83
VPN (%)	94,44	81,08	100,00
Prevalencia (%)	40,74	26,71	54,77

Existe una relación estadísticamente significativa entre la morfología UN4 y la presencia de alta carga metastásica axilar. En este grupo, 22 pacientes de 54 con criterio ecográfico morfológico UN4 asocian alta carga metastásica (prevalencia del 40%), siendo la probabilidad posttest de predecir dicha carga del 58%. La variable UN4 asociada a PAAF negativa presenta un alto VPN para exclusión de alta carga: 94,4%.

Relación entre morfología ganglionar UN5 y carga metastásica.-

Solo 13 pacientes de la serie quirúrgica presentan morfología UN5. Todos asocian PAAF positiva. En 12 casos se encontraron más de dos ganglios positivos tras la LA y en 1 caso exactamente dos. La probabilidad pretest y posttest es similar para predicción de alta carga: 94%, independientemente de la PAAF.

B.- Número de ganglios de sospecha detectados en ecografía.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
>2 ganglios	16	84	3	16	19	100	<0,001
< ó = 2 ganglios	22	5,7	364	94,3	386	100	
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>9,3</b>	<b>367</b>	<b>90,7</b>	<b>405</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.15.-Relación entre número de ganglios de sospecha en ecografía y carga metastásica**

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	42,11	25,09	59,12
Especificidad (%)	99,18	98,13	100,00
VPP + (%)	84,21	65,18	100,00
VPN- (%)	94,30	91,86	96,74
Prevalencia (%)	9,38	6,42	12,35

De los 29 pacientes de nuestra serie que presentaban más de dos ganglios de sospecha en axila, el 84% asocian alta carga metastásica, con un VPP del 94%. Sin embargo la sensibilidad es del 42% ya que sólo 16 casos de los 38 con alta carga presentan más de dos ganglios de sospecha en el estudio ecográfico. En una población con una prevalencia del 9% para alta carga metastásica axilar, existe una probabilidad posttest del 84% de encontrar alta carga metastásica ganglionar en la LA cuando se visualizan más de dos ganglios de sospecha en ecografía.

### C.- Localización ganglionar.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Nivel II/III</b>	12	<b>92,31</b>	1	7,7	13	100	<b>0,001</b>
<b>Nivel I</b>	26	6,6	366	93,4	392	100	
<b>TOTAL</b>	38	94	367	90,6	405	100	

#### *4.16.-Relación entre localización de ganglios de sospecha por niveles de Berg agrupados (II,III) y carga metastásica*

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	31,58	15,48	47,67
Especificidad (%)	99,73	99,06	100,00
VPP (%)	92,31	73,98	100,00
VPN (%)	93,37	90,78	95,96
Prevalencia (%)	9,38	6,42	12,35

La probabilidad de encontrar alta carga metastásica ganglionar en pacientes en las que la ecografía aprecia ganglios de sospecha en los niveles 2 o 3 es del 100%. El 92% de las pacientes con alta carga metastásica axilar presenta ganglios de sospecha en nivel II y III.

**4.12.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES EN LA PREDICCIÓN DE CARGA METASTÁSICA GANGLIONAR.- POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP.-**

**A.- Edad de la paciente**

EDAD	N	Media	Desviación Típica	p
Alta carga	38	<b>59,72</b>	16,72	<b>0,629</b>
Baja carga	356	<b>58,40</b>	12,92	

**Tabla 4.17.-Relación entre la edad y la carga metastásica.**

No existen asociaciones estadísticamente significativas entre la edad de las pacientes y la probabilidad de alta carga metastásica

**B.- Forma de presentación clínica-**

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Lesión palpable	33	15	185	85	218	100	<b>&lt;0,001</b>
Hallazgo Rx	5	2,7	182	97,3	187	100	
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>9,4</b>	<b>367</b>	<b>90,6</b>	<b>405</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.18.- Relación entre la forma de presentación clínica y la carga metastásica.**

Existe una relación estadísticamente significativa entre la forma de presentación de la lesión y la probabilidad de alta carga metastásica axilar. El 15% de los cánceres de mama que se presentan como lesión palpable asocian alta carga, frente al 2,5% de los cánceres detectados en pacientes asintomáticas. El 86% de las pacientes con alta carga metastásica presentan un tumor palpable al diagnóstico.

**C.- Tamaño tumoral-**

	N	Media	Desviación Típica		p
Alta carga	38	<b>3,74</b>	2,27	0,36	<b>&lt;0,001</b>
Baja carga	356	<b>2,01</b>	1,18	0,06	

**Tabla 4.19.- Relación tamaño tumoral y carga metastásica.**

Existe una relación estadísticamente significativa entre tamaño tumoral y carga metastásica axilar: la media de tamaño tumoral de las pacientes con alta carga es de 3,7 cm, frente a 2 cm de media de las pacientes con baja carga.

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
T1	5	16	26	83	31	100	< 0,001
T2	23	37,3	36	62,7	59	100	
TOTAL	27	30	62	70	90	100	

**Tabla 4.20.-** Relación entre carga tumoral por estadio T clínico en axilas positivas

De las 102 pacientes con axilas positivas encontramos 31 casos en cánceres T1, 59 en T2 y 12 en T3/T4 (9 T3 y 3 T4, las tres mayores de 82 años). Si comparamos carga metastásica entre los casos T1 y T2 encontramos que sólo el 16% de casos T1 con axila positiva asocian alta carga frente a 37,3% de casos en T2 (a pesar de que en este grupo sólo 7 pacientes presentan tamaños tumorales por encima de 3,7 cm), siendo esta relación estadísticamente significativa.

#### D.- Características del tumor primario.-

##### Tipo histológico

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Ca Lobulillar Inf.	7	16,7	35	83,3	42	100	0,160
Ca Ductal Inf.	31	8,8	320	91,2	351	100	
TOTAL	38	9,4	355	90,6	393	100	

**Tabla 4.21.-** Relación entre tipo histológico tumoral y carga metastásica.

Las pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante asocian alta carga metastásica en una 8,8% de los casos (31/320), frente al 17% de pacientes con cáncer de mama lobulillar infiltrante (7/35) no siendo esta diferencia estadísticamente significativa, probablemente por la escasa representación en nuestra muestra de los cánceres con histología lobulillar (42 frente a 351).

### Clasificación molecular.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Triple	4	12,1	29	87,9	33	100	<b>0,362</b>
Her2+	4	15,4	22	84,6	26	100	
Luminal B Her2+	3	6,3	45	93,8	48	100	
Luminal A	13	7,2	168	92,8	181	100	
Luminal B	14	12,7	96	87,3	110	100	
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>9,5</b>	<b>360</b>	<b>90,5</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.22.-**Relación entre subtipos moleculares y carga metastásica.

No existe una relación estadísticamente significativa entre alta carga metastásica y perfiles moleculares. El VPP para esta variable en la detección de alta carga es del 13%. En los tumores luminal A y luminal B Her2+ sin indicación de QN podemos excluir la presencia de alta carga con un VPN del 93%.

### Grado histológico.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Grado I	6	4,4	126	95,6	135	100	<b>0,02</b>
Grado II	21	10	189	90	210	100	
Grado III	11	18,3	49	81,7	60	100	
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>9,4</b>	<b>367</b>	<b>90,6</b>	<b>405</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.23.-** Relación entre grado histológico tumoral y carga metastásica.

Existe una relación estadísticamente significativa entre grado histológico y carga metastásica ganglionar, apreciándose un incremento del porcentaje de pacientes con esta situación desde un 4% en el grado I al 18,3% en el grado III.

### Invasión linfovascular prequirúrgica.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Presente	26	23,9	83	76,1	109	100	<0,001
Ausente	12	4,1	284	95,9	296	100	
TOTAL	38	9,4	367	90,6	405	100	

**Tabla 4.24.-** Relación entre invasión linfovascular y carga metastásica.

Existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de invasión linfovascular tumoral identificada en la biopsia prequirúrgica del tumor y la probabilidad de alta carga, con VPP del 24% y un VPN de 95,9%.

### Multifocalidad.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Multifocal/multicéntrico	11	17,7	51	82,3	62	100	0,014
Unifocal	27	7,9	316	92,1	343	100	
TOTAL	38	9,4	367	90,6	405	100	

**Tabla 4.25.-** Relación entre números de focos tumorales (agrupando multifocales y multicéntricos) y carga metastásica.

Existe una relación estadísticamente significativa entre número de focos tumorales y el grado de afectación ganglionar axilar, presentando alta carga un 8% de los casos unifocales frente a un 17,7% en el caso de los multifocales/multicéntricos.

### E.- Tratamiento quirúrgico.-

	Alta carga		Baja carga		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Mastectomía</b>	28	21,1	105	78,9	133	100	<b>&lt;0,001</b>
<b>CC</b>	10	3,7	262	<b>96,3</b>	272	100	
<b>TOTAL</b>	38	9,4	367	90,6	405	100	

**Tabla 4.26.-** *Relación entre tipo de cirugía inicial y carga metastásica*

Existe una relación estadísticamente significativa entre tipo de cirugía mamaria realizada y la carga metastásica. Las pacientes sometidas a CC presentan alta carga metastásica en el 3,7% (10/272) de los casos, frente al 21% (28/105) observado en el grupo sometido a mastectomía. Nuestro VPP es del 21%, frente al 96% de VPN. La indicación de cirugía resulta paralela a la presentación clínica de los tumores en estas pacientes: el tamaño tumoral medio de las 28 pacientes con indicación de mastectomía fue de 3,9 cm, con un 26% de casos multifocales y un 92% de pN2/N3. De las 10 casos con indicación de CC, el tamaño tumoral medio fue de 1,9 cm, con un 10% de multifocalidad, y un 70% de casos pN2/N3.

#### 4.13.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE TQP (n = 405)

Hemos realizado un primer análisis multivariante considerando todas las variables clínicas y tumorales, así como las variables ecográficas.

VARIABLES	B	p	OR	IC 95%
PAAF positiva	3,106	0,005	22,328	2,570-194,009
Morfología ganglionar (UN4-5)	2,648	0,011	14,130	1,820-109,687
Número de ganglios sospechosos (>2)	0,742	0,036	2,101	1,048-4,211

Homer lemeshow  $p=0,875$  ABC= 0,948

**Tabla 4.27.-** Análisis multivariante para la alta carga ganglionar axilar de todas las variables clínicas, tumorales y ecográficas ganglionares en el grupo de tratamiento quirúrgico primario.-

Hemos realizado un segundo análisis multivariante considerando todas las variables anteriores, excluyendo la PAAF.

VARIABLES	B	p	OR	IC 95%
Morfología ganglionar (UN4-5)	2,787	0,001	16,230	5,357-49,174
Número de ganglios sospechosos (>2)	0,680	0,015	1,974	1,139-3,430
Invasión linfvascular prequirúrgica	1,199	0,019	3,318	1,219-9,035

Homer lemeshow  $p=0,523$  ABC= 0,949

**Tabla 4.28.-** Análisis multivariante para la alta carga axilar de todas las variables clínicas, tumorales y ecográficas ganglionares excluyendo la punción ganglionar.-

En el análisis multivariante realizado, considerando todas las variables, ecográficas, clínicas y tumorales, las siguientes variables ecográficas: morfología ganglionar UN4,UN5, número de ganglios de sospecha (>2) y PAAF ganglionar positiva, presentan una relación independiente estadísticamente significativa con la variable “alta carga metastásica”.

Dado el peso de la PAAF en el análisis multivariante (OR=22), realizamos un nuevo estudio excluyendo esta variable. De nuevo aparece la morfología ganglionar y el número de ganglios de sospecha como variables independientes predictoras de alta carga, apareciendo como nueva variable independiente la presencia de invasión linfovascular.

**Tabla 4.29.- Relación del total de variables con el número de ganglios positivos tras LA en axila positiva en la serie con TQP.- n=102**

Variables	2 ganglios positivos (n=64)	> ó = 3 ganglios (n=38)	p
<b>Edad</b>	58,5	50,8	
<b>Tamaño (cm)</b>	2	3,7	p<0,001
<b>Pacientes sintomáticas</b>	69	33	P<0,001
<b>Detección</b>			
PAAF+	21	33	P<0,001
BSGC+	40	5	
<b>Tipo de cirugía</b>			
CC	38	10	p< 0,001
MRM	26	28	
<b>I. linfovascular</b>			
Presente	26	26	p= 0,006
ausente	38	12	
<b>Tipo histológico</b>			
Ca ductal	56	31	P= 0,207
Ca lobulillar	6	7	
<b>Clasificación molecular</b>			
Triple –	3	5	P= 0,9
Her2+	3	4	
Luminal B Her2+	12	2	
Luminal B Her2 –	15	14	
Luminal A	31	13	
<b>Grupo histológico</b>			
Grado I	19	6	P= 0,114
Grado II	33	21	
Grado III	12	11	
<b>Multifocalidad</b>			
SI	10	11	p= 0,107
NO	54	27	
<b>Morfología</b>			
UN3	46	1	P <0,001
UN4	17	25	
UN5	1	12	
<b>Número de ganglios</b>			P <0,001
< ó =2	63	20	
>2	1	18	
<b>Localización</b>			
Nivel	64	26	P <0,001
Nivel II	0	10	
Nivel III	0	2	

#### 4.14.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

##### 4.14.1.- ESTUDIO UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES PREQUIMIOTERAPIA PARA LA PREDICCIÓN DE AUSENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONAR POST QUIMIOTERAPIA (ypN0)

###### Parámetros de validez diagnóstica de la eco-PAAF prequimioterapia.-

PAAF	AP PAAF + BSGC preQN+		AP PAAF - BSGC preQN -		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
PAAF	95	100	0	0	95	100	<0,001
No PAAF	8	26,7	22	73,3	30	100	
<b>TOTAL</b>	<b>103</b>	<b>82,4</b>	<b>22</b>	<b>17,6</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.30.- Capacidad de detección de metástasis de la eco-PAAF preQN -**

Sensibilidad%:	92	(IC 95% 86,58-97,89)
Especificidad%:	100	(IC 95% 97,73-100)
VPP%:	100	(IC 95% 99,47-100)
VPN%:	73	(IC 95% 55,8-90,82)
Prevalencia%:	82,40	(IC 95% 75,32-89,48)

El VPN de la PAAF en identificar cN0 prequimio es del 73% para un prevalencia del 82,4%. En esta serie la n se refiere a 125 pacientes porque en 10 pacientes con PAAF negativa no se realizó BSGC preQN debido a criterios de exclusión para BSGC en nuestro protocolo clínico por tamaño tumoral (T3), y por tanto no podemos saber su situación ganglionar de partida.

###### Relación entre PAAF preQN y respuesta ganglionar postQN.-

PAAF	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
PAAF+ preQN	59	62,1	36	37,9	95	100	<0,001
PAAF – preQN	11	27,5	29	72,5	40	100	
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>51,9</b>	<b>65</b>	<b>48,1</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.31.- Relación entre resultado AP de la PAAF ganglionar previo a la realización de QN y la respuesta ganglionar postQN**

Sensibilidad%	84	(IC95% 76-93)
Especificidad%	45	(IC95% 33-57)
VPP%	62	(IC95% 52-72)
VPN%	73	(IC95% 59-86)

El 72,5% de los pacientes con eco-PAAF negativa inicial presentan ausencia de metástasis axilares tras QN (ypN0), frente al 38% de respuesta completa ganglionar tras QN en el grupo con PAAF positiva.

**Relación entre estadio ganglionar inicial: localmente avanzado (N2/N3) y no localmente avanzado (N0/N1), y respuesta completa ganglionar.-**

	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>LA (cN2/cN3)</b>	44	<b>68,8</b>	20	31,3	64	100	<b>&lt;0,001</b>
<b>No LA (cN0/1)</b>	26	36,6	45	63,5	71	100	
<b>TOTAL</b>	70	51,9	65	48,1	135	100	

*Tabla 4.32.- Probabilidad de metástasis ganglionar postQN del grupo con estadio inicial localmente avanzado (LA) respecto del no LA inicial .*

Sensibilidad% 63 (IC95% 50,82-74,89)  
 Especificidad% 69 (IC95% 57,24-81,22)  
 VPP% 69 (IC95% 56,61-89)  
 VPN% 63 (IC95% 51,47-75,29)

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la persistencia de metástasis ganglionar tras QN y el estadio localmente avanzado inicial ganglionar. La probabilidad de persistencia metástasis ganglionar en nuestra serie tras QN es del 51,9%. La probabilidad postest de persistencia ganglionar en el grupo LA es del 69% frente al 36% en el no localmente avanzado.

**4.14.2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PARA RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS GANGLIONARES.-**

**Morfología ganglionar.-**

	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>UN3</b>	13	36,1	23	<b>63,9</b>	36	100	<b>0,006</b>
<b>UN4</b>	24	49	25	51	49	100	
<b>UN5</b>	33	66	17	34	50	100	
<b>TOTAL</b>	70	51,9	65	48,1	135	100	

**Tabla 4.33.-** Relación entre morfología ganglionar preqN y la respuesta ganglionar postQN

Existe una asociación estadísticamente significativa entre el grado de sospecha de la morfología ganglionar prequimioterapia y la probabilidad de respuesta completa ganglionar: 63% en UN3 frente a 34% en UN5.

**Número de ganglios de sospecha**

	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Ninguno</b>	8	26,7	22	73,3	30	100	<b>&lt;0,001</b>
<b>1</b>	10	43,5	13	56,5	23	100	
<b>2</b>	12	63,2	7	36,8	19	100	
<b>&gt;2</b>	40	63,5	23	36,5	63	100	
<b>TOTAL</b>	70	51,9	65	48,1	135	100	

**Tabla 4.34.-** Relación entre número de ganglios de sospecha preQN y la respuesta ganglionar postQN

Existe una relación estadísticamente significativa entre el número de ganglios con sospecha y el porcentaje de respuesta patológica completa ganglionar.

En las pacientes que no presentan ningún ganglio de sospecha se obtiene un 73% de respuesta completa, y en las pacientes con 1 ganglio, este porcentaje es de un 56%. No existe diferencias entre el grupo con dos ganglios o más de dos: 36% en ambos casos.

### Localización de ganglios de sospecha por niveles de Berg

	ypN+		ypNO		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Nivel I	27	37	46	63	73	100	<0,001
Nivel II/III	43	69,4	19	30,6	62	100	
TOTAL	70	58,29	65	41,8	135	100	

**Tabla 4.35.-** Relación entre localización de ganglios de sospecha preQN y la respuesta ganglionar postQN, agrupados por niveles de Berg.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización del ganglio de sospecha preQN por niveles de Berg y el porcentaje de respuesta completa patológica ganglionar: 63% de respuesta en los ganglios de nivel I frente a 30% de respuesta en los ganglios localizados en nivel II/III.

#### 4.14.3.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PARA RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES.-

##### Invasión linfovascular.-

	ypN+		ypNO		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Presente	41	62,1	25	37,9	66	100	0,020
Ausente	29	42	40	58	69	100	
TOTAL	70	51,9	65	48,1	135	100	

**Tabla 4.36.-** Relación entre invasión linfovascular preQN y respuesta ganglionar postQN

Las pacientes con cáncer de mama que asocian invasión LFV presentan una menor respuesta patológica ganglionar tras la QN que cuando dicha invasión está ausente: 38% frente a 58%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

### Tipo histológico.-

	ypN+		ypNO		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Ca Ductal Infiltrante	68	52,7	61	47,3	129	100	<b>0,353</b>
Ca Lobulillar I	2	33,3	4	66,7	6	100	
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>51,9</b>	<b>65</b>	<b>48,1</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.37.-** Relación entre tipo histológico preQN y respuesta ganglionar postQN

El porcentaje de respuesta patológica ganglionar no presenta diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con carcinoma ductal y carcinoma lobulillar, aunque es necesario tener en cuenta el bajo número de cánceres lobulillares en este grupo (6 frente a 129 ductales).

### Clasificación molecular.-

	ypN+		ypNO		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Triple-	8	44,4	10	55,6	18	100	<b>0,003</b>
Her2+	3	21,4	11	78,6	14	100	
LB Her2+	15	57,7	11	42,3	26	100	
Luminal B	31	77,5	9	22,5	40	100	
Luminal A.	10	66,7	5	33,3	15	100	
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>59,3</b>	<b>46</b>	<b>40,7</b>	<b>113</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.38.-** Relación entre tipo molecular preQN y respuesta ganglionar postQN

Existe una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de respuesta según el perfil molecular, apreciándose un 78,6% de respuesta en pacientes Her2+ y un 55% de respuesta en pacientes triple negativo, frente a un 22,5% de respuesta en luminal B y un 33% en luminal A.

### Grado histológico.-

	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Grado I	3	42,9	4	57,1	7	100	<b>0,606</b>
Grado II	40	51,3	38	48,7	78	100	
Grado III	27	54	23	46	50	100	
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>51,9</b>	<b>65</b>	<b>48,1</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.39.-** Relación entre grado histológico preQN y respuesta ganglionar postQN

No existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de respuesta completa patológica ganglionar entre los cánceres de mama para los distintos grados histológicos.

### Número de focos tumorales.-

	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Multifocal	16	59,3	11	40,7	27	100	<b>0,389</b>
Unifocal.	54	50	54	50	108	100	
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>51,9</b>	<b>65</b>	<b>48,1</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.40.-** Relación entre número de focos tumorales preQN y respuesta ganglionar postQN

No existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de respuesta patológica ganglionar dependiente del número de focos tumorales. Encontramos un 50% de respuesta en el grupo unifocal frente a un 40,7% de respuesta en el grupo multifocal, aunque en nuestra serie sólo hay 27 pacientes en esta situación sometidas a QT neoadyuvante.

4.15.- ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PARA RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR DE LAS VARIABLES POSTQUIMIOTERAPIA.-

Tamaño tumoral prequimioterapia y postquimioterapia.

	Media	Desviación típica
<b>Tamaño preQN (cm)</b>		
ypN+	5,34	2,26
ypN0	4,64	2,23
<b>Tamaño postQN (cm)</b>		
ypN+	1,92	1,85
ypN0	0,89	1,38

**Tabla 4.41.-** Relación entre tamaño tumoral inicial y final respecto de la respuesta ganglionar.

Las pacientes con respuesta ganglionar postquimioterapia presentan un menor tamaño tumoral antes del tratamiento y un menor tamaño tumoral tras el mismo, con una media final de 0,89 cm.

Porcentaje de cambio del tamaño tumoral.-

	Media	Desv.típica
<b>Tamaño preQN(cm)</b>		
ycN0	4,64	2,23
ycN+	5,34	2,26
<b>Tamaño en cm postQN</b>		
ycN0	0,89	1,38
ycN+	1,92	1,85
<b>Porcentaje de cambio</b>		
ycN0	0,79	0,29
ycN+	0,64	0,31

**Tabla 4.42.-** Porcentaje de reducción de tamaño tumoral postquimioterapia.-

Las pacientes con respuesta completa patológica tumoral presenta un menor tamaño tumoral al inicio y un porcentaje mayor de cambio de tamaño tras quimioterapia: 79% frente a 64% en las que persiste enfermedad metastásica, siendo la media de tamaño final de las pacientes con ypN0 de 0,9 cm frente a 1,9 cm en ycN+.

### Ecografía ganglionar axilar postquimioterapia .-

	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Eco- postQN+	38	51,5	7	11	43	100	<b>0,001</b>
Eco-postQN-	34	48,5	58	89	92	100	
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>65</b>	<b>100</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.43.-** Relación entre ypN0 y ecografía ganglionar postQN en pacientes cN0 y cN+.

	Valor	IC 95%	
Sensibilidad (%)	53	40,44	60,52
Especificidad (%)	89	98,85	100,00
VPP(%)	84	93,63	100,00
VPN(%)	63	81,33	89,04
Prevalencia (%)	51,8	21,53	30,32

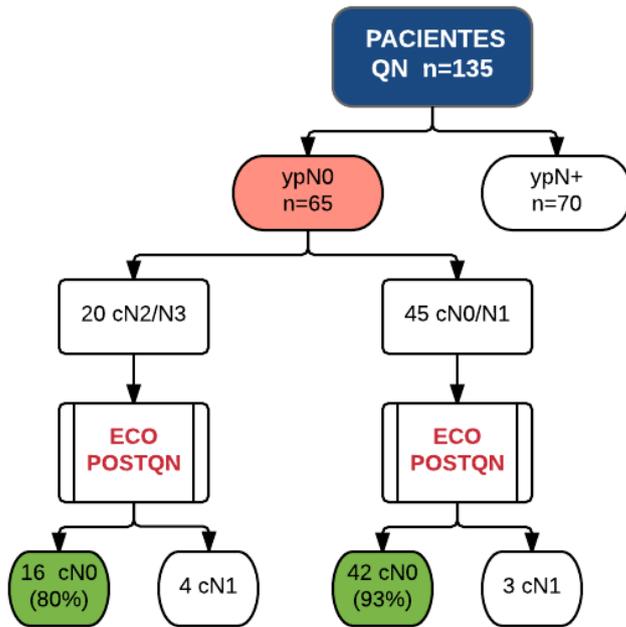
Si consideramos la capacidad de predicción de respuesta ganglionar patológica de la ecografía ganglionar postQN considerando: N0 la ausencia de ganglios de sospecha y N+ la persistencia de cualquier dato de sospecha, la ecografía ganglionar postQN N+ predice la persistencia de metástasis en el 84% de los casos, pudiéndose obviar en este supuesto la realización de la BSGC. El 89% de casos ypN0 asocian eco-postQN negativa (especificidad).

	ypN+		ypN0		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
Eco- postQN +	35	60,4	6	16	41	42,7	<b>0,002</b>
Eco- postQN –	23	39,6	32	84	55	57,3	
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>96</b>	<b>100</b>	

**Tabla 4.44.-** Relación entre ypN0 y ecografía ganglionar postQN en pacientes ycN+.-

Sensibilidad%: 60 (48-73)  
 Especificidad%: 84 (73-96)  
 VPP%: 85% (75-96)  
 VPN%: 58% (45-71)  
 Prevalencia: 60%.

Para una prevalencia del 60% de metástasis postQN en pacientes cN+ la ecografía axilar postQN presenta un VPP del 85%, existiendo una relación estadísticamente significativa entre la ausencia de ganglios metastásicos en la ecografía postQN y la respuesta ganglionar en pacientes ycN+: 84% de las pacientes con pRC ganglionar presentan una ecografía negativa para metástasis postQN (especificidad). La especificidad de la ecografía postQN varía según el estado ganglionar inicial: 93% tras cN0/N1 y 80% en pacientes cN2/N3 (Fig.4.11).



**Figura 4.11.-** Capacidad de predicción de la ecografía postQN para respuesta completa ganglionar según estadio inicial.

**4.16.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL GRUPO DE PACIENTES CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE PARA LA PREDICCIÓN DE RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR.**

**A.- Análisis multivariante para respuesta completa ganglionar de las variables pre y postquimioterapia aplicadas a toda la población con indicación de QN (cN0,cN+).**

Inicialmente se ha realizado análisis multivariante para predicción de respuesta completa ganglionar de todas las variables clínicas, tumorales, y ecográficas aplicadas a toda la población con indicación de QN (cN0 y cN+).

VARIABLES	B	p	OR	IC 95%
Perfil molecular (triple negativo/ HER2+)	3,252	0,006	25,6	2,558-250
Localización ganglionar (nivel I de Berg)	2,003	0,023	7,413	1,312-41,901
ECO negativa postQN	1,899	0,003	6,679	1,899-23,489
Tamaño preQN (cm)	0,568	0,001	1,765	1,271-2,453
Cambio tamaño (%)	1,997	0,039	7,35	1,103-50

**Homer lemeshow p= 0,787      ABC= 0,898**

*Tabla 4.45.- Análisis multivariante para predicción de respuesta completa ganglionar de las variables pre y postQN en pacientes cN0 y cN+.*

En el análisis multivariante realizado considerando las variables pre y postquimioterapia, ecográficas y clínicas y tumorales, en el total de la población, encontramos que la localización ganglionar nivel I de Berg (OR=7,413) y la ecografía negativa postQN (OR=6,679) se muestran como variables ecográficas independientes predictoras de la respuesta completa ganglionar. La variable independiente tumoral de mayor peso, predictiva de respuesta completa ganglionar, es el perfil molecular (triple negativo, Her2+), junto al tamaño tumoral inicial y el porcentaje de respuesta del mismo.

**B.- Análisis multivariante para respuesta completa ganglionar de las variables pre y postquimioterapia aplicadas a la población cN+.**

Posteriormente se ha realizado un segundo análisis multivariante considerando las mismas variables que en el supuesto A, aplicadas a la población inicialmente cN+.

VARIABLES	B	p	OR	IC 95%
Clínica (LNP)	2,429	0,030	11,352	1,270-101,485
ECO negativa post-QN	2,103	0,001	8,193	2,971-22,592
Clasificación molecular: triple negativo/Her2+	1,242	0,008	3,463	1,387-8,649

Homer lemeshow  $p=0,645$        $ABC=0,693$

*Tabla 4.46- Análisis multivariante para respuesta completa axilar considerando variables preQN y postQN, en pacientes cN+ (n=113). LNP (lesión no palpable)*

Cuando realizamos este mismo análisis excluyendo a las pacientes con axila inicialmente negativa, encontramos como variable ecográfica predictora de respuesta completa ganglionar la ecografía postQN negativa con una OR mayor que en el supuesto anterior (OR=8,193).

Como variables clínicas y tumorales independientes, predictoras de respuesta completa ganglionar, persiste el perfil molecular triple negativo y Her2+, también con mayor OR (OR=3,5), y aparece como variable clínica predictora independiente para respuesta ganglionar la forma de presentación clínica LNP (lesión no palpable, paciente asintomática).

**C.- Análisis multivariante para respuesta completa ganglionar únicamente de las variables prequimioterapia aplicadas a toda la población con indicación de QN (cN0, cN+).**

En un tercer análisis multivariante hemos contemplado las variables prequimioterapia clínicas, tumorales y ecográficas, excluyendo las variables postquimioterapia, aplicadas a toda la población (n=135).

VARIABLES	B	p	OR	IC 95%
Localización ganglionar (nivel I de Berg)	1,6398	0,036	5,152	1,109-23,931
Tamaño preQN	0,501	0,001	1,651	1,235-2,206
Clasificación molecular: triple negativo/Her2+	1,750	0,035	5,748	1,128-29,4
Clínica: LNP	3,866	0,018	47,6	2-10000

**Homer lemeshow p=0,939      ABC=0,852**

**Tabla 4.47.- Análisis multivariante para respuesta completa ganglionar del total de 135 pacientes de las variables prequimioterapia (excluyendo ecografía postQN y tamaño postQN).- LNP (lesión no palpable)**

Si realizamos el análisis multivariante sobre el total de la población de las variables prequimioterapia (excluyendo la ecografía postQN y el cambio de tamaño tumoral), persiste como variable ecográfica predictora independiente de respuesta completa ganglionar la localización ganglionar nivel I de Berg (OR=5,15). Sigue mostrándose como variable independiente el perfil molecular: triple negativo y Her2+, junto al tamaño tumoral preQN, y aparece como nueva variable independiente la forma de presentación clínica LNP (lesión no palpable, paciente asintomática).

**D.- Análisis multivariante para predicción de respuesta completa ganglionar únicamente de las variables prequimioterapia aplicadas a la población cN+.**

Por último se ha realizado un cuarto análisis multivariante de las mismas variables prequimioterapia que en el supuesto anterior, aplicado únicamente a pacientes cN+.

VARIABLES	B	p	OR	IC 95%
Clínica (LNP)	2,342	0,039	10,402	1,122-96,415
Clasificación molecular: triple negativo/Her2+	1,408	0,002	4,086	1,656-10,081
Localización niveles de Berg (nivel I)	1,298	0,005	3,663	1,489-9,009

**Homer lemeshow p= 0,952      ABC= 0,811**

**Tabla 4.48.-** -Análisis multivariante para predicción de respuesta completa ganglionar de las variables preQN (sin eco ni tamaño post) excluyendo las pacientes cN0. LNP (lesión no palpable)

Si realizamos el análisis multivariante anterior excluyendo las pacientes con axila negativa preQN, y analizamos únicamente variables preQN, la forma de presentación clínica LNP (pacientes asintomáticas), el perfil molecular tripe negativo y Her2 positivo, y la localización ganglionar en nivel I de Berg, se muestran como variables predictoras independientes para respuesta completa ganglionar.

**Estudio comparativo de la capacidad de predicción de respuesta completa ganglionar de las variables ecográficas ganglionares, pre y postQN, en pacientes cN0 y cN+ (n=135) respecto de las pacientes cN+ (n=113).**

	Pacientes cN0 y cN+ n=135				Pacientes cN+ n=113			
	ycN0	ycN+	p	OR	ycN0	ycN+	p	OR
<b>Criterios UN</b>								
UN3	23	13	0,006		6	16	0,044	
UN4	25	24			23	24		
UN5	17	33			14	33		
<b>Nºganglios sospecha</b>								
0 ganglios	22	8	<0,001		7	5	0,061	
1 ganglio	13	10			12	10		
2 ganglios	7	12			5	12		
>2ganglios	23	40			22	40		
<b>Localización Berg</b>								
Nivel I	46	27	<0,001	7,4	27	24	0,016	
Nivel II/Nivel III	19	43			19	43		
<b>PAAF positivas</b>	36	56	<0,001		38	54	0,005	
<b>Ecografía postQN</b>								
ycN0	58	34	<0,001	6,6	39	31	<0,001	8,2
ycN+	7	38			7	36		

**Tabla 4.49.- Comparativa uni/multivariante, de la población n=135 (cN0 y cN+) y de la población n= 113 (cN+), de las variables ecográficas.**

La ecografía postQN se muestra como variable independiente predictora de respuesta completa ganglionar, independientemente del estadio ganglionar inicial de la paciente (cN0/cN+).





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

## **DISCUSIÓN**



## 5.- DISCUSIÓN.-

### 5.1.- EVOLUCIÓN HACIA UNA CIRUGÍA AXILAR MÍNIMAMENTE INVASIVA EN CÁNCER DE MAMA.- NUEVOS RETOS PARA LA ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA AXILAR.-

El estado de los ganglios axilares –la presencia o ausencia de metástasis regionales– se considera el factor pronóstico aislado más importante en las pacientes diagnosticadas de CM(6). La presencia de ganglios axilares metastásicos y la cantidad o proporción de los mismos se relacionan con la SG y con la SLE de estas pacientes. A los cinco años, para cualquier tipo de CM, la tasa de supervivencia es del 82% cuando los ganglios son negativos, ésta disminuye al 73% cuando existen entre 1 y 3 ganglios afectados, al 46% si hay entre 4 y 12 ganglios metastásicos y al 28% si existen más de 13 ganglios infiltrados(8).

La LA se estableció hasta hace pocos años como el tratamiento estándar de la axila en el cáncer infiltrante, ya que posibilita el conocimiento del estado de los ganglios axilares y la exéresis de todos los tejidos invadidos por el cáncer en el nivel locoregional. Esta técnica, sin embargo, es responsable de gran parte de la morbilidad asociada a la cirugía del cáncer de mama –principalmente del linfedema y el dolor neuropático regional–con beneficio limitado sobre la supervivencia de la paciente (aunque en el metaanálisis sobre el impacto de la LA en el control clínico del cáncer de mama publicado en 2015 por D. P. Joyce(126), se confirma un beneficio importante para la LA en el control local de la enfermedad axilar y un ligero beneficio de supervivencia global), siendo su principal objetivo la estadificación y el control local. Adicionalmente el incremento de cánceres detectados cada vez en estadios más tempranos se asocia a ausencia de ganglios metastásicos tras la LA en un porcentaje importante de casos(33).

Con este planteamiento histórico se habrían realizado 540 LA en nuestra serie de 540 CM infiltrantes, siendo innecesaria en 334 casos de axilas negativas. Por estos motivos la LA ha sido mayoritariamente reemplazada en las últimas dos décadas por la BSGC como técnica de estadificación en pacientes con cáncer en estadios iniciales y axila clínicamente negativa. La LA ha sido la herramienta diagnóstica más adecuada para la estadificación axilar y el control locoregional en el CM hasta la introducción de dicha técnica por Krag en 1993(42).

Numerosos estudios posteriores avalaron la seguridad de la omisión de la LA tras BSGC negativa en pacientes con axila clínica negativa(44,47,48,49) por este motivo la mayoría de las guías de práctica clínica consideran innecesaria la realización de una LA tras un GC negativo (ausencia de metástasis en el ganglio identificado). En nuestro estudio encontramos un ahorro de 238 LA tras BSGC negativas.

La palpación se muestra como una técnica insuficiente para determinar el estado metastásico ganglionar en pacientes con CM, ya que aproximadamente el 45% de pacientes con exploración negativa tienen enfermedad metastásica(133), de tal forma que tras la introducción de la BSGC, la ecografía de la axila adquirió un papel predominante en la identificación de axilas positivas siendo el objetivo principal el ahorro de la realización de la BSGC en los casos ya comprobados como positivos en la eco-PAAF y la potencial disminución de los FN. Un motivo de FN de la BSGC es la presencia de ganglios masivamente infiltrados, presentes en el 2,5-5% de casos, según series(134), que impedirían la captación del trazador y/o alterarían la migración del mismo en la red linfática regional. Ya en el año 2000, Parker SH mostraba la utilidad de la eco-PAAF en la detección de ganglios masivamente infiltrados disminuyendo la tasa de FN, evitando la consiguiente infraestadificación(52).

La ecografía de los ganglios regionales en pacientes con CM, seguida de PAAF de los ganglios de sospecha, presenta una sensibilidad de aproximadamente el 50% con un VPP cercano al 100%, en la detección de axila positiva. Maja Podkrajsek, en su serie publicada en 2005 de 165 pacientes T1,T2(117) presentaba una sensibilidad del 54% y un VPN del 77% de la técnica en la detección de metástasis ganglionar junto a un estudio comparativo con las principales series publicadas hasta ese momento (Kanter(135), Deurloo(116), Bonnema(136) y Sapino(137), que mostraban un rango de sensibilidad que oscilaba desde un 37 a un 58%. En el metaanálisis de 31 de artículos de Houssami et al.(138) para una media de prevalencia metastásica del 47%, la ecografía axilar presenta una sensibilidad 61,4% y una especificidad del 82%.

En nuestra serie general de 540 pacientes, la sensibilidad de la eco-PAAF en la detección de metástasis es del 63% para una prevalencia del 38,7%, de 51% en la serie con TQP (n=405) para una prevalencia del 25% y del 84% en la población con indicación de QN (n=135) para una prevalencia de un 82%. No hay que olvidar que la sensibilidad aumenta con la prevalencia así como con el tamaño tumoral(112,114,137).

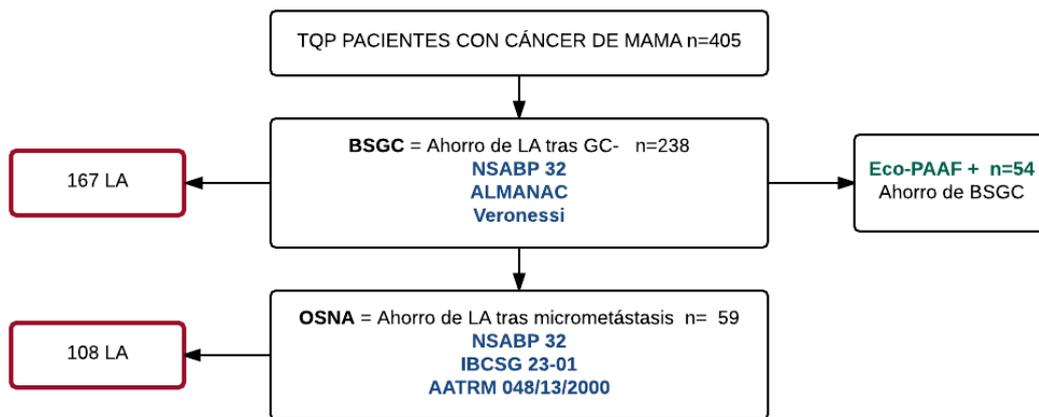
En nuestra serie general encontramos una sensibilidad del 63% (superior a las series publicadas para una prevalencia menor) y una especificidad del 92%, similar a los estudios referidos, resultados que avalan la utilidad de la eco-PAAF en nuestra Unidad en la identificación de pacientes clínicamente positivas, con el consiguiente ahorro en la indicación de BSGC. En nuestro estudio el ahorro del procedimiento de la BSGC tras axila eco-PAAF+ fue del 51% de los casos positivos para una prevalencia del 38,7%, de un 17,7% de nuestra población general, y de un 13,4% de la serie quirúrgica, dato similar al presentado por Houssami en su metaanálisis de 31 artículos(138), donde refiere un ahorro del 13,8%.

Resultados también similares han sido publicados por Maja Podkrajsek que ahorra en su serie un 58% en axilas positivas y un 19% de procedimientos respecto de la población general, para una prevalencia de metástasis del 39% (equivalente a la de nuestra población). Tal como refiere en su estudio, este ahorro varía en un rango del 19-26% para las series referidas, según prevalencia y selección de muestra (117). Este ahorro se consigue realizando PAAF incluso en ganglios con mínima o escasa sospecha ganglionar(139).

Tras el desarrollo del método OSNA por Tsujimoto(63) en 2007 para el estudio de BSGC, y su incorporación a la práctica clínica, aumenta nuestra capacidad de detectar mínimos implantes metastásicos en la axila: micrometástasis y células tumorales aisladas. Como vimos en la introducción, estudios como el NSABP 32(50), el IBCSG 23-01(73) y el AATRM 048/12/2000(74), mostraron la seguridad en la omisión de la LA tras estos mínimos implantes metastásicos, ya que no se objetivaron diferencias ni en la recidiva local, regional, ni en la SLE, con cifras de SG en todos ellos > 90% y con muy bajas tasas de recidiva axilar (< 2%).

En nuestra serie encontramos un ahorro de 59 LA tras la presencia de micrometastásis en el ganglio centinela obtenido, analizado mediante OSNA.

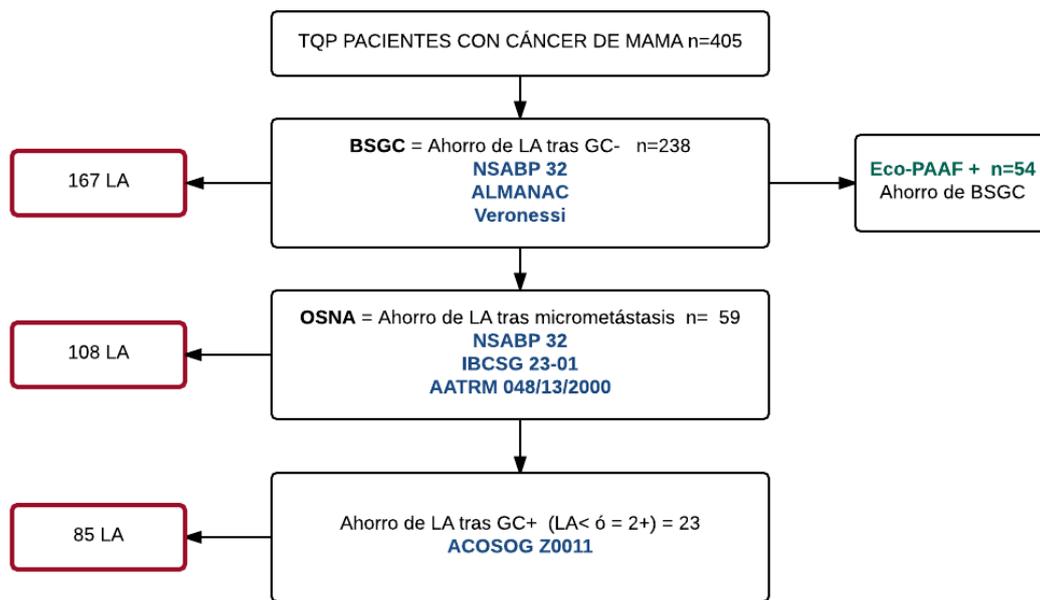
Así, y siguiendo este esquema evolutivo, en nuestra serie de 405 pacientes con indicación de TQP, evitamos la LA en 238 casos tras BSGC negativos, y en 59 casos con micrometástasis (297 en total). Hemos ahorrado el procedimiento de la BSGC en 54 casos detectados como positivos tras la eco-PAAF (Fig 5.1).



**Figura 5.1.- Ahorro progresivo de LA en nuestra serie.**

Las nuevas evidencias resultantes del ensayo ACOSOG Z0011 plantean la posibilidad de omisión de LA en casos de CM T1-T2,cN0,cM0, con indicación de cirugía conservadora (CC) y quimioterapia adyuvante y radioterapia posterior, en axilas con afectación de dos o menos ganglios positivos detectados tras BSGC con técnica de HE(73). Estas evidencias equiparan una carga metastásica limitada o “baja carga” (dos ganglios metastásicos detectados tras BSGC) a axila “negativa”, en lo referente a manejo clínico y pronóstico. Evidencias sin embargo no exentas de controversias, tanto por el diseño del ensayo Z0011 como por la selección de muestra del mismo, aunque su implantación y su influencia clínica han resultado muy relevantes(24,100,102,123,127,138,139,140,141).

En nuestra serie de pacientes, la aplicación de la estrategia sugerida por este ensayo, y recogida en las Guías de Práctica Clínica más habituales en este entorno, habría supuesto una reducción adicional de LA en 23 casos, adicionales a los 297 casos anteriores (Fig 5.2), siendo el ahorro potencial total de LA en nuestra serie quirúrgica de 320.



**Figura 5.2.- Ahorro potencial total de LA en nuestra serie, incluyendo las evidencias del ensayo ACOSOG Z001**

En nuestra serie las pacientes que cumplen los requisitos del ensayo representan el 8% del total, y un 31% de las axilas positivas lo que genera un impacto en el manejo clínico, de estas pacientes seleccionadas, nada despreciable, tal como refiere Verheuvell en su artículo sobre el impacto de la aplicación del ensayo ACOSOG Z0011 en la práctica clínica. Este autor destaca el riesgo de infraestadificación de pacientes con 3 o más ganglios positivos tras la LA, que en su serie es de un 9,7%, similar al porcentaje encontrado en nuestra serie de 9,3%.

Sin embargo, las conclusiones sobre la aplicabilidad de los criterios Z0011 y su potencial impacto varía ampliamente según series, estando justificadas principalmente por las diferencias en las definiciones de las cohortes estudiadas y el proceso de selección, lo que resulta en diferentes denominadores. Guth et al.(124) aplicaron retrospectivamente los criterios de Z0011 a 593 pacientes con un ganglio centinela positivo y encontraron que el 9% de todos los pacientes positivos cumplía los criterios Z0011, considerando que dichos criterios tienen escaso impacto en la práctica clínica.

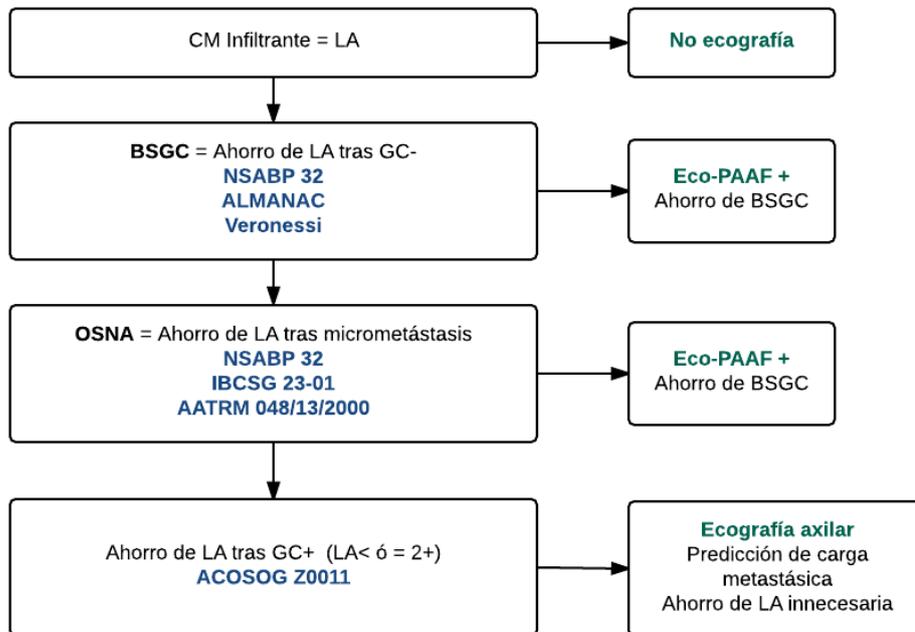
Ngui et al.(144) encontraron que 26 de 280 pacientes cumplieron con los criterios Z0011, representando el 21,5% de los pacientes con ganglios positivos. Yi et al.(145) llegó a la conclusión de que el ensayo Z0011 debería ser aplicado, ya que encontraron que podría omitirse la LA en el 75% de los pacientes positivos tras BSGC. Delpech et al.(127) concluyeron que de todas las pacientes con GC positivo 69% habría sido elegibles para la omisión de la LA al aplicar los criterios Z0011.

Ainsworth et al.(146) encontraron que el 14,2% de los pacientes tratados con CC eran elegibles para el ensayo Z0011, llegando a la conclusión de que la selección de un 6,9% de todos los pacientes con cáncer de mama es un porcentaje demasiado pequeño para justificar un cambio en la práctica clínica.

## **5.2.- PAPEL ACTUAL DE LA ECOGRAFÍA AXILAR EN CM EN LA ESTADIFICACIÓN Y DEFINICIÓN DE POBLACIONES CLÍNICAS CON RELEVANCIA TERAPÉUTICA.-**

En los últimos cinco años (de 2010 a 2015) hemos asistido a lo que podríamos llamar “desescalada o descenso de la cirugía axilar”, como podemos apreciar en nuestra serie (Fig.5.1), consiguiendo acercarnos más al objetivo de minimizar la morbilidad quirúrgica restringiendo cada vez más la cirugía axilar o incluso la radioterapia en pacientes con una pequeña carga tumoral en sus ganglios centinela(147). Los motivos para este cambio de enfoque se centran en la creciente evidencia de que el control local de la enfermedad está determinado por la interrelación entre los distintos tratamientos, la carga tumoral, y la biología molecular. La cirugía axilar debe eliminar el número de ganglios suficientes que garanticen una carga tumoral residual en axila controlable por terapias adyuvantes sin comprometer el pronóstico de la paciente. Restringiendo la cirugía axilar y la radioterapia a pacientes con mayor riesgo de recaída locoregional obtendremos un mayor beneficio en la población de pacientes con CM, en términos de menor morbilidad y mayor calidad de vida, con una mejora progresiva en la supervivencia, en la línea sugerida por Ismail Jatoui et al.(147).

Esta nueva tendencia terapéutica en CM o lo que podríamos llamar “cirugía axilar mínimamente invasiva” plantea nuevas exigencias de información respecto a la estadificación preoperatoria de la axila, particularmente sobre el estudio ecográfico axilar (Fig.5.3).

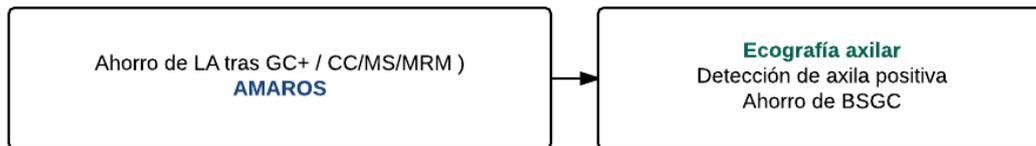


**Figura. 5.3.-** *Objetivo de la ecografía axilar en CM según evidencias de ahorro de LA*

El ensayo ACOSOG Z011 sugiere que la LA puede evitarse con seguridad en pacientes con hasta dos ganglios centinelas metastásicos tras BSGC. Sin embargo no está claro si estos hallazgos pueden ser extensivos a los pacientes con un eco-PAAF positiva, ya que este ensayo no incluyó la práctica sistemática de la ecografía axilar en la selección de pacientes susceptibles de BSGC. Desde la introducción en 2012 en la guía NCCN de la recomendación de supresión de LA en mujeres que cumplan criterios del ensayo ACOSOG Z0011, lo que supone, de algún modo, su certificación para la práctica clínica estándar, numerosos autores se plantean cómo integrar la eco-PAAF axilar en la estadificación de las pacientes con CM(123,126,128,144,145).

En un primer intento por solucionar este conflicto algunos autores abogaron incluso por el abandono de la estadificación ecográfica axilar(142), sin embargo no hay que olvidar que estas nuevas evidencias no son aplicables a pacientes con indicación de mastectomía, en tumores T3/T4 ni en pacientes con indicación de QN, de forma que la estadificación axilar mediante ecografía, tal como la venimos desarrollando, sigue siendo válida en la mayor parte de nuestras pacientes. No podemos abandonar la práctica de máxima detección de metástasis mediante eco-PAAF dirigida a ganglios de mínima sospecha en estos supuestos anteriores.

En este subgrupo de pacientes, las conclusiones del ensayo AMAROS, permitirían aumentar la tasa de ahorro de LA en pacientes con indicación de MRM/MS tras BSGC+, en CM T1 y T2 (19 pacientes en nuestra serie), siendo el papel de la ecografía, en este supuesto, la detección de axila positiva con el consiguiente ahorro de la técnica de la BSGC.



Por otro lado, y especialmente en este cambio de paradigma, la eco-PAAF debería garantizar la ausencia de carga metastásica significativa en las pacientes que cumplan criterios del ensayo ACOSOG Z0011, en las que indicamos BSGC. En este nuevo contexto sólo realizamos LA tras tres o más ganglios positivos, siendo nuestra media de extracción de 2 ganglios mediante esta técnica, similar a las series publicadas, por lo que excepcionalmente realizamos LA una vez indicado la BSGC. El mayor riesgo, por tanto, en este supuesto es la infraestadificación, y su posible repercusión en la elección de terapias adyuvantes.

El impacto esperable de tasa de FN tras la aplicación del ensayo ACOSOG Z0011 es del 27%, tal como vimos en la introducción(75). En nuestra serie, la tasa de FN tras BSGC en pacientes que cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z0011 habría sido del 13,7%, significativamente inferior a la referida en dicho ensayo, mejoría probablemente ligada a la estricta selección de pacientes mediante eco-PAAF, por lo que podemos considerar esta práctica como medida de máxima seguridad en este momento de incertidumbre respecto del impacto en la omisión de terapias adyuvantes por infraestadificación.

Por otra parte, en nuestra Unidad utilizamos como técnica de detección de metástasis en GC el OSNA y no la H-E (como se refiere en el ensayo) por lo que, probablemente, dada la mayor capacidad del OSNA en dicha detección, nuestras pacientes con dos o menos ganglios positivos en las que omitimos la LA asocian una menor carga tumoral que las pacientes del ensayo.

Respecto del impacto de la omisión de LA en la indicación de terapias adyuvantes (radioterapia y quimioterapia), autores como A Roosen et al.(100) y Straver et al.(101), llegaron a la conclusión de que no existe diferencias significativas en la indicación de dichas terapias tras la obtención de la información completa de la axila tras LA respecto de la BSGC+, especialmente en el momento actual en la que la indicación de tratamiento adyuvante está orientada por otros factores pronósticos al margen del número de ganglios afectados(100). Straver destaca en su análisis multivariante la variable edad, grado tumoral y tamaño de las metástasis como variables predictivas independientes en la indicación de terapias adyuvantes. Montemurro et al.(103) en su estudio de 321 pacientes concluyó que el cambio de indicación de terapias adyuvantes únicamente era significativo en pacientes con CM luminal A y luminal B / HER2 negativo.

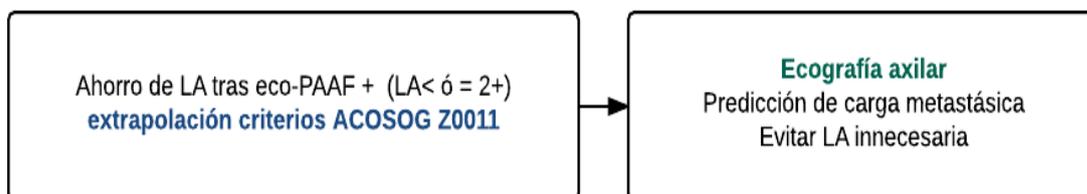
También sabemos que estos resultados han sido cuestionados por Aigner et al.(102): en su estudio de 132 pacientes con GC+ con criterios del ensayo ACOSOG, la adición de la LA en el estudio completo axilar mostró una tasa de cambio en la indicación de quimioterapia del 18,2% y del 5,3% para RT axilar.

La otra cuestión a resolver, respecto de la indicación de terapias adyuvantes en CM y su valor pronóstico, es cómo integramos la información aportada por las plataformas genómicas en nuestra práctica clínica respecto de la estadificación axilar, en un intento de dirigir nuestros esfuerzos y recursos, ya que el resultado de estas plataformas prima sobre el estado axilar en determinados subgrupos de pacientes.

Este cambio de enfoque, sin duda, ha incrementado la complejidad de la gestión de la axila, sin embargo las decisiones en el manejo axilar para la prevención de la morbilidad no deben comprometer los resultados de la paciente.

Esto justifica, como hemos visto, la preocupación por encontrar variables predictoras de carga metastásica axilar, desde diferentes perspectivas y enfoques, en el momento actual, no sólo para evitar morbilidad axilar en CM en estadio precoz, sino también para evitar la infraestadificación por sesgo de selección en pacientes con CM localmente avanzado(150,151,152). Así, desde el punto de vista de la imagen diagnóstica, en esta nueva encrucijada, la mayor parte de los estudios ahondan en la necesidad de conocer la capacidad predictiva de la eco-PAAF para carga metastásica(119,153,154,155).

Podemos anticipar que entre un 20% y un 50% de los pacientes con un BSGC positivo tendrán enfermedad metastásica axilar adicional en la LA(140)(5), pero se hace necesario valorar la capacidad de la eco-PAAF de discriminar axilas con uno o dos ganglios positivos, de axilas con 3 o más tras la LA, así como su significado clínico o pronóstico exacto.



### 5.3.- INTEGRACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA GANGLIONAR EN CÁNCER DE MAMA EN EL MOMENTO ACTUAL.- CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS PARA CARGA METASTÁSICA AXILAR.-

En general, en el estudio de la literatura y de las guías de práctica clínica, se percibe lo que podríamos denominar “una escasa influencia” de la ecografía axilar en el estadio N clínico de la clasificación de AJCC, siendo la palpación la guía principal, lo que sin duda conlleva un alto riesgo de infraestadificación, con una tasa de error del 41% y un 53% de FP(122).

En el estudio diagnóstico protocolizado de nuestra Unidad de Mama para las pacientes con CM valoramos sistemáticamente la axila de todas las pacientes, reflejando en nuestros informes radiológicos la morfología ganglionar, el número de ganglios de sospecha y su localización, desde su puesta en marcha en el año 2000. En nuestra Unidad clasificamos como cN1 (aunque no es ya sólo una evaluación clínica [c], sino radiológica, por lo que correspondería a lo que podríamos denominar un “rN”) la presencia de menos de tres ganglios de sospecha en nivel I con PAAF +. Correlacionamos la presencia de cuatro ganglios de sospecha en ecografía con el N2 patológico realizando únicamente PAAF del más sospechoso, siendo también clasificado como cN2 los casos de un ganglio de sospecha en nivel II tras PAAF+ (que habitualmente se acompaña de numerosos ganglios de sospecha en nivel I) y la presencia de conglomerado (hallazgo menos frecuente). Como N3 clasificamos los casos de ganglio de sospecha en nivel III de Berg y en localización supraclavicular, con PAAF+ (dado que no resulta sencillo contabilizar más de 10 ganglios, lo que se correspondería con exactitud con la categoría N3 de la UICC). En base a esta información, y junto con el resto de variables clínicas y tumorales, discutimos en el comité de mama multidisciplinar el manejo de la pacientes con CM y decidimos manejo terapéutico, lo que divide a nuestra población en dos grupos claramente diferenciados respecto del tratamiento inicial: tratamiento quirúrgico primario (TQP) o quimioterapia neoadyuvante (QN), siendo estas poblaciones analizadas independientemente en la presente tesis.

Para valorar la capacidad de predicción de carga metastásica de las variables ecográficas así como la influencia del resto de variables del estudio, necesitamos correlacionar dichas variables con el número de ganglios positivos tras la LA. Este estudio por tanto se centra en el grupo de pacientes con indicación de TQP, en el que la LA es el patrón de referencia.

La mayor limitación de esta estadificación radiológica radica en la comprobación de los casos etiquetados de rN2 en pacientes con indicación de QN. El rN2 se establece en base al número de ganglios de sospecha (cuatro o más) con PAAF+ del ganglio más sospechoso (y que requeriría la punción de al menos cuatro de ellos para su correcta comprobación), lo que no se correlaciona necesariamente con el criterio clínico de la palpación.

Desde el punto de vista de la práctica clínica este diagnóstico radiológico (que podríamos denominar, igualmente “rN2”) lo hacemos de algún modo equivalente al pN2, dado que las decisiones terapéuticas se toman en base a esta premisa. Parte de este “sesgo de información” queda resuelto si miramos el estudio comparativo de la población con indicación de TQP respecto del grupo con indicación de QN, apreciándose diferencias estadísticamente significativas de las variables clínicas relacionadas con mayor probabilidad de carga metastásica axilar. En la serie con indicación de QN encontramos un mayor número de pacientes sintomáticas, con mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico, perfil molecular de mayor proliferación, e invasión linfovascular. Estas diferencias también son estadísticamente significativas cuando estudiamos las variables ecográficas y el resultado de la PAAF: se identifica mayor número de ganglios de sospecha ( $p < 0,001$ ), con mayor sospecha morfológica ( $p < 0,001$ ) y mayor proporción de ganglios en niveles II y III en la serie con indicación de QN ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, en el grupo con indicación de TQP, 18 pacientes clasificadas ecográficamente como rN2/rN3 no recibieron QN al no cumplir criterios de indicación indicándose cirugía, que incluía LA como primera medida terapéutica. En estas pacientes, en el estudio AP se identificaron en todos los casos más de 4 ganglios tras la LA.

Una limitación del estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, obteniéndose la información sobre semiología ecográfica ganglionar del informe radiológico habitual de nuestras pacientes, no respondiendo a ningún diseño dirigido a la recogida de dicha información. En este sentido podría pensarse que este estudio tiene el diseño de una auditoría de resultados respecto a la capacidad de la técnica de la eco-PAAF axilar en nuestras manos para realizar una correcta selección de las pacientes en base a las distintas opciones terapéuticas disponibles en función de los criterios actuales.

No obstante, y a la luz de las nuevas evidencias, no parece factible un estudio prospectivo sin incurrir en morbilidad innecesaria y resulta la mejor oportunidad de averiguar en nuestro ámbito si la integración de la eco-PAAF axilar es segura y útil en el contexto de los nuevos paradigmas de tratamientos de la axila, quirúrgicos o radioterápicos. Por otra parte, el hecho de que los procesos diagnósticos y terapéuticos se hayan realizado en un contexto altamente protocolizado, con un estudio radiológico uniforme y con un mismo esquema de tratamiento quirúrgico y quimioterápico, es probablemente suficiente para que cumpla su objetivo principal, que es identificar variables ecográficas predictoras de carga metastásica que permitan el ahorro de LA innecesarias sin riesgo de infraestadificación.

### **5.3.1.- Capacidad predictiva de las variables ecográficas para carga metastásica ganglionar.-**

En el análisis univariante realizado sobre la capacidad de predicción de carga metastásica, las tres variables ecográficas incluidas muestran una relación estadísticamente significativa con la carga metastásica axilar: morfología ganglionar, número de ganglios de sospecha y localización ganglionar. En el análisis multivariante realizado considerando el resto de variables clínicas y tumorales, la PAAF positiva, la morfología ganglionar y el número de ganglios de sospecha se han mostrado como variables predictoras independientes para carga metastásica. Pasamos a analizar cada una de estas cuatro variables.

#### **1.- Morfología ganglionar.-**

En el análisis univariante la morfología ganglionar muestra una relación estadísticamente significativa para la predicción de carga metastásica. En el análisis multivariante realizado considerando el resto de variables clínicas y tumorales, la morfología ganglionar UN4 y UN5 se ha mostrado como una variable predictora independiente para alta carga metastásica. Si excluimos la PAAF del análisis multivariante, la morfología ganglionar aparece como la variable independiente predictora de carga metastásica de mayor peso.

Como vimos en la introducción son muchos los estudios previos que reflejan la capacidad predictiva de la morfología ganglionar para la detección de metástasis(93,115,117,137), pero no respecto de la carga metastásica.

SJ Amonkar et al.(119) en su serie de 439 CM infiltrantes clasifica los hallazgos ecográficos en cuatro grupos, según variables morfológicas ganglionares, correlacionándolos con la probabilidad de metástasis de cada uno de ellos y con la carga metastásica final. Esta es la clasificación morfológica ganglionar utilizada en nuestra serie, por lo que si contrastamos nuestros resultados con el estudio referido comprobamos un mayor VPP y VPN para carga metastásica en nuestra serie para cada una de las variables morfológicas (UN2, UN3, UN4, UN5).

En la serie de Amonkar, tras un ganglio ecográficamente normal o negativo (UN2), se refiere alta carga en un 3,4% de casos (pN2/N3) mientras que en nuestra serie de 269 UN2 presentan alta carga sólo un 1,1%. Sólo 3 casos tenían axila + tras BSGC, con 3 ganglios positivos tras la LA en 2 casos y 4 ganglios positivos tras la LA en el caso restante, es decir, sólo 1 caso pN2 y ningún caso pN3. Estas tres pacientes presentan como rasgo diferencial invasión linfovascular en todos los casos. La ausencia de datos de ganglios de sospecha ecográficos, en este grupo en nuestra serie, presenta un VPN del 98% para exclusión de alta carga.

Respecto del criterio morfológico UN3, en nuestra serie sólo 1 paciente UN3 de 69 asocia alta carga (1,5%), frente a 5 pacientes (18,5%) en la serie de Amonkar et al.(119). El único caso de alta carga de nuestra serie se detectó tras BSGC. La PAAF detectó la presencia de ganglios metastásico en 5 casos pero ninguno de ellos asoció alta carga (>2 ganglios positivos) siendo por tanto la LA innecesaria en este grupo, sin ningún riesgo de infraestadificación. El VPN para exclusión de alta carga es del 98%. Las pacientes con ganglio de sospecha UN3 pueden ser seleccionados para realización de BSGC sin la necesidad de una PAAF previa y sin riesgo de infraestadificación, dada su baja carga asociada. Así, una PAAF positiva de un ganglio UN3 no obliga a la realización de LA, pudiendo ser necesaria esta información en pacientes con indicación de QN por tamaño tumoral (T2), o para la indicación de QN por estadio localmente avanzado (T3/N1).

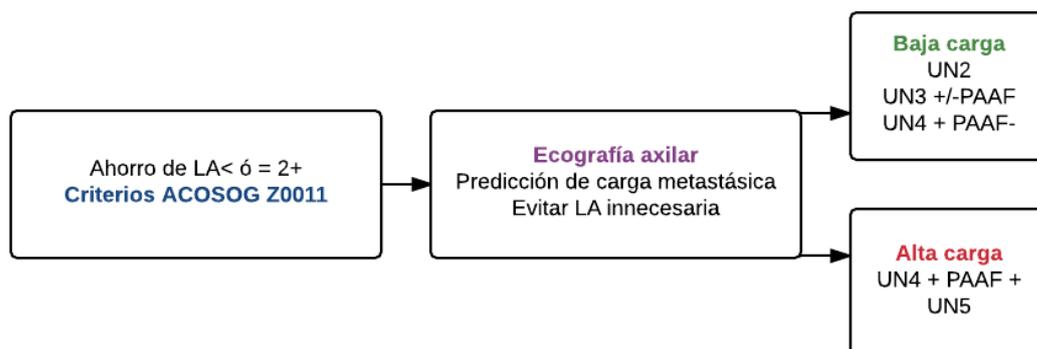
En la serie de referencia de Amonkar más de la mitad de los pacientes con metástasis ganglionares con criterios ecográficos UN4 o UN5 asocian 4 o más ganglios axilares metastásicos (sin distinción entre estos dos grupos). En nuestra serie de 38 pacientes con alta carga 35 presentan criterios UN4, UN5.

La probabilidad de encontrar alta carga tras un ganglio UN4 es del 40%, aumentando la probabilidad al 58% tras PAAF+ (VPP), siendo necesaria la realización de dicho procedimiento por su alto VPN (94%). La paciente UN4 con eco-PAAF+ se beneficiará de la realización de LA directa o QN según el resto de variables en un 58% de casos.

La paciente con ganglio de sospecha UN4 y PAAF negativa puede ser seleccionada para la realización de BSGC sin riesgo de infraestadificación, dado el alto VPN. Sin embargo, la probabilidad de encontrar alta carga tras un ganglio UN5 es del 94,5%, independientemente de si realizamos PAAF o no, quedando excluido de la posibilidad de BSGC. Estos casos se beneficiarán de la indicación de QN o LA directa (si no cumple criterios de QN) sin riesgo de sobretratamiento. Sólo 13 pacientes de nuestra serie quirúrgica presentan ganglios con criterios UN5, frente a 50 casos del grupo con indicación de QN. En este último grupo tras el tratamiento de quimioterapia, 50% de las pacientes seguían presentando más de cuatro ganglios positivos tras la LA, siendo 14 de ellos pN3, lo que refleja la alta probabilidad de alta carga ligada a este criterio morfológico, incluso tras QT neoadyuvante.

El VPP para alta carga metastásica axilar de cada subgrupo morfológico en ecografía en nuestra serie es de: 1,1% en UN2, 1,5% en UN3, 40% en UN4 y 92% en UN5.

En resumen, respecto de la variable morfología ganglionar, las pacientes con ganglios UN2, UN3 incluso tras PAAF+ y las pacientes UN4 tras PAAF- representan un grupo de seguridad para la indicación de BSGC sin riesgo de infraestadificación, dado el alto VPN para la exclusión de alta carga en estos subgrupos.



## **2.- Número de ganglios de sospecha.-**

Respecto de variable ecográfica “número de ganglios de sospecha” en nuestra serie, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el número de ganglios de sospecha y la carga metastásica axilar: aunque la prevalencia global para alta carga en la serie estudiada es del 9%, cuando ecográficamente existen más de dos ganglios de sospecha la probabilidad para alta carga aumenta hasta alcanzar un 81%. Estos resultados coinciden con los de Hiroyuki Abe(152) respecto de la capacidad de predicción del número de ganglios de sospecha. En su serie de 554 pacientes valora la capacidad de predicción de la ecografía para identificar pacientes con estadio final pN2. Cuando hay al menos dos ganglios linfáticos de alta sospecha en la axila ipsilateral (UN4, UN5), existe una alta probabilidad de obtener un pN2 o mayor con una alta probabilidad (PPV, 82%) y es aún más probable cuando el tumor mide más de 10 mm (VPP 87%).

En el análisis multivariante realizado considerando el resto de variables clínicas y tumorales, el número de ganglios de sospecha (OR 2,1 IC95% 1,94-4,2) se han mostrado como una variable predictora independiente para carga metastásica. Persiste como variable independiente en el análisis multivariante excluyendo la PAAF: OR 1,97 (IC95% 1,139-3,430).

En nuestra serie las pacientes con más de dos ganglios de sospecha presentan un VPP de 84% para alta carga metastásica. Sólo un 5,7% de pacientes con dos o menos ganglios de sospecha asocian alta carga (VPN: 94%). Esto tiene una utilidad evidente en el manejo de la paciente: si una ecografía preoperatoria sugiere pN2/N3 (más de dos ganglios de sospecha), debe plantearse el beneficio de QN. En caso de que ésta no esté indicada o no sea aceptada por la paciente, si la PAAF es negativa podríamos optar entre rebiopsiar (mediante BAG) o realizar una BSGC con una técnica (quizá doble trazador o añadiendo muestreo ganglionar) en la que deberíamos garantizarnos obtener al menos 3 ganglios para evitar la subestimación (lo que no es frecuente en la mayoría de los grupos y se acerca a la posibilidad de realizar lo que se denomina “muestreo axilar”). Si sólo obtenemos dos ganglios en la BSGC, lo que se acerca a la media de nuestra serie, el número de ganglios linfáticos positivos será, necesariamente a lo sumo de dos, lo que permite encuadrar a la paciente en los criterios del ensayo Z0011.

Según nuestros datos, al no realizar LA en este subgrupo estaríamos asumiendo un riesgo alto de infraestadificación (e infratratamiento subsiguiente), por el contrario, la ecografía axilar negativa considerando morfología y número de ganglios, excluiría con precisión la enfermedad axilar pN2 y pN3 en el 98,5% de las pacientes.

La prevalencia de alta carga en los pacientes seleccionados para BSGC es sólo de un 1,5%, sin embargo, 16 pacientes etiquetadas como cN1, por presentar 3 ganglios de sospecha, fueron infraestadificadas: 10 pacientes fueron pN2 y 6 pN3. Debemos por tanto redefinir nuestro criterio cN1 a dos o menos ganglios de sospecha, clasificando como alta carga metastásica axilar aquellas pacientes que presenten más de dos ganglios de sospecha (con mayor beneficio de QN que de LA directa).

Esta conclusión obtenida de los resultados de nuestra serie es superponible a la extraída por T.P.J.Farrell et al.(153): en su serie de 679 pacientes sometidas a estudio ganglionar ecográfico. El autor se plantea en su estudio la vigencia de la ecografía ganglionar en CM tras la publicación del ACOSOG Z0011, concluyendo que resulta indispensable valorar la capacidad de la técnica para la predicción de carga metastásica. Aúna criterios morfológicos de sospecha y número de ganglios, encontrando que todas las pacientes menos una con  $\geq 2$  ganglios de sospecha en ecografía asocian más de 4 ganglios positivos tras la LA, por lo que la referencia de un número  $\geq 2$  ganglios de sospecha debe considerarse como criterio de alta carga, y en su caso de N2/N3. Sugiere que los pacientes que cumplan criterios de elegibilidad del ensayo Z0011 y que presenten un único ganglio de sospecha no se sometan a PAAF pudiendo ser derivadas a la realización de BSGC.

Sin embargo es necesario tener en cuenta el alto VPP para alta carga metastásica ganglionar en nuestra serie de un único ganglio UN5, y tras una PAAF positiva en UN4, siendo necesario anteponer este criterio al número de ganglios, tal como se refleja en nuestros resultados en el estudio univariante, en el que la OR para la variable morfología ganglionar es significativamente mayor que para la variable número de ganglios, considerando o excluyendo la PAAF.

La población con un ganglio de sospecha en ecografía que no cumple criterios del ensayo asocia mayor carga metastásica en la histología final, por lo que deben ser sometidos a PAAF.

En nuestra serie las pacientes con indicación de mastectomía, que no cumplen criterios del ensayo, presentan mayor carga tumoral que las pacientes con indicación de CC (21,1% frente a 3,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. De los 38 pacientes con alta carga de esta población, 28 tuvieron indicación de mastectomía.



### 3.- Localización de ganglios de sospecha.-

Aunque los niveles anatómicos de Berg son identificables mediante ecografía, tomando como referencia el músculo pectoral menor(91,93), no es un criterio que aparezca reflejado en las diferentes series predictivas de carga tumoral ganglionar, ni se establece su relación con la carga metastásica esperable. En nuestra serie, sin embargo, existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización de los ganglios de sospecha por niveles de Berg y la probabilidad de alta carga metastásica: el 92% de los ganglios asociados a alta carga metastásica se localizan en nivel II y III. Esto responde a la teoría ordenada mecanicista de las metástasis ganglionares, de forma que, a mayor nivel de Berg implicado mayor número de ganglios afectados. De las 38 pacientes con alta carga, 13 pacientes presentan ganglios de sospecha en niveles II y III, y 12 asocian alta carga tras la LA.



#### **4.PAAF ganglionar.-**

En nuestra serie la PAAF positiva es la variable predictora más importante de carga metastásica ganglionar(OR 22, 95%IC 2,5-194). Esta conclusión es similar a la aportada por Verheuevel(156) en su serie de 301 pacientes con axila positiva, 177 casos con 1 o 2 ganglios positivos y 125 con 3 o más. En su análisis multivariante muestra que la PAAF positiva es la variable de mayor peso en la predicción de carga metastásica (OR 5.10; 95%IC 2.78-9.36), seguida de la invasión linfovascular y el tamaño tumoral.

Si excluimos la PAAF de nuestro análisis multivariante encontramos como nueva variable predictora independientes para carga metastásica la invasión linfovascular (OR 3,32 95%IC 1,22-9,04), al igual que en la serie de Verheuevel referida, pero persistiendo el peso de la morfología ganglionar (OR 16,23 95%IC 5,36-49,17) y el número de ganglios de sospecha (OR 1,97 95%IC 1,14-3,43) como variables independientes. Esto muestra la dependencia de la PAAF de dichas variables para su indicación y rendimiento. La diferencia fundamental de nuestra población con la serie de Verheuevel es que el autor presenta como sesgo del estudio la imposibilidad de conocer el número de ganglios de sospecha y la morfología de los mismos en su serie de axilas positivas, por lo que la única variable a considerar es, en su caso, el resultado de la PAAF, señalando en su artículo la necesidad de relacionar dichas variables ecográficas con la población con criterios Z0011. Este objetivo ha sido en cambio analizado en la presente tesis, según se describe en el apartado anterior y constituye el objetivo principal de la misma.

Schipper RJ(157) en un estudio realizado sobre 577 pacientes estadificadas ecográficamente con N1, encuentra en un 50% de los casos dos o menos ganglios (pN1), y en otro 50% más de cuatro (pN2,pN3), concluyendo que la eco-PAAF positiva, como único criterio, no es capaz de discriminar con precisión pN1 de pN2/N3.

Caudle et al.(128) mostró en un estudio de más de 500 pacientes con cáncer de mama T1 y T2, que cuando la ecografía asociada a la biopsia resultó positiva, las pacientes presentaron más ganglios positivos en la LA, metástasis de mayor tamaño y más extensiones extraganglionares que tras BSGC+.

Por el contrario, en caso de ecografía negativa, los pacientes podrían beneficiarse del procedimiento de la BSGC con un VPN estimado del 96% para excluir invasión ganglionar significativa, N2 y N3. Estos datos se confirman en nuestra serie donde la probabilidad de encontrar alta carga metastásica tras una PAAF+ es del 60% en la serie general y de un 10% en la serie quirúrgica.

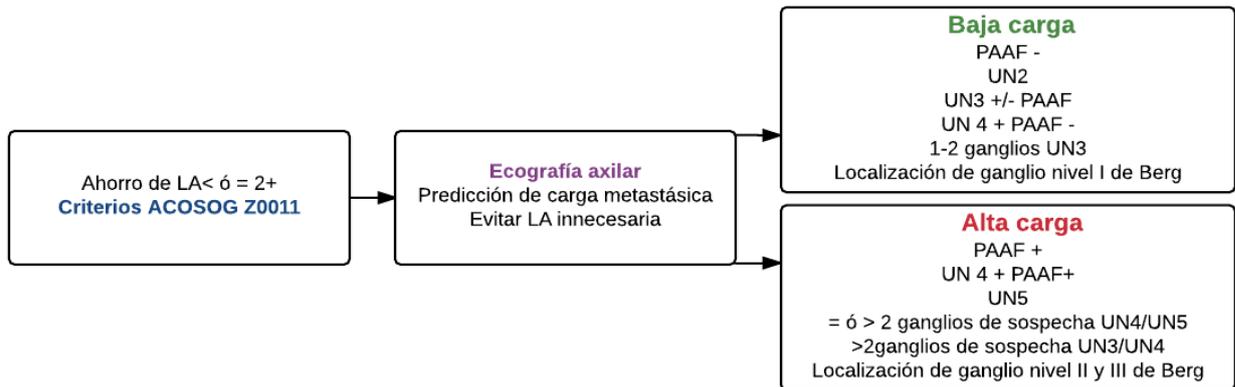
La ecografía axilar, seguida o no de PAAF, cuando es negativa en nuestra serie presenta un alto VPN: 99%, en la selección de pacientes con indicación de BSGC sin necesidad de LA posterior y sin riesgo de infraestadificación. La prevalencia de alta carga en los pacientes seleccionados para BSGC es de un 1,5% (adecuado VPN en la selección ecográfica), inferior al 2,5% referido en las series publicadas. El riesgo de dejar alta carga metastásica axilar si no realizamos LA a estos pacientes tras BSGC + es sólo del 8%.

En nuestra serie, la población seleccionada como cN0 mediante eco-PAAF sometida a BSGC es una población segura para aplicar criterios del ensayo ACOSOG Z0011 (ahorro de LA), sin riesgo de reintervención ni de infraestadificación. En un paso más hacia el ahorro de procedimientos innecesarios, los pacientes sin ganglios sospechosos en la ecografía y los que tienen una biopsia guiada por ecografía negativa, posiblemente, podrían evitar el procedimiento de ganglio linfático centinela en un alto porcentaje.

Esta hipótesis está siendo estudiada en el estudio SOUND(121) en el que los pacientes con hallazgos axilares negativos en ecografía y cáncer de mama T1, con indicación de CC, se aleatorizan a la BSGC con o sin LA *versus* ninguna intervención adicional. En nuestro estudio encontramos 172 casos T1 con indicación de CC y BSGC. Las 149 pacientes con ganglio centinela negativo fueron negativas en el estudio ecográfico axilar, apoyando la teoría propuesta en el estudio SOUND de ahorro de esta técnica en esta población concreta; de las 23 positivas sólo 3 presentaron más de 2 ganglios positivos en la LA. 1 paciente presentaba morfología UN3 y 2 UN4, con PAAF negativa. La media de edad es 68 años y en los tres casos asociaban invasión linfovascular.

En el ensayo PLUTTO nacional multicéntrico (177), cuyos resultados han sido presentados en el congreso de la ASCO 2016, respecto del valor pronóstico de la carga tumoral total mediante OSNA, encuentran un punto de corte en 25.000 copias, para SLE tras un seguimiento de 5 años, no encontrando relación con el subtipo molecular. Concluyen que existen pacientes con macrometástasis (>5.000 copias) que se comportan como micrometástasis desde el punto de vista pronóstico, por lo que la carga axilar pequeña no influye en dicho pronóstico. En nuestra serie, de las 5 pacientes con criterios del ensayo Z0011 que presentaron alta carga metastásica axilar tras BSGC+ sólo una de ellas presentó >25.000 copias en los dos ganglios centinelas extraídos, por lo que en las otras cuatro pacientes su detección no tendría valor pronóstico.

En resumen, y respondiendo al objetivo principal de la tesis, y al primer objetivo secundario, las variables ecográficas: morfología ganglionar, número de ganglios de sospecha y localización ganglionar, asociadas a la realización selectiva de la PAAF, predicen la carga metastásica axilar, presentando un alto VPN en la selección de pacientes que cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z0011 para la realización de BSGC, y un alto VPP en la identificación del estadio N2/N3 (Fig.5.5).



**Figura 5.5.- Criterios ecográficos de carga metastásica ganglionar en cáncer de mama**

Estas nuevas evidencias nos conducen a dos consideraciones adicionales:

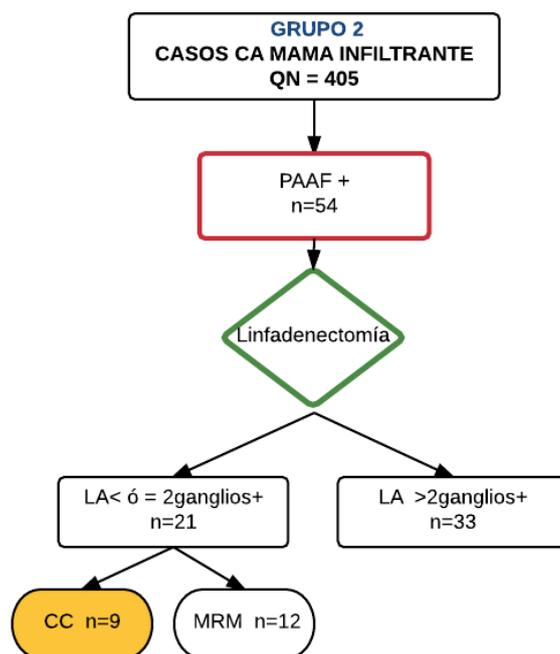
- 1.- Necesitamos redefinir, desde el punto de vista ecográfico, nuestros criterios cN, a la luz de los hallazgos anteriormente descritos, que quedarían recogidos en lo que hemos venido sugiriendo como una categoría “rN” de estadificación clínica.
- 2.- Por otro lado, la omisión de LA según los protocolos vigentes impide conocer el número de ganglios metastásicos totales, tanto tras BSGC negativa (10-18% FN) como tras micrometástasis (15,9%) y BSGC positiva con criterios ACOSOG Z0011 (27%), lo que nos lleva a cuestionar, para estas pacientes, el valor pronóstico del parámetro pN basado en el número de ganglios afectados.

#### 5.4.- CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE CARGA METASTÁSICA TRAS ECO-PAAF+ EN PACIENTES CON CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ENSAYO ACOSOG Z0011.-

Necesitamos valorar si existen predictores de baja carga tras una eco-PAAF positiva, para una población que cumpla criterios del ensayo ACOSOG Z0011, que permitan seleccionar pacientes en las que podamos ahorrar la LA sin riesgo de infraestimación. Como ya hemos reseñado anteriormente, la carga tumoral esperable tras BSGC+ no es equiparable a la esperable tras PAAF+(153)(154), dato que se confirma en nuestra serie en el análisis multivariante realizado en el que, considerando el resto de variables clínicas y tumorales, la PAAF positiva (OR 22, IC95% 2,5-19) es la variable predictora independiente para alta carga de mayor peso.

En nuestro estudio 61% de pacientes presentan alta carga metastásica tras PAAF+, mientras que sólo un 8,5% la presentan tras BSGC+, no siendo estas poblaciones superponibles respecto de la aplicabilidad de los criterios del ensayo ACOSOG Z0011.

En nuestra serie la prevalencia de alta carga metastásica tras BSGC es sólo de 1,5%, con un alto VPN: 99.6%, para la exclusión de alta carga. Sólo 5 pacientes de 344 presentaron más de dos ganglios metastáticos en la LA final tras un ganglio centinela positivo. En nuestra serie, en 21 casos de 54 con PAAF+, encontramos menos de dos ganglios positivos tras la LA sin invasión de la grasa periganglionar, siendo 16 casos clasificados como cN1. Sólo 9 tuvieron indicación de CC, por lo que, extrapolando las evidencias del ensayo Z0011 para pacientes positivas tras BSGC, estas nueve pacientes se sometieron a sobretratamiento por indicación de LA innecesaria (Fig.5.6).



**Figura 5.6.-** Pacientes del estudio que cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z0011 tras PAAF+

Si nos centramos exclusivamente en la población con axila positiva identificada tras eco-PAAF, que cumple criterios clínicos del ensayo ACOSOG Z0011, el potencial ahorro de LA varía del 4-6%, en las series incluidas en el metaanálisis de B.J.Van Welly et al (142,145). En nuestro estudio sólo 9 pacientes de 405 cumplen dichos criterios (2%), menor número de pacientes que en las series referidas, por lo que, a pesar de la incertidumbre suscitada por las nuevas evidencias, el daño potencial en LAs innecesarias tras eco-PAAF+ es mínimo y el impacto en ahorro de morbilidad muy limitado. Cuando revisamos estos casos, todos ellos presentaban un único ganglio de sospecha UN3. Este dato confirma las conclusiones anteriormente mencionados sobre el alto VPN para exclusión de carga significativa de un único ganglio de sospecha, morfología UN3, en el que independientemente de la realización de PAAF o no, y de su resultado positivo o negativo, la probabilidad de encontrar alta carga es inferior a 1,5% (0% en este subgrupo).

Una PAAF positiva en este grupo, como mencionábamos anteriormente, NO es indicativa de LA, dado el riesgo de sobretratamiento. Esta información sólo tendrá valor ante indicación de QN.

Las 7 restantes pacientes calificadas como cN1 fueron infraestadificadas siendo finalmente pN2 o pN3. 6 de ellas presentaron morfología UN4 y una de ellas UN5. En todos los casos se identificaron más de dos ganglios de sospecha, aunque menos de cuatro, siendo estadificadas como cN1. Atendiendo al alto VPP de estas variables morfológicas para alta carga debemos redefinir nuestro cN1 ecográfico: las pacientes con más de dos ganglios de sospecha, UN4, UN5 y PAAF positiva asocian alta carga en el 100% de los casos, no pudiendo ser estadificadas como cN1 sino como cN2. En este caso debe plantearse la opción de QN por estadio localmente avanzado, incorporando a esta decisión el análisis del resto de variables. Utilizando los criterios de sospecha ecográficos para carga metastásica en 56% de los casos habríamos indicado BSGC sin riesgo de infraestadificación, y el 44% restante QN por estadio localmente avanzado (salvo contraindicaciones según protocolo, en cuyo caso podemos indicar LA sin riesgo de sobretratamiento).

Del total de 102 axilas positivas (tras BSGC o eco-PAAF), 63 casos presentaron dos o menos ganglios positivos tras la LA: 32 tuvieron indicación de CC, siendo por tanto el ahorro potencial de LA en axilas positivas del 31%, y de un 8% de la población con indicación de TQP.

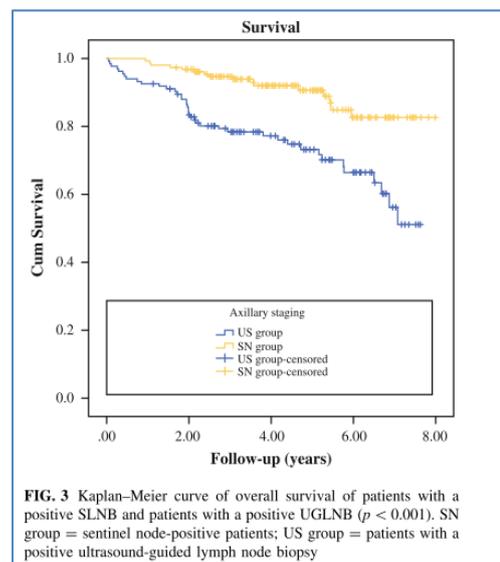
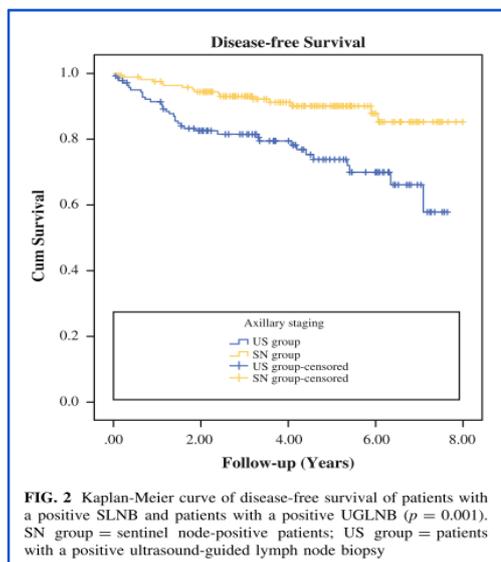
En resumen, y respondiendo al segundo objetivo secundario de la tesis, la población T1,T2 con indicación de CC, quimioterapia y radioterapia, tras eco-PAAF+ no es equiparable a la población del ensayo ACOSOG Z0011, pero podemos evitar LA innecesarias si dejamos de realizar PAAF en pacientes con ganglio único UN3 (dado su bajo VPN para alta carga incluso tras PAAF+). Así mismo podemos evitar LA con cuatro o más ganglios positivos (infraestadificación) indicando QN en pacientes con dos ganglios UN4 y/o UN5 tras PAAF+ (dado su alto VPP para alta carga).

Una conclusión similar plantea N. C. Verheuel et al.(123) sobre el papel de la ecografía tras la era ACOSOG: en su opinión, la ecografía axilar debe ser empleada para identificar a los pacientes con compromiso ganglionar extenso que aún pueden beneficiarse del tratamiento ganglionar, ya sea por la radioterapia regional o cirugía(156).

Concluye que el radiólogo por lo tanto, debe centrarse en la descripción del número de ganglios de sospecha implicados, tal como venimos realizando en nuestra Unidad en nuestra práctica habitual, siendo este parámetro clave en la predicción de carga como hemos mostrado anteriormente en nuestra serie.

El autor compara la SG a los 5 años de las pacientes con axilas positivas tras eco- PAAF : 73,0% (IC del 95%, 72,3-73,8) respecto de las pacientes con GC+ : 82,4% (IC del 95%, 81,7-83,1).

La SG y SLE es significativamente peor para los pacientes del grupo eco-PAAF + respecto de las pacientes GC+ ( $p < 0,001$ ) (Fig.5.7).



**Figura. 5.7.- Estudio comparativo de la supervivencia global y supervivencia libre de la enfermedad de las pacientes con axila positiva tras BSGC y tras PAAF**

## 5.5.- INFLUENCIA DEL RESTO DE VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES EN LA PREDICCIÓN DE CARGA METASTÁSICA DE LA SERIE QUIRÚRGICA.-

En el análisis univariante de las variables clínicas y tumorales de los 405 casos de la serie quirúrgica encontramos una relación estadísticamente significativa de la variable independiente “carga metastásica” con: forma de presentación clínica, tamaño tumoral, invasión linfovascular, tipo de cirugía, grado histológico y multifocalidad. No encontramos una relación estadísticamente significativa con la edad, con la clasificación molecular, ni con el tipo histológico ductal/lobulillar.

En el análisis multivariante realizado, considerando todas las variables, ecográficas, clínicas y tumorales, las variables ecográficas: morfología ganglionar, número de ganglios de sospecha y la PAAF ganglionar presentan una relación independiente estadísticamente significativa con la variable “carga metastásica”. Dado el peso de la PAAF en el análisis multivariante (OR=22), realizamos un nuevo estudio excluyendo esta variable. De nuevo aparece la morfología ganglionar y el número de ganglios de sospecha como variables independientes predictoras de alta carga, apareciendo como nueva variable independiente la invasión linfovascular prequirúrgica (OR=3,3; IC95% 1,219-9,035).

En nuestra serie la invasión linfovascular identificada en la biopsia prequirúrgica del tumor mamario es una variable fundamental en la predicción de carga metastásica: existe una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de invasión linfovascular en el tumor mamario y la probabilidad de alta carga metastásica ganglionar: un 24% de pacientes con ILV asocian alta carga frente a un 4% cuando no la hay ( $p < 0,001$ ). Sólo un 4% de pacientes sin ILV asocian alta carga. El VPN de esta variable para alta carga es del 95,5%.

Como vimos en la introducción, Mittendorf EA et al.(22) ya informaron en estudios previos de que la ILV es un factor independiente predictor de la implicación de ganglios no centinelas tras un ganglio centinela positivo. La ILV se relaciona con la frecuencia de recidiva local, recaída a distancia(21) y una peor SG(18) en las pacientes con CM. Habitualmente se asocia con otros factores de mal pronóstico como el tamaño del tumor, el grado de diferenciación tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos regionales(17).

Existe también una relación estadísticamente significativa entre la forma de presentación de la lesión y la probabilidad de alta carga metastásica. El 15% de los cánceres de mama que se presentan como lesión palpable asocian alta carga, frente al 2,5% de los cánceres detectados en pacientes asintomáticas. El 86% de las pacientes con alta carga metastásica presentan un tumor palpable al diagnóstico.

Igualmente encontramos una relación estadísticamente significativa entre tamaño tumoral y carga metastásica axilar ( $p < 0,001$ ). La media de tamaño tumoral de las pacientes con alta carga es de 3,7 cm, frente a 2 cm de media de las pacientes con baja carga. Así comprobamos en nuestra serie que a mayor tamaño tumoral mayor probabilidad de alta carga e infraestadificación pasando de un 2% de pN2/N3 en T1 a un 20% en T2 (media de 2,9 cm) y a un 38% en T3.

Podemos apreciar que los tumores T1 y T2 no conforman un grupo homogéneo en su relación con la carga metastásica axilar esperable (pasando de un 2% a un 20%). El rango de tamaño en T2 es excesivamente amplio (de 2 cm a 5 cm) para considerarlo un grupo homogéneo en su capacidad metastásica, estando la media de tamaño para alta carga en nuestro estudio en 2,9 cm. Esto nos lleva a considerar que, la población susceptible de ahorro de BSGC del ensayo Z0011, inicialmente expresada como T1,T2, podría restringirse a pacientes con tamaño tumoral menor de 3 cm.

Si miramos la serie de pacientes del ensayo Z0011 encontramos un 68% de casos T1 y un 32% de casos T2, pero la media del tamaño tumoral en cm fue de 1,7 (no aparece reflejado el intervalo de confianza). En nuestra serie de 23 con criterios del ensayo Z0011 para ahorro de LA, 20 casos son T1 (71%) y el resto T2. El tamaño medio tumoral es de 1,3 cm. De los T2 incluidos el tamaño medio tumoral es de 2,4 cm (2,2cm-2,7cm). El resto de casos T2 de nuestra serie (a partir de 2,7cm), no cumplen criterios del ensayo, bien por axila positiva o por indicación de mastectomía o QN. Esto refleja que es excepcional que las pacientes con tumores mayores de 3 cm sean candidatas a CC, ya que habitualmente estas pacientes tendrán indicación de mastectomía o QN. Y por otro lado, a mayor tamaño tumoral mayor probabilidad de metástasis ganglionar, por lo que también es menos probable que sean cN0(138).

En la serie de Javier del Riego et al.(158), de 300 pacientes T1 la eco-PAAF negativa fue capaz de seleccionar una población con únicamente un 0,8% de carga significativa, concluyendo que esta técnica presenta un alta VPN en la población T1, en la que podemos obviar la LA, sin necesidad de BSGC previa, ahorrando tiempos y costes(117). Estos datos son extrapolables a los obtenidos en nuestra serie quirúrgica, en la que sólo encontramos un 0,4% con alta carga en T1 tras eco-PAAF negativa (1/225) y que presentaba exactamente 3 ganglios (por lo que no habría supuesto una infraestadificación). Puede considerarse un grupo de seguridad para la exclusión de BSGC y para posibles estudios como SOUND, dado que la BSGC no aporta información adicional para el manejo terapéutico de la paciente.

Existe una relación estadísticamente significativa entre tipo de cirugía mamaria realizada y la carga metastásica. Las pacientes sometidas a MRM que no cumplen criterios para QN asocian alta carga en una proporción significativamente mayor que las pacientes sometidas a CC: 21,1% (28/105) frente a 3,7% (10/272). Nuestro VPP es del 21%, frente al 96% de VPN. Dicho de otro modo: el 74% de las pacientes de alta carga del grupo quirúrgico se encuentra en el grupo de las mastectomizadas, siendo detectadas el 89% de los casos tras PAAF+. Es necesario tener en cuenta el mayor tamaño tumoral y la mayor proporción de multifocalidad y multicentricidad en este subgrupo: el tamaño tumoral medio de las 28 pacientes con alta carga e indicación de mastectomía fue de 3,9 cm, con un 26% de casos multifocales y un 92% de pN2/N3. De los 10 casos con indicación de CC, el tamaño tumoral medio fue de 1,9 cm, con un 10% de multifocalidad, y un 70% de casos pN2/N3.

Sin embargo, si miramos el total de 133 pacientes con indicación de mastectomía, sólo 28 presentan alta carga, siendo detectados 25 casos tras PAAF+. Sólo tres casos con alta carga en el grupo de mastectomizadas se detectaron tras la realización de BSGC, y sólo en un caso encontramos más de 4 ganglios tras la LA. Esto nos lleva a concluir que las pacientes con indicación de mastectomía y estudio eco-PAAF negativo son equiparables en carga metastásica a las pacientes con indicación de CC, constituyendo un grupo de seguridad para la aplicación de criterios del ensayo AMAROS, para el ahorro de LA (19 pacientes en nuestra serie).

No encontramos una relación estadísticamente significativa entre alta carga y el perfil molecular tumoral, 10,3% en triple negativos y Her2+, (p 0,763) frente a 9,3% en luminal A y B, debido a la selección previa de pacientes con alta carga para la indicación de QN. El VPP para esta variable en la detección de alta carga es del 13%. En los tumores luminal A podemos excluir alta carga en esta serie quirúrgica con un VPN del 93%, ya que solo el 0,72% asocian alta carga.

El tipo histológico no muestra una relación estadísticamente significativa con la carga metastásica. El carcinoma lobulillar infiltrante tiene el doble de probabilidad de asociar alta carga metastásica que el CM ductal infiltrante, 16,6% frente a 8,8%, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa (0,160), probablemente por el bajo número de cánceres lobulillares (42 frente a 351).

Respecto del grado histológico podemos concluir que el 18,3% de pacientes con cáncer de mama grado III asocian alta carga metastásica axilar frente al 4,4% de las pacientes grado I, con una significación estadística de 0,02. De forma similar: los tumores multifocales/multicéntricos asocian una mayor probabilidad de alta carga metastásica axilar que lo unifocales (más del doble), 17,7% frente al 7,9%, con una significación estadística de 0,014.

En resumen, aunque la PAAF es la variable de mayor peso en el análisis multivariante en nuestro estudio, su realización no aporta información adicional en nuestra serie en caso de ganglio UN3 (por el bajo riesgo de alta carga) ni en UN5 (por el alto riesgo de carga significativa). Respondiendo al tercer objetivo secundario de nuestra serie, del resto de variables clínicas y tumorales, sólo la invasión linfovascular aparece como variable independiente predictiva de carga cuando eliminamos del análisis la PAAF, de tal forma que el resto de variables clínicas y tumorales nos ayudarán en la toma de decisiones para el manejo de nuestras pacientes con CM, especialmente en los casos de sospecha ecográfica y PAAF negativa.

Llegados a este punto podemos agrupar en un esquema conjunto las variables ecográficas, clínicas y tumorales predictivas de carga metastásica ganglionar (Fig.5.8).

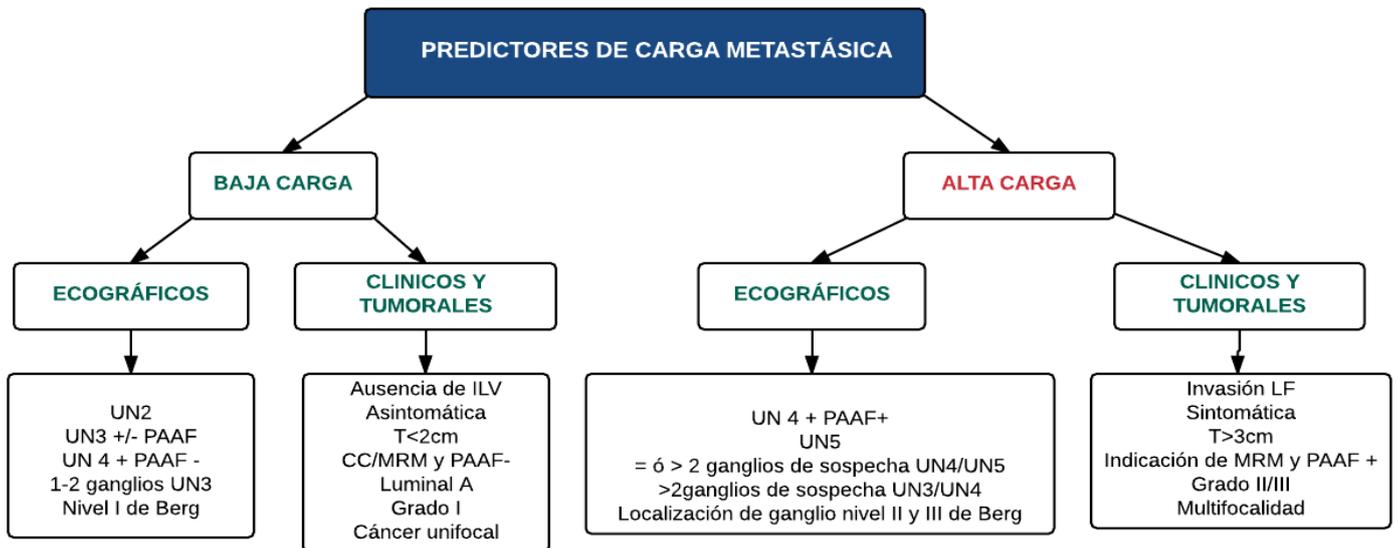


Figura 5.8.- Predictores ecográficos y clínicos y tumorales para carga metastásica

## 5.6.-DESARROLLO DE ALGORITMOS DE ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA AXILAR Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA AXILA.-

A la luz de estas evidencias obtenidas de los resultados de nuestra serie y respondiendo al cuarto objetivo secundario de la presente tesis, es posible desarrollar algoritmos de manejo clínico en pacientes con CM considerando el concepto de carga metastásica ecográfica axilar.

### **A.- Pacientes con CM que cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z001.-**

Respecto de la etapa previa a la introducción de las evidencias del ensayo ACOSOG Z0011 en la práctica clínica encontramos, en el subgrupo de pacientes que cumplen criterios de dicho ensayo, los siguientes cambios en el paradigma del manejo axilar tras ecografía (Fig 5.9):

- 1.- Los criterios de selección en nuestra serie, respecto del tamaño tumoral, se limitan a pacientes con CM T1 y T2<3cm.
- 2.- Tras una eco-PAAF negativa podríamos obviar la necesidad de BSGC, al menos en pacientes con cáncer T1: pacientes para inclusión de ensayo SOUND. Se podría obviar la BSGC sin necesidad de inclusión de estas pacientes en ningún ensayo en aquellas pacientes en las que las terapias adyuvantes estén determinadas por el perfil molecular (Her2+ o triple negativo) y/o por el resultado de las plataformas genómicas (bajo riesgo).
- 3.- Tras una BSGC+ podemos obviar la realización de LA tras la comprobación de dos o menos GC+, sin invasión de la grasa periganglionar, con escaso riesgo de infraestadificación.
- 4.- Una ecografía positiva con o sin PAAF positiva NO siempre es indicativa de LA.

- Las pacientes positivas con criterios de baja carga metastásica se considerarán como negativas, desde el punto de vista de manejo clínico.

- Las pacientes positivas con criterios de alta carga serán candidatas a QN, indicándose LA en este subgrupo cuando no cumplan criterios para indicación de dicha terapia neoadyuvante.

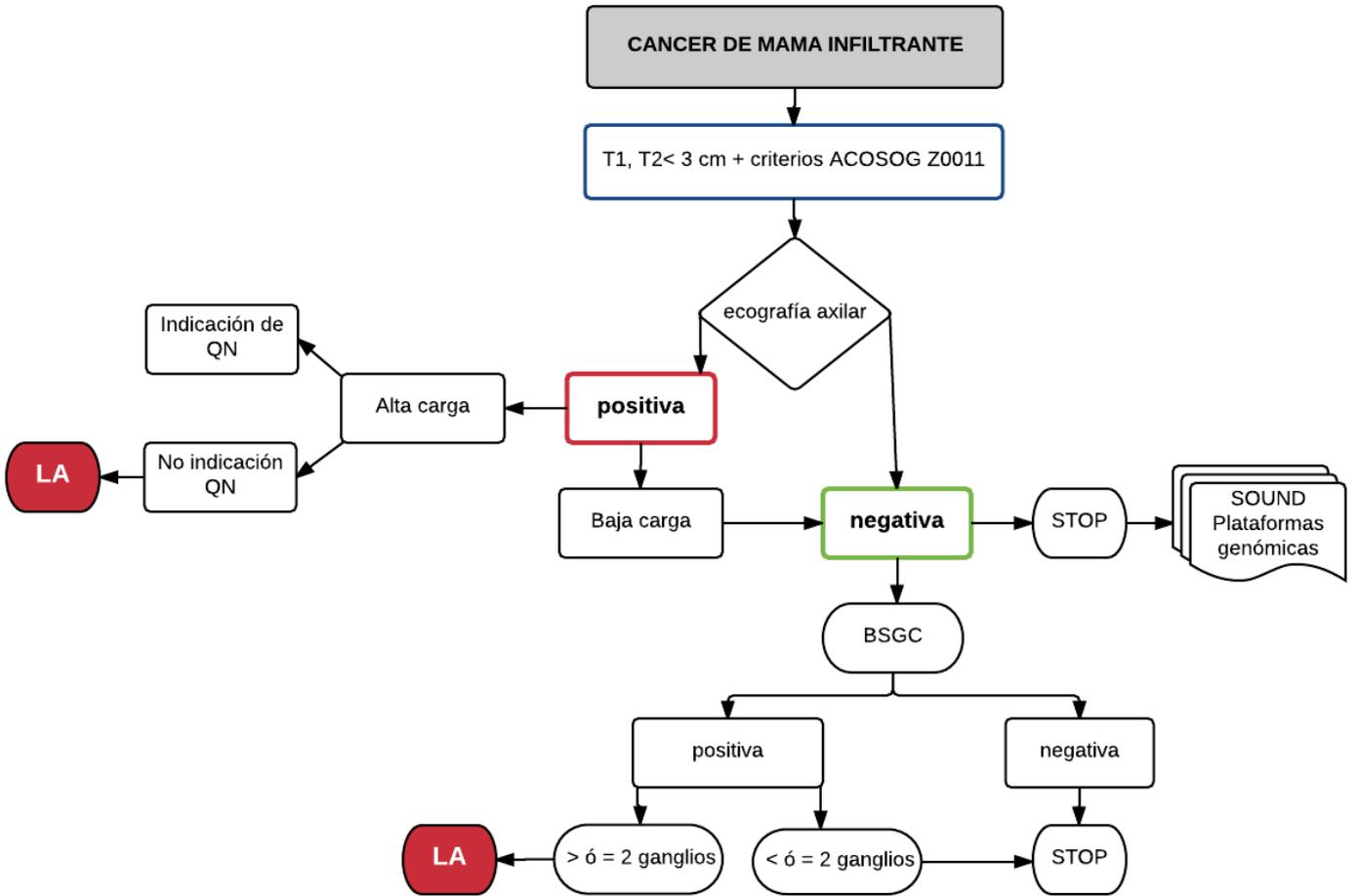


Figura 5.9.- Algoritmo de manejo de las pacientes con criterios del ensayo ACOSOG Z0011

## **B.- Pacientes con CM que NO cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z011.-**

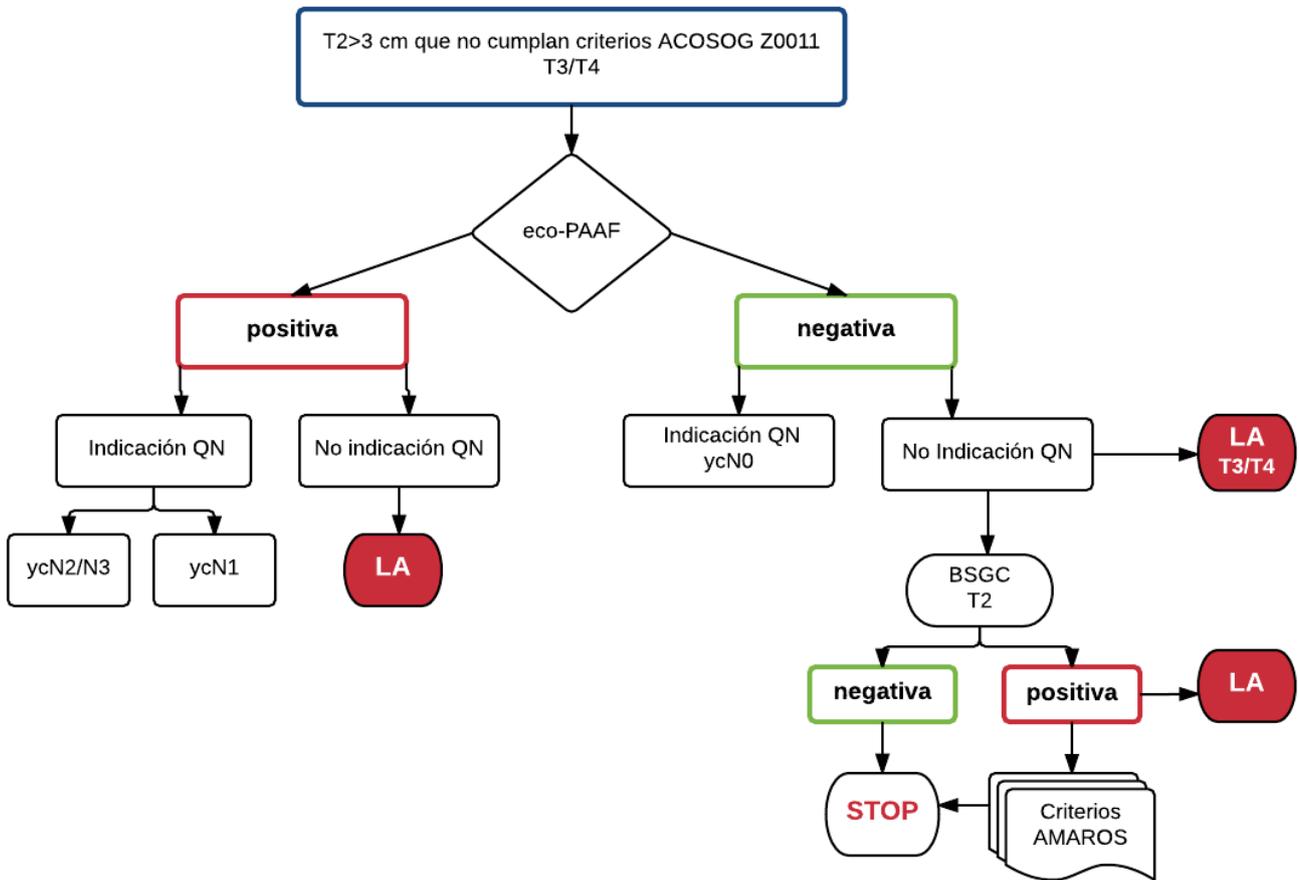
Para las pacientes que no cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z0011, diferenciamos dos grupos (según manejo terapéutico) respecto del manejo axilar tras ecografía (Fig.5.10):

### 1.- Pacientes con indicación de QN:

- Ecografía negativa: selección de pacientes cN0 iniciales con muy alta probabilidad de axila negativa tras la quimioterapia.
- Ecografía positiva:
  - Pacientes sin criterios de alta carga: cN1 con mayor probabilidad de respuesta completa tras la quimioterapia.
  - Pacientes con criterios de alta carga ganglionar con indicación de QN por estadio ganglionar localmente avanzado, y menor probabilidad de respuesta completa ganglionar.

### 2.- Pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico primario:

- Pacientes con eco-PAAF+: LA
- Ecografía negativa en pacientes sin indicación de BSGC: LA
- Pacientes con ecografía negativa y BSGC negativa sin indicación de LA
- Pacientes con ecografía negativa y BSGC positiva: indicación de LA. Posibilidad de ahorro de dicho procedimiento si aplicamos las evidencias del ensayo AMAROS.



**Figura 5.10.-** Algoritmo de manejo de las pacientes que no cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z0011.

### 5.7.- IMPACTO DE LA ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA AXILAR EN PACIENTES CON CM E INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.-

Paralelamente al control de la cirugía sobre la axila se ha ido desarrollando la terapia neoadyuvante, siendo cada vez mayor su uso en el tratamiento de CM. La ecografía axilar incrementa la población con indicación de QN en pacientes con CM: Turaga et al. mostraron que la ecografía axilar se asoció significativamente con un mayor uso de la QN (49,7%) en pacientes sometidas a ecografía axilar en relación con el grupo control: 21,1% (84). Siguiendo la línea conductora del momento actual del objetivo de ahorro de LA, esta población representa un subgrupo de ahorro potencial de LA cuando es posible obtener una respuesta axilar completa patológica (pRC) tras QN, un hecho con factor pronóstico que se produce en el 30-40% de los pacientes(159).

En nuestra serie: de las 135 pacientes con indicación de QN, 23 presentaron BSGC negativa preQN (cN0), no siendo sometidas a LA. De las 112 restantes cN+ sometidas a LA en 42 pacientes observamos respuesta ganglionar completa, siendo el ahorro potencial 37,5% (Fig.5.11).

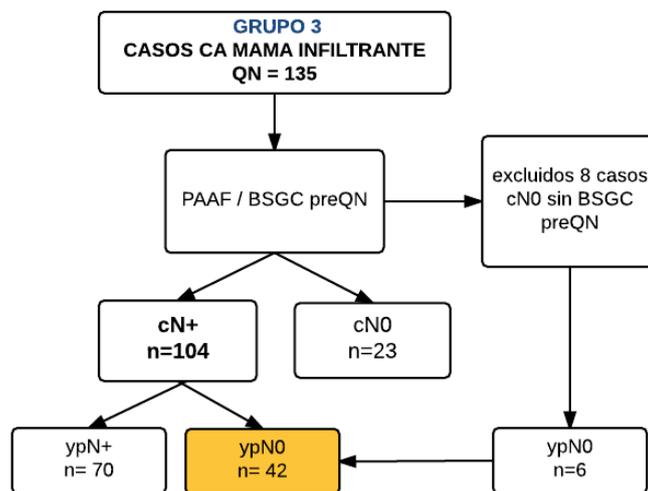


Figura 5.11.- Potencial de ahorro de LA tras respuesta completa ganglionar

El potencial de ahorro de LA de nuestra serie total es de 74 LA, 58% de ahorro tras QN y 42% en la serie con TQP.

Actualmente las pacientes en las que se indica QN constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista del estadio, ya que en el mismo se incluyen tumores en estadio III, con afectación masiva en la axila, y tumores en estadio IIA sin afectación axilar.

Los interrogantes planteados en la introducción respecto de la seguridad de la realización de la BSGC tras QN, como alternativa a la LA, serán diferentes en la población con enfermedad localmente avanzada respecto de la población con estadios iniciales. Es por tanto posible y necesario individualizar la indicación de esta técnica basándonos en el estado clínico axilar prequimioterapia. Así, las pacientes con tumores cN0 (eco-PAAF-) constituyen el grupo de mayor seguridad para la realización de una BSGC postQN sin riesgo de infraestadificación(160).

Dos metaanálisis apoyan la seguridad de la realización de la BSGC postQN en pacientes inicialmente cN0. El metaanálisis del grupo de Chong Geng et al.(160) realizado sobre 1.456 pacientes, de 16 estudios incluidos, concluye una tasa de identificación del 96% (95% IC: 95%-97%), y una tasa de FN del 6% (95% IC: 3%-8%). Estos resultados son independientes del método de detección utilizado.

En el metaanálisis de Tan et al.(161) se encuentra una tasa de detección del 94% y una tasa de FN del 7%, datos similares a los obtenidos cuando se realiza la técnica antes del tratamiento.

Respecto de la seguridad de la BSGC postQN en pacientes inicialmente cN+, encontramos dos metaanálisis que valoran dicho objetivo. El metaanálisis de Tj A van Nijnaten et al.(162), sobre 8 estudios arroja una tasa de identificación de 92,3% (90,8-93,7%) y una tasa de FN de 15,1% (12,7-17,6%). Esta tasa de FN es significativamente peor cuando se obtiene un único GC que cuando se obtienen al menos dos: 23,9% frente a 10,4%,(p = 0,026), y también era peor en estadios clínicos LA: 21,4 frente a 13,1% para estadios iniciales (p = 0,049)

El segundo metaanálisis de Fu JF(163) incluye un total de 2.471 pacientes, con un tasa de detección de 89% (95% IC 85-93%), y una tasa de FN de 14% (95% CI 10-17%), mejorando esta tasa cuando se combina la detección mediante H-E e inmunohistoquímica.

Tres metaanálisis adicionales incluyen tanto pacientes cN+ como cN0 preQN(164)(165)(166) obteniendo resultados similares en la identificación de GC postQN y en la tasa de FN, indicando que la BSGC postQN es una técnica fiable en pacientes con CM.

#### 5.7.1.- IMPACTO DE LA ECO-PAAF PREQUIMIOTERAPIA.-

La realización sistemática de la ecografía ganglionar axilar, en el momento actual, en las pacientes con CM incrementa el número de pacientes con indicación de QN, disminuyendo el riesgo de infraestadificación(167)(112). El 25% de las pacientes de nuestra serie tuvieron indicación de QN (135/540), el 47% de ellas (64/135) por estadio localmente avanzado establecido mediante estudio ecográfico ganglionar y PAAF, no detectadas mediante exploración clínica. En 32 casos adicionales se estableció el estadio cN1 tras eco-PAAF+, en ausencia de palpación patológica, presentando únicamente el 3% un estadio T1.

Este dato es similar al reflejado por M.Catherine Lee(149) en su serie donde el uso de la eco-PAAF en pacientes con tumores >2 cm incrementa la indicación de QN en un 49,7% de casos. Son muchos los estudios que reflejan en sus conclusiones la mayor carga metastásica ganglionar esperable tras eco-PAAF+ respecto de la BSGC, siendo estas pacientes candidatas a QN, según el resto de variables(131,141,146,148).

Al diagnóstico, en nuestra serie, el 82,4% de las pacientes con indicación de QN presentaban metástasis ganglionares axilares frente al 26% de la serie quirúrgica.

Sólo un 4,7% de pacientes con indicación de cirugía inicial presentaron más de dos ganglios positivos tras la LA, frente al 46,7% de pacientes en el grupo con indicación de QN, que presenta más de dos ganglios metastásicos incluso después del tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, quedando patente la capacidad de la ecografía, no sólo para identificar axilas metastásicas sino también para anticipar carga metastásica significativa.

### **1.- Identificación de pacientes cN0.-**

A pesar de la prevalencia de metástasis axilares en el grupo de QN (82,4%) sólo 8 pacientes de 30 con PAAF negativa inicial tuvieron un ganglio centinela + preQN, lo que supone un VPN de 73%. Los 8 casos positivos preQN fueron sometidos a LA final tras el tratamiento, siendo finalmente negativos el 50% de ellos, susceptibles por tanto de ahorro de LA si se hubiese realizado la BSGC postQN, evitando dos tiempos quirúrgicos y la morbilidad asociada. En nuestra serie, con la indicación de la BSGC preQN en 30 casos, ahorramos 22 LA. Si hubiésemos indicado la BSGC postQN el ahorro habría sido de 31 (pacientes con respuesta ganglionar completa). En contraposición, en 9 de estos casos no habríamos podido confirmar el estado metastásico al inicio.

Aunque la capacidad de detección de la eco-PAAF es similar en la población con indicación de cirugía inicial y la población con indicación de QN, siendo los criterios ecográficos de selección los mismos, la alta prevalencia de metástasis en la serie con indicación de QN disminuye nuestro VPN (VPN en el grupo de cirugía inicial: 99%, VPN en grupo de QN: 73%).

Aún así este VPN nos permite identificar una población con mayor probabilidad de ypN0, dado que la mayoría son negativas o con escasa afectación ganglionar de inicio. Con esta adecuada selección de población cN0 tras eco-PAAF, la BSGC preQN no muestra ninguna ventaja en este subgrupo, sometiendo a la paciente a dos cirugías axilares ante GC+, y a una LA innecesaria ante respuesta ganglionar completa: 42 casos en nuestra serie (50% de nuestros casos). La justificación de la realización de este procedimiento preQN radica en la necesidad de conocer el estado real metastásico previo al tratamiento, dato importante en la decisión del tratamiento radioterápico adyuvante, concretamente tras mastectomía. La PAAF preQN adquiere mayor importancia en este subgrupo de pacientes siendo motivo de discusión en el comité de mama la necesidad e indicación de la BSGC preQN(159)(168), según riesgo de recaída. Sin embargo autores como A Roosen(100) y Straver(100), tal como mostramos en la introducción, concluyen la nula influencia de esta información en la toma de decisiones de terapias adyuvantes, ganando mucho más peso específico en dicha decisión otras consideraciones que se exponen a continuación.

En resumen: nuestros criterios ecográficos nos permiten seleccionar una población con baja probabilidad de metástasis preQN y alta probabilidad ypN0 tras BSGC postQN, con baja tasa de FN. El 73% de los pacientes con PAAF negativa inicial presentan ausencia de metástasis tras QN (ypN0), frente al 38% de respuesta ganglionar total tras QN en el grupo con PAAF+.

## **2.- Identificación de pacientes cN+.-**

La diferenciación ecográfica de pacientes con estadio ganglionar localmente avanzado y estadio inicial presenta una asociación estadísticamente significativa con la posibilidad de respuesta completa ganglionar: la probabilidad de persistencia de metástasis ganglionar en nuestra serie tras QN es del 51,9%. La probabilidad postest de persistencia ganglionar en el grupo localmente avanzado es del 69% frente al 36% en el no localmente avanzado.

Si analizamos las variables preQN ecográficas y su relación con la respuesta patológica completa existe una asociación estadísticamente significativa entre el grado de sospecha de la morfología ganglionar preQN y la probabilidad de respuesta completa ganglionar: 63% en UN3 frente a 34% en UN5. Esto está en relación con la alta carga progresiva del UN3 al UN5.

Existe una relación estadísticamente significativa entre el número de ganglios con sospecha metastásica en la estadificación previa a la QN y el porcentaje de respuesta patológica completa ganglionar. Las pacientes sin ganglios de sospecha presentan un 73% de respuesta completa, y las pacientes con 1 ganglio un 56%. No existe diferencias entre el grupo con dos ganglios o más de dos: 36% en ambos casos. Así mismo, existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización del ganglio de sospecha preQN por niveles de Berg y el porcentaje de respuesta completa patológica ganglionar: 63% de respuesta en los ganglios de nivel I frente a 30% de respuesta en los ganglios localizados en nivel II/III (mayor carga tumoral al inicio).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre el porcentaje de respuesta patológica ganglionar de las pacientes con PAAF ganglionar inicial + y las negativas: 39% frente al 76%.

En resumen: la eco-PAAF preQN permite seleccionar pacientes con indicación de QN clasificándolas según presencia de alta carga al diagnóstico o mínima carga, siendo este estadio ganglionar inicial predictivo de la respuesta postQN.

## **5.7.2.- IMPACTO DE LA ECO-PAAF POSTQUIMIOTERAPIA.-**

### **1.- Predicción de respuesta ganglionar de la ecografía en pacientes cN+.-**

En este epígrafe es necesario diferenciar las pacientes cN+ inicial con ypN0 final, de aquellas con persistencia de enfermedad metastásica tras la QN (ypN+). Como vimos en la introducción, el ensayo ACOSOG Z1071(90) concluía la no indicación de la realización de BSGC postQN en pacientes cN+ dada la tasa de FN del 12,6% . En dicho ensayo las pacientes fueron sometidas al procedimiento sin selección previa de pacientes según respuesta clínica tumoral.

J Boughey(168) en su estudio de 470 pacientes sometidas a QN, T0-T4/N1-N2 utiliza la ecografía ganglionar postQN para evaluar la enfermedad ganglionar residual, previa a la indicación del tratamiento quirúrgico. Concluye que el uso de la ecografía postQN, junto con la obtención de dos o más ganglios durante la realización de la técnica de BSGC permite disminuir la tasa de FN al 9,8%. Cuando la ecografía identifica enfermedad ganglionar residual después de QN, encuentra metástasis tras la LA en 71,8% de los pacientes. Los pacientes con ganglios linfáticos normales en ecografía tienen una probabilidad significativamente menor de tener enfermedad residual, y la carga de la enfermedad ganglionar en general es más baja, con metástasis más pequeñas y un menor número de ganglios positivos.

En nuestra serie, el VPP de la ecografía ganglionar postQN para identificar persistencia de metástasis ganglionar es del 84%, siendo el VPN de 63%. En 34 pacientes de 92 encontramos persistencia de enfermedad metastásica ganglionar en LA tras una ecografía negativa postQN (FN). 89% de los ganglios con respuesta patológica ganglionar asocian una ecografía ganglionar negativa (especificidad). Sólo tenemos 7 FP que probablemente se podrían haber detectado de haber indicado PAAF de comprobación tras QN de los ganglios inicialmente metastásicos.

Al igual que en el estudio de JBoughey , en nuestra serie las pacientes con ecografía negativa y LA positiva (36%), en un 65% presentaban 1-2 ganglios positivos, siendo en el 44% el GC el único afecto. En cambio, tras ecografía positiva sólo en 11% de casos el GC es el único afecto, y en el 67% de casos encontramos ycN2/N3.

Nuestros resultados, por tanto, son claramente más favorables que los referidos en las series publicadas. Kang et al.(169), en su serie de 66 T1-T3, N1-N3, utilizó la ecografía como modalidad de seguimiento para la identificación de pacientes con ycN0 después de QN. Su conclusión es que la ecografía se mostró como una técnica subóptima con una baja especificidad del 68,4% y VPN 52,2% para la valoración de respuesta ganglionar. Tina J Hieken(94), en su serie de 272 pacientes obtiene un VPP del 69,8%. Kuerer et al.(170) en su serie de 147 presenta un VPP del 83% y Klauber- Demore et al.(95) observaron que el uso de la ecografía después de QN presentaba un VPP del 83 %, con VPN de sólo el 52%. Vlastos et al.(95) estudiaron la ecografía en pacientes en cáncer localmente avanzado sometidas a QN y observaron un bajo VPP y VPN: 67% y 49%, respectivamente, siendo la precisión global de la ecografía de un 57% para la valoración de respuesta ganglionar.

Sin embargo, Rebollo Aguirre et al.(171) en su serie de 52 pacientes T1-T3,N1, utilizando la ecografía como método de estadificación pre y postQN, obtiene un VPN tras el tratamiento del 86,7%, superior al obtenido en nuestra serie, probablemente por la no inclusión de pacientes N2/N3. Esto refleja la dependencia de la capacidad predictiva de la ecografía para respuesta ganglionar postQN del estadio inicial: en nuestra serie obtuvimos respuesta completa ganglionar en un 51% de los casos cN1 tras eco-PAAF+, en 50% de los casos cN1 tras BSGC preQN, en 30% de los casos cN2 y en 33% de casos cN3. La ecografía postQN identificó como ycN0 el 93% de casos con ypN0 en pacientes cN0/N1, e identificó como ycN0 el 80% de casos con ypN0 en pacientes cN2/N3. El impacto de la ecografía ganglionar postQN para valoración de respuesta ganglionar, por tanto, es diferente según estadio ganglionar inicial: cN1, sin criterios de alta carga y cN2/N3 (estadio localmente avanzado ganglionar).

## **2.- Pacientes cN1.-**

En las pacientes cN1, la ecografía postQN anticipó la ausencia de metástasis en este grupo en el 96% de los casos, pudiendo indicarse la BSGC postQN sin riesgo de FN ni de infraestadificación. De las 96 pacientes cN+ tras eco-PAAF+ con indicación de QN, encontramos 32 cN1, presentando pRC ganglionar tras la LA 16 pacientes (51% ahorro potencial de LA). El 84% de las pacientes con pRC ganglionar presentan una ecografía negativa para metástasis postQN.

## **3.- Pacientes cN2/3.-**

En este subgrupo no podemos confirmar la alta carga metastásica en todas las pacientes dado que no realizamos LA inmediatamente tras el diagnóstico sino una vez finalizada la quimioterapia con la consiguiente interferencia de la respuesta ganglionar. Para su selección utilizamos los mismos criterios predictores que en la serie quirúrgica, y según esquema habitual todas las pacientes sufrirán LA final independientemente de la respuesta. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización del ganglio de sospecha preQN por niveles de Berg y el porcentaje de respuesta completa patológica ganglionar: 63% de respuesta en los ganglios de nivel I frente a 30% en ganglios del nivel II/III, mostrándose como una variable independiente en el análisis multivariante para la predicción de respuesta. En el grupo cN2 se comprobó respuesta completa ganglionar en un 30% y en un 33% en cN3.

De los 65 pacientes con pRC 20 eran inicialmente cN2/N3, representando el grupo de pacientes con ahorro potencial de LA si hubieron sido adecuadamente identificados. La ecografía identificó el 80% de estos casos como negativos.

Por tanto, el manejo de estos pacientes podría ser similar al de las pacientes cN1 respecto de la posibilidad de BSGC postQN tras ecografía negativa, siempre que se garanticen las premisas de máxima seguridad en ambos grupos, tal como se refiere en las series publicadas(86,172,173): marcaje preQN del ganglio con PAAF+ (colocación de clip ecoguiado de dicho ganglio, utilización de semilla radioactiva...), localización postQN de dicho ganglio previa a la cirugía axilar: marcaje con arpón, obtención de al menos dos ganglios e idealmente utilización de doble trazador. Ante la persistencia de ganglios con sospecha metastásica debe realizarse PAAF previa a la indicación de BSGC.

## 5.8.- INFLUENCIA DEL RESTO DE VARIABLES CLÍNICAS Y TUMORALES EN LA RESPUESTA GANGLIONAR.-

Respecto del análisis de la relación de las variables clínicas y tumorales con el grado de respuesta, las pacientes con CM que presentan ILV muestran una menor respuesta patológica ganglionar tras la QN que cuando dicha invasión está ausente: 38% frente a 58%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa; las pacientes inicialmente cN+ que presenten este criterio, en las que posteriormente encontremos un resultado ypN0 deben valorarse individualmente para la indicación de terapias adyuvantes.

El perfil molecular presenta una relación estadísticamente significativa respecto de la respuesta ganglionar, claramente favorable en pacientes Her2+, y perfil triple negativo, siendo esta variable independiente en el análisis multivariante para la predicción de respuesta completa.

El porcentaje de respuesta patológica ganglionar no presenta diferencias estadísticamente significativas respecto del tipo y grado histológico tumoral ni en relación al número de focos tumorales.

En el análisis multivariante realizado incluyendo inicialmente sólo variables preQN (excluyendo la ecografía postQN y el cambio en tamaño tumoral), comprobamos que la localización de los ganglios de sospecha por niveles de Berg : OR 5,15 (1,11-23,93) , el tamaño tumoral: OR 1,65 (1,24-2,21) , el perfil molecular: OR 0,174 (0,03-0,89) y la forma de presentación clínica: OR 0,02 (0,001-0,51), se muestran como variables independientes en relación con la probabilidad de respuesta completa ganglionar.

Cuando realizamos el estudio multivariante considerando las variables pre y postQN, introduciendo la ecografía postQN, nos encontramos que tanto la localización ganglionar, el tamaño tumoral y el perfil molecular permanecen como variables independientes predictoras de alta carga, apareciendo la ecografía postQN negativa como variable independiente relacionada con la respuesta ganglionar completa, con un OR: 6,679 (1,90-23,49).

Cuando realizamos el análisis multivariante de las variables pre y postQN excluyendo las pacientes inicialmente negativas, comprobamos que la ecografía postQN negativa sigue siendo una variable independiente predictora de respuesta ganglionar, con un mayor OR (8,193 95%IC 2,97-22,59).

En resumen, y respondiendo al último objetivo secundario de nuestra tesis, la ecografía ganglionar postquimioterapia se ha mostrado como una variable independiente capaz de predecir la respuesta completa ganglionar de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La persistencia de signos de sospecha metastásica en la ecografía postQN presenta un VPP del 84%. La presencia de un ganglio de características normales tras la QN presenta un VPN del 63% para ausencia de metástasis.

Por otro lado, el tamaño tumoral y su porcentaje de cambio, la localización de los ganglios de sospecha y el perfil molecular son variables a tener en cuenta en pacientes con respuesta completa inicialmente positivos, en la indicación de terapias adyuvante, especialmente RT tras MRM.

La identificación ecográfica de pacientes con enfermedad metastásica ganglionar residual tras QT no sólo ayudará a la correcta indicación de LA (evitando morbilidad innecesaria en casos de pRC) sino que permitirá seleccionar adecuadamente los pacientes con indicación de terapias adyuvantes(174). Reconocer pacientes con alto riesgo de recaída locoregional (RLR) es el reto en el contexto de la QN, siendo dicho reto diferente dependiendo del estado ganglionar inicial, del grado de respuesta y del estado patológico final(97,98,159).

A la luz de los resultado obtenidos en nuestra serie, y con el objetivo de disminuir morbilidad en este subgrupo de población con indicación de QN, podemos diseñar un algoritmo de manejo clínico contemplando la ecografía pre y postQN como herramienta de calidad en la selección de pacientes con mayor probabilidad de respuesta completa ganglionar, con el consiguiente ahorro de LA innecesarias (Fig.5.12).

La utilidad de la ecografía, en esta población, es diferente dependiendo del momento de su realización:

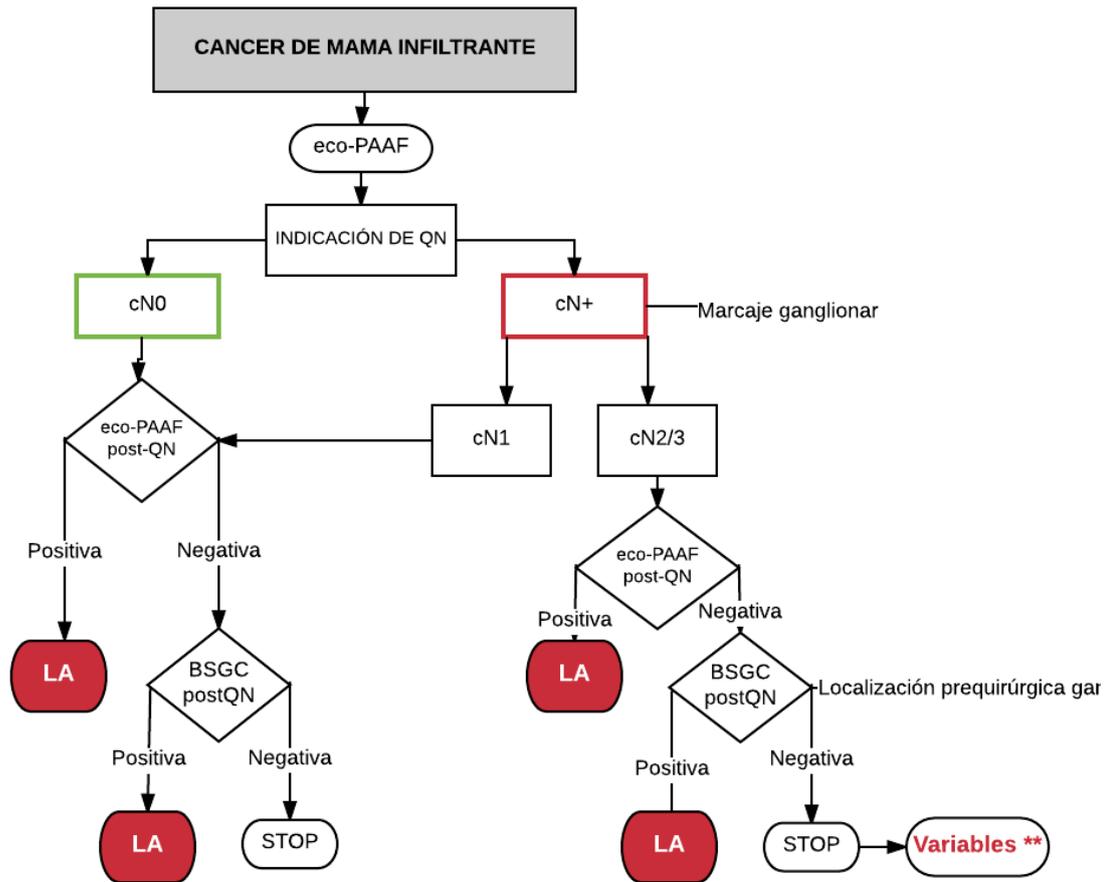
#### 1.- Ecografía preQN

- Selección de pacientes cN0: VPN de la ecografía preQN 73%.
- Selección de pacientes cN2/3: VPP de la ecografía preQN para alta carga 99%.

#### 2.- Ecografía postQN:

- Selección de pacientes cN+ tras QN para realización de LA sin BSGC : VPP 84%
- Selección de pacientes con respuesta ganglionar completa en ecografía con o sin PAAF de comprobación, con indicación de BSGC: VPN 63%
  - Tras cN1: escaso riesgo de FN
  - Tras cN2/3: en este subgrupo es necesario considerar el resto de variables independientes para respuesta ganglionar(localización ganglionar de ganglio de sospecha, tamaño tumoral, perfil molecular, pacientes sintomáticas) en la indicación de terapias adyuvantes ante GC negativo, especialmente RT tras MRM.

Así, aplicando los criterios anteriormente descritos, resultaría el siguiente algoritmo de manejo clínico en pacientes con indicación de QN:



**Figura 5.12.-** Algoritmo de estadificación y manejo ecográfico axilar en paciente con indicación de QN según estadio ganglionar inicial y respuesta final.

En definitiva, las evidencias del ensayo ACOSOG Z0011 y la consiguiente incertidumbre respecto del papel de la ecografía en los nuevos escenarios clínicos, nos ha brindado la oportunidad de revisar nuestra serie con nuevos ojos y de reinterpretar nuestros datos ecográficos para la estadificación axilar, con el objetivo final de reducir morbilidad.

Aunque puede parecer que la necesidad de anticipar carga metastásica axilar en CM arranca con dicho ensayo, en nuestra Unidad atesoramos una larga experiencia en el estudio ecográfico para estadificación axilar en CM, con dos objetivos prioritarios: identificar axilas positivas para evitar la BSGC, e identificar pacientes N2/N3 que puedan beneficiarse de la indicación de la QN. Esto queda reflejado en el estudio comparativo de nuestras dos poblaciones a estudio, siendo patente la mayor carga metastásica axilar en las pacientes con indicación de QN. Así mismo también es estricta la selección de pacientes con indicación de BSGC estando muy restringida la necesidad de LA posterior.

Sobre estos favorables resultados, este estudio de investigación nos ha permitido dar un paso más, redefiniendo criterios de alta carga que incrementan la población con indicación de QN y estableciendo criterios de baja carga, minimizando nuestra morbilidad.

Queda patente así mismo que, para lograr reducir la morbilidad quirúrgica axilar en nuestra serie, nuestra población diana son las pacientes con indicación de QN, cada vez más numerosas y con mayores posibilidades de respuesta completa ganglionar. El porcentaje potencial de ahorro de LA postQN en este grupo es significativamente mayor que el ahorro derivado de la aplicación de los criterios del ensayo ACOSOG, jugando la ecografía ganglionar un papel fundamental en la selección y manejo de estas pacientes.

En un paso más hacia el ahorro de morbilidad, en nuestra serie, y con los criterios de selección descritos, las pacientes con indicación de mastectomía y BSGC+ tras eco-PAAF negativa, son superponibles en carga metastásica a las pacientes con indicación de CC.



UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

## **CONCLUSIONES**



## 6.- CONCLUSIONES.-

1.- La información que proporciona la ecografía ganglionar axilar en la estadificación de las pacientes con cáncer de mama predice el grado de afectación metastásica o carga metastásica axilar y permite orientar el manejo clínico óptimo en función de los protocolos actuales.

2.- Las variables ecográficas: morfología ganglionar, número de ganglios de sospecha y localización ganglionar, asociadas a la PAAF, predicen la carga metastásica axilar, presentando un alto VPN en la selección de pacientes que cumplen los criterios actuales para la indicación de la realización de BSGC, y un alto VPP en la identificación del estadio N2/N3.

3.- La eco-PAAF axilar negativa presenta un VPN del 99% para la exclusión de alta carga, lo que permite la adecuada selección de pacientes para la realización BSGC que no van a precisar LA posterior, sin riesgo de infraestadificación.

4.- La población T1, T2 con indicación de CC, quimioterapia y radioterapia, en la que el estudio con eco-PAAF axilar resulta positivo no es equiparable a la población del ensayo ACOSOG Z0011, por lo que no es una población segura para la aplicabilidad de las conclusiones de dicho ensayo (la omisión de la linfadenectomía axilar).

5.- Algunas variables clínicas (la forma de presentación clínica, tipo de cirugía) y dependientes del tumor (tamaño, invasión linfovascular, grado histológico y multifocalidad), son predictivas de la presencia de alta carga ganglionar axilar. La presencia de invasión linfovascular se muestra como variable predictora independiente cuando se excluye la PAAF axilar de dicho análisis.

6.- Es posible diseñar un algoritmo que integre la capacidad de predicción de carga metastásica de la eco-PAAF axilar en cáncer de mama, con los protocolos clínicos actuales.

7.- La ecografía ganglionar postquimioterapia resulta una prueba diagnóstica capaz de predecir con precisión suficiente la respuesta completa ganglionar en las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante.





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

## **BIBLIOGRAFÍA**



## 7.-BIBLIOGRAFÍA.-

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*. 2010 Dec;127(12):2893–917.
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2016. seom@seom.org. <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016>
3. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N C, R MC. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:30–6.
4. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont. Biomarkers and surrogate end points--the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Jun;7(6):309–17.
5. Shen H, Yuan J, Yang Y, Liu X, Wang L, Feng X, et al. Prognostic analysis in a Chinese population with T1-2N1 breast cancer. Did patients with 1 or 2, and 3 positive axillary lymph nodes have similar survival outcomes?. *J Surg Oncol*. 2015 Nov;112(6):569–74.
6. Samphao S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol*. 2008 May;15(5):1282–96.
7. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb;107(3):309–30.
8. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz a B, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov;52(9):1551–7.
9. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma: *Cancer*. 1998 Dec;83(12):2502–8.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition*. New York: Springer. 2010.
11. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M: Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 1991 Nov;68(10):2142–9.
12. Martín M, Mahillo E, Llobart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2006 Jul;8(7):508–18.

13. Böcker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2002 Jul;86(2):116–9.
14. Dawson PJ, Ferguson DJ, Karrison T. The pathological findings of breast cancer in patients surviving 25 years after radical mastectomy. *Cancer.* 1982 Nov;50(10):2131–8.
15. Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer.* 1998 Oct;83(8):1529–39.
16. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1994 Jan;24(1):41–7.
17. Shen S-D, Zhong S-Z, Wang C-Z, Huang W-H. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Oct;8(10):17789–95.
18. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012 Aug;118(15):3670–80.
19. Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol.* 1990 Sep;8(9):1457–65.
20. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2006 Feb;42(3):357–62.
21. Liu YL, Saraf A, Lee SM, Zhong X, Hibshoosh H, Kalinsky K, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jun;157(3):555–64.
22. Mittendorf EA, Sahin AA, Tucker SL, Meric-Bernstam F, Yi M, Nayeemuddin KM, et al. Lymphovascular Invasion and Lobular Histology are Associated with Increased Incidence of Isolated Tumor Cells in Sentinel Lymph Nodes from Early-Stage Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec;15(12):3369–77.
23. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug;406(6797):747–52.
24. Verheuel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Roumen RMH. Potential impact of application of Z0011 derived criteria to omit axillary lymph node dissection in node positive breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Aug;42(8):1162–8.
25. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep;98(19):10869–74.

26. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul;100(14):8418–23.
27. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002 Jan;415(6871):530–6.
28. 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 May;101(10):736–50.
29. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl 2:S60-4.
30. 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 Aug;26(8):1533–46.
31. Prat A, Parker JS, Fan C, Perou CM. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug;135(1):301–6.
32. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and Psychological Morbidity After Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):143-9.
33. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ GP. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated?. *Cancer*. 1994 Feb;73(3):664–7.
34. Beek MA, Verheuel NC, Luiten EJT, Klompenhouwer EG, Rutten HJT, Roumen RMH, et al. Two decades of axillary management in breast cancer. *Br J Surg*. 2015 Dec;102(13):1658–64.
35. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber ANN, et al. Findings from NSA BP\* Protocol No. B-04 : comparison of radical mastectomy with alternative treatments.II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancer. *Cancer*. 1981 Oct;48(8):1863-72.
36. Mamounas EP. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. *Clin Med Res*. 2003 Oct;1(4):309–26.
37. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989 Mar;320(13):822–8.

38. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997 Jul;15(7):2483–93.
39. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, Burak WE, Beitsch PD, Hansen NM, et al. Sentinel Node Skills Verification and Surgeon Performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg.* 2005 Oct; 242(4):599-602.
40. Cabanas RM. Application of the sentinel node concept in urogenital cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2000 Jun;157:141–9.
41. Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Adv Surg.* 2007;41:241–56.
42. Krag DN, Weaver DL, Alex JC FJ. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993 Dec;2(6):335–9.
43. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2345–50.
44. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998 Oct;339(14):941–6.
45. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet (London, England).* 1997 Jun 28;349(9069):1864–7.
46. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546–53.
47. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006 Dec;7(12):983–90.
48. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):595–600.
49. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Feb;95(3):279–93.
50. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, Ashikaga T, Weaver DL, Feldman SA, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative bre. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):48–54.

51. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007 Jul;18(7):1133–44.
52. Parker SH, Dennis MA, Kaske TI. Identification of the sentinel node in patients with breast cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000 Jul;38(4):809–23.
53. Abe H, Schmidt R a, Kulkarni K, Sennett C a, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology.* 2009;250(1):41–9.
54. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, et al. Predictive Probability of Four Different Breast Cancer Nomograms for Nonsentinel Axillary Lymph Node Metastasis in Positive Sentinel Node Biopsy. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):229–35.
55. Bernet Vegue L. Avances y controversias en el manejo de la enfermedad ganglionar en cáncer de mama precoz. *Estudio de ganglio centinela y OSNA.* 2012; 29(suppl.):12-16
56. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol.* 2004 Jul;57(7):695–701.
57. van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med.* 1999 Apr;26(4 Suppl):S43-9.
58. Torrença H, Rahusen FD, Meijer S, Borgstein PJ, van Diest PJ. Sentinel node investigation in breast cancer: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* 2001 Jul;54(7):550–2.
59. Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001 Apr;8(3):222–6.
60. Hughes SJ, Xi L, Raja S, Gooding W, Cole DJ, Gillanders WE, et al. A rapid, fully automated, molecular-based assay accurately analyzes sentinel lymph nodes for the presence of metastatic breast cancer. *Ann Surg.* 2006 Mar;243(3):389–98.
61. Fortunato L, Amini M, Farina M, Rapacchietta S, Costarelli L, Piro FR, et al. Intraoperative examination of sentinel nodes in breast cancer: is the glass half full or half empty? *Ann Surg Oncol.* 2004 Nov;11(11):1005–10.
62. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2005 Feb;12(2):173–80.

63. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug;13(16):4807–16.
64. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AATP, 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 Jun;122(11):2562–7.
65. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, Carstensen MH, Löning T, Roder C, et al. One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch*. 2009 Feb;454(2):203–10.
66. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr;15(8):2879–84.
67. Snook KL, Layer GT, Jackson PA, de Vries CS, Shousha S, Sinnett HD, et al. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg*. 2011 Apr;98(4):527–35.
68. 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 Oct;117(19):4365–74.
69. 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 Jul;39(7):766–73.
70. Tjan-Heijnen VC, de Boer M. Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study. *Discov Med*. 2009 Oct;8(42):137–9.
71. 2005 ASCO Annual Meeting | Abstracts | Meeting Library [Internet]. Available from: [http://meetinglibrary.asco.org/subcategories/2005 ASCO Annual Meeting](http://meetinglibrary.asco.org/subcategories/2005%20ASCO%20Annual%20Meeting)
72. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319–29.
73. Galimberti V, Cole B, Zurrada S. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet*. 2013 Apr;14(4):297–305.

74. 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 Jan;20(1):120-7.
75. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg*. 2010;128(3):12-21.
76. 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. *Ann Surg*. 2016;252(3):1.
77. Donker M, Tienhoven van G, Straver M, Meljnen P, Velde CJH van de, 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 Nov;15(12):1303-10.
78. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.
79. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol*. 2014;47(1):22-32.
80. van Esser S, Madsen EVE, van Dalen T, Koelemij R, van Rossum PSN, Borel Rinke IHM, et al. Axillary staging in breast cancer patients with exclusive lymphoscintigraphic drainage to the internal mammary chain. *World J Surg*. 2011 Jan;35(1):159-64.
81. Verma V, Beriwal S. Internal Mammary Node Radiation in Light of the EORTC 22922 and MA.20 Trials-What Have We Really Learned? *JAMA Oncol*. 2016 Aug;2(8):992-3.
82. Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2013 Nov;8(1):2-7.
83. Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, Trifirò G, Rotmensz N, Gentilini OD, et al. When sentinel lymph node is intramammary. *Ann Surg Oncol*. 2008 May;15(5):1304-8.
84. Nogareda Z, Álvarez A, Perlaza P, Caparrós FX, Alonso I, Paredes P, et al. Presence of intramammary lymph nodes in the preoperative lymphoscintigraphy to locate the sentinel lymph node. Clinical significance. *Rev Esp Med Nucl e imagen Mol*. 2015 Mar-Apr;34(2):83-8.
85. Lee MC, Joh JE, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: the roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control*. 2012 Oct;19(4):277-85.

86. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22(13):4241–6.
87. Turaga KK, Chau A, Eatrides JM, Kiluk J V, Khakpour N, Laronga C, et al. Selective application of routine preoperative axillary ultrasonography reduces costs for invasive breast cancers. *Oncologist*. 2011 Feb;16(7):942–8.
88. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609–18.
89. 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. *Cirugía española*. 2015 Jan;93(1):23–9.
90. 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 Oct;310(14):1455–61.
91. Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, Ogiya A, Osako T, Akiyama F, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with an initial diagnosis of cytology-proven lymph node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug;16(4):299–304.
92. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1508–16.
93. Maxwell F, Mellon CDM, Bricout M, Cauderlier E, Chapelier M, Albiter M, et al. Diagnostic strategy for the assessment of axillary lymph node status in breast cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2015 Oct;96(10):1089–101.
94. Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN, Shah SS, Glazebrook KN. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(10):3199–204.
95. Bazan JG, White J. Imaging of the axilla before preoperative chemotherapy: Implications for postmastectomy radiation. *Cancer*. 2015 Apr;121(8):1187–94.
96. Vlastos G, Fornage BD, Mirza NQ, Bedi D, Lenert JT, Winchester DJ, et al. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. *Am J Surg*. 2000 Jun;179(6):446–52.

97. Memarsadeghi M, Riedl CC, Kaneider A, Galid A, Rudas M, Matzek W, et al. Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus uspio-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):367–77.
98. Manterola A, Asin G, Arias F, Errasti M, Barrado M, Campo M, et al. Current Status of Radiotherapy for the Management of Regional Nodes in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Feb;16(1):1–7.
99. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. 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 (London, England)*. 2014 Jun;383(9935):2127–35.
100. Roosen A, Lousquy R, Bricou A, Delpech Y, Selz J, Le Maignan C, et al. Impact de l'omission du curage axillaire sur les traitements adjuvants chez les patientes ayant un ganglion sentinelle métastatique et répondant aux critères d'inclusion de l'ACOSOG Z0011. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Jun;42(6):409–14.
101. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Feb;28(5):731–7.
102. Aigner J, Smetanay K, Hof H, Sinn H-P, Sohn C, Schneeweiss A, et al. Omission of axillary dissection according to ACOSOG Z0011: impact on adjuvant treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20(5):1538–44.
103. Montemurro F, Maggiorotto F, Valabrega G, Kubatzki F, Rossi V, Magistris A, et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel node dissection may influence adjuvant chemotherapy indications in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov;19(12):3755–61.
104. Lee SC, Jain P a, Jethwa SC, Tripathy D, Yamashita MW. Radiologist's role in breast cancer staging: providing key information for clinicians. *Radiographics*. 2014 Mar-Apr;34(2):330–42.
105. Duchesne N, Jaffey J, Florack P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. *Can Assoc Radiol J*. 2005 Dec;56(5):289–96.
106. Abe H, Schmidt R a, Sennett C a, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. *Radiographics*. 2007 Oct;27 Suppl 1:S91–9.
107. de Freitas R, Costa M V, Schneider S V, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991 Jun;17(3):240–4.

108. Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H, et al. Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 2004 Jun;187(6):679–83.
109. Zornoza A, Pina L, Sola J, Martínez-Regueira F, Zornoza G. Imaging techniques for axillary lymph node staging in breast cancer. *Rev Med Univ Navarra.* 2004 Jul;48(3):9–13.
110. Almubarak M, Osman S, Marano G, Abraham J. Role of positron-emission tomography scan in the diagnosis and management of breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2009 Mar;23(3):255–61.
111. Reyna C, Kiluk J V, Frelick A, Khakpour N, Laronga C, Lee MC. Impact of Axillary Ultrasound ( AUS ) on Axillary Dissection in Breast Conserving Surgery( BCS ). *J Surg Oncol.* 2015 Jun; 11(7):813–18.
112. Houssami N, Diepstraten SCE, Cody HS, Turner RM, Sever AR. Clinical utility of Ultrasound-Needle biopsy for preoperative staging of the axilla in invasive breast cancer. *Anticancer Res.* 2014 Mar;34(1):1087–98.
113. Britton P, Moyle P, Benson JR, Goud a., Sinnatamby R, Barter S, et al. Ultrasound of the axilla: where to look for the sentinel lymph node. *Clin Radiol.* 2010 May;65(5):373–6.
114. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: A systematic review. *Am J Roentgenol.* 2006 May;186(5):1342–8.
115. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical Morphologic Features of Axillary Lymph Nodes as a Predictor of Metastasis in Breast Cancer: In Vitro Sonographic Study. *Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):646–52.
116. Deurloo EE, Tanis PJ; Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R PJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003 May;39(8):1068–73.
117. Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A, et al. Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2005 May;15(5):1044–50.
118. Abe H, Schacht D, Sennett C a., Newstead GM, Schmidt R a. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. *Am J Roentgenol.* 2013 Mar;200(3):696–702.
119. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast.* 2013 Dec;22(6):1114-8.

120. Van Wely BJ, De Wilt JHW, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJA. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg*. 2015 Feb;102(3):159–68.
121. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast*. 2012 Oct;21(5):678–81.
122. Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M. Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2009 May;16(5):1170–5.
123. Verheuel NC, van den Hoven I, Ooms HW a, Voogd a C, Roumen RMH. The Role of Ultrasound-Guided Lymph Node Biopsy in Axillary Staging of Invasive Breast Cancer in the Post-ACOSOG Z0011 Trial Era. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb;22(2):409–15.
124. Güth U, Myrick ME, Viehl CT, Schmid SM, Obermann EC, Weber WP. The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol*. 2012 Aug;38(8):645–50.
125. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill ADK, Kell MR, 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 Sep;153(2):235–40.
126. Humphrey KL, Saksena M a, Freer PE, Smith BL, Rafferty E a. To do or not to do: axillary nodal evaluation after ACOSOG Z0011 Trial. *Radiographics*. 2014 Nov-Dec;34(7):1807–16.
127. Delpech Y, Bricou A, Lousquy R, Hudry D, Jankowski C, Willecocq C, et al. The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug;20(8):2556–61.
128. Caudle AS, Kuerer HM, Le-Petross HT, Yang W, Yi M, Bedrosian I, et al. Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(11):3440–7.
129. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. 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 Aug;22(8):1736–47.
130. Kim JH, Min SJ, Jang HJ, Cho JW, Kim SH, Kim HS. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients with metastatic cancer: a pooled analysis. *J Cancer*. 2015;6(4):387–393.
131. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:138–45.

132. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct;25(28):4414–22.
133. Boone BA, Huynh C, Spangler ML, Sumkin J, Johnson R, McGuire KP, et al. Axillary Lymph Node Burden in Invasive Breast Cancer: A Comparison of the Predictive Value of Ultrasound-Guided Needle Biopsy and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Clin Breast Cancer.* 2015 Oct;15(5):243–8.
134. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8-401.
135. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1999 Nov;86(11):1459–62.
136. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg.* 1997 Mar-Apr; 21(3):270–4.
137. Sapino A, Cassoni P, Zanon E, Fraire F, Croce S, Coluccia C, et al. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer.* 2003 Mar;88(5):702–6.
138. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg.* 2011 Aug;254(2):243–51.
139. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: An algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *Am J Roentgenol.* 2010 Nov;195(5):1261–7.
140. Kenny TC, Dove J, Shabahang M, Woll N, Ed M. Widespread Implications of ACOSOG Z0011: Effect on Total Mastectomy Patients. *Ann Surg.* 2016 Jan;82(1):53–8.
141. Humphrey KL, Saksena M a, Freer PE, Smith BL, Rafferty E a. To do or not to do: axillary nodal evaluation after ACOSOG Z0011 Trial. *Radiographics.* 2014 Nov-Dec;34(7):1807–16.
142. Mohamed OO, Neary PM, Fiuza-Castineira C, O'Donoghue GT. Questioning the role of axillary node dissection in sentinel node positive early stage breast cancer in the South Eastern Cancer Centre. *Ir J Med Sci.* 2015 Mar;184(1):189–94.
143. Farshid G, Kollias J, Grantley Gill P. The clinical utility of assessment of the axilla in women with suspicious screen detected breast lesions in the post Z0011 era. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jun;151(2):347–55.

144. Ngui NK, Elder EE, Jayasinghe UW, French J. Relevance of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial to breast cancer in the Australian setting. *ANZ J Surg.* 2013 Dec;83(12):924–8.
145. Ying Zhu, MD, Wei Zhou, MD, Jian-qiao Zhou, MD, Xiao-chun Fei, MD, Ting-Jun Ye, MD, Ou Huang, MD, Xiao-song Chen, MD, Wei-Wei Zhan M. Axillary Staging of Early-Stage Invasive Breast Cancer by Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology Which Ultrasound Criteria for Classifying Abnormal Lymph Nodes Should Be Adopted in the Post-ACOSOG Z0011 Trial Era?. *J Ultrasound Med.* 2016 May;35(5):885-893.
146. Ainsworth RK, Kollias J, Le Blanc A, De Silva P. The clinical impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z-0011 trial--results from the BreastSurgANZ National Breast Cancer Audit. *Breast.* 2013 Oct;22(5):733–5.
147. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):430–41.
148. Y.L. JT, McGowan K, Cooley G, McLaughlin R, Sugrue M. The role of ultrasound guided core biopsy of axillary nodes in predicting macrometastases and avoiding overtreatment outside ACOSOG Z0011 parameters. *The Breast.* 2015 Feb;24(1):57–61.
149. Lee MC, Eatrudes J, Chau A, Han G, Kiluk J V, Khakpour N, et al. Consequences of axillary ultrasound in patients with T2 or greater invasive breast cancers. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jan;18(1):72–7.
150. Neal CH, Daly CP, Nees A V, Helvie MA. Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology.* 2010 Nov;257(2):335–41.
151. El H, Chehade H, Headon H, Tokhy O El, Heeney J, Kasem A, et al. 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. *Ann J Surg.* 2016 Nov;212(5):969-981.
152. Abe H, Schacht D, Sennett C a., Newstead GM, Schmidt R a. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. *Am J Roentgenol.* 2013 Mar;200(3):696–702.
153. Farrell TPJ, Adams NC, Stenson M, Carroll P a., Griffin M, Connolly EM, et al. The Z0011 Trial: Is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients? *Eur Radiol.* 2015 Sep;25(9):2682–7.
154. Moorman AM, Bourez RLJH, de Leeuw DM, Kouwenhoven EA. Pre-operative Ultrasonographic Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Patients: For Which Group Still of Additional Value and in Which Group Cause for Special Attention? *Ultrasound Med Biol.* 2015 Nov;41(11):2842–8.
155. Layeequr Rahman R, Crawford SL, Siwawa P. Management of axilla in breast cancer - The saga continues. *Breast.* 2015 Aug;24(4):343–53.

156. Verheuveel NC, Ooms HWA, Tjan-Heijnen VCG, Roumen RMH, Voogd AC. Predictors for extensive nodal involvement in breast cancer patients with axillary lymph node metastases. *Breast*. 2016 Apr;27(1):175–81.
157. Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B, Pijnappel RM, Beets-Tan RGH, Lobbes MBI, et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value? *Breast*. 2013 Dec;22(6):1108–13.
158. del Riego J, Diaz-Ruiz MJ, Teixid?? M, Rib?? J, Vilagran M, Canales L, et al. The impact of preoperative axillary ultrasonography in T1 breast tumours. *Eur Radiol*. 2016 Apr;26(4):1073–81.
159. Boughey JC, Ballman K V., Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: Results from the American college of surgeons oncology group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Oct;33(30):3386–93.
160. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Sep;11(9):1-16.
161. Tan VKM, Goh BKP, Fook-Chong S, Khin L-W, Wong W-K, Yong W-S. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2011 Jul;104(1):97–103.
162. van Nijnatten TJA, Schipper RJ, Lobbes MBI, Nelemans PJ, Beets-Tan RGH, 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 Oct;41(10):1278–87.
163. Fu J-F, Chen H-L, Yang J, Yi C-H, 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 Sep;9(9):1-9.
164. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006 May;93(5):539–46.
165. van Deurzen CHM, Vriens BEPJ, Tjan-Heijnen VCG, van der Wall E, Albrechts 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 Dec;45(18):3124–30.
166. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*. 2009 May;16(5):551–63.
167. Houssami N, Turner RM. Staging the axilla in women with breast cancer: the utility of preoperative ultrasound-guided needle biopsy. *Cancer Biol Med*. 2014 Jun;11(2):69–77.

168. Boughy JC, Ballman K V, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Axillary Ultrasound After Neoadjuvant Chemotherapy and Its Impact on Sentinel Lymph Node Surgery: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Oct;33(30):3386–93.
169. Kang E, Chung IY, Han S-A, 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 Jun;14(2):147–52.
170. 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 Oct;19(10):3177–84.
171. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, Pastor-Pons E, García-García J, Chamorro-Santos CE, et al. Biopsia del ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable y ganglios axilares positivos al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013 Jul;32(4):240–5.
172. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016 Apr;34(10):1072–8.
173. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):378–82.
174. Rubio IT. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Mar;42(3):326–32.
175. Grupo Geicam. Proyecto EL ALAMO III. [http://www.geicam.org/images/stories/recursos/proyectos-cientificos/estudios\\_observacionales/El\\_Alamo\\_III.pdf](http://www.geicam.org/images/stories/recursos/proyectos-cientificos/estudios_observacionales/El_Alamo_III.pdf).
176. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Mar;14(3):324–54.
177. Vicente Peg, Irene Sansano, Begoña Vieites, Laia Bernet, Rafael Cano, Alicia Córdoba, et al. Analysis of Total Tumor Load of Sentinel Lymph Nodes as a prognostic factor in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl.): abstract 1042.





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

# ANEXOS



## 8.- ANEXOS.-

### 8.1- PROTOCOLO DE INDICACIÓN DE QN UNIDAD DE MAMA HOSPITAL MORALES MESEGUER.-

Sección de Oncología Médica  
S<sup>o</sup> Hematología y Oncología Médica  
HGU Morales Meseguer HGU Reina Sofía-Murcia

Versión 2  
Fecha aprobación Julio-2012

#### **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA**

##### **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER MAMA OPERABLE<sup>1-3</sup>**

###### **Indicaciones:**

- Ca mama estadio IIA, IIB y IIIA (T3N1)
- Mujeres con buen estado general, sin patologías severas concomitantes
- Intención de cirugía conservadora<sup>4-6</sup>
- Sin contraindicación a RT: (Enfermedades sistémicas que afectan al tejido conectivo, esclerodermia, lupus)

###### **Consideraciones muy importantes:**

- *Indicación de neoadyuvancia sólo Carcinoma de mama ductal infiltrante<sup>7,8</sup>*
- Preferible ( mayor probabilidad de respuesta), pero no excluyente: Tumores no hormonosensibles, de alto grado<sup>9-13</sup>
- *Confirmar ausencia de contraindicaciones para QN con intención de cirugía conservadora:*
  - CDIS extenso que afecta toda la mama
  - Extensas microcalcificaciones que afectan toda la mama
  - Tumor multifocal

###### **Estudio Inicial al diagnóstico:**

- **Estudio tumor primario:**
  - Mamografía, ecografía
  - BAG tumor primario
    - Estudio histológico e IHQ, determinación RE, RP, HER2NEU, KI 67
  - PAAF de adenopatías
    - (axilares, infraclaviculares, supraclaviculares) si clínicamente positivas y/o estudio ecográfico positivo ó dudoso
  - PAAF de otros focos mamarios dudosos, si fuese necesario
  - RM mama,
    - determinación tamaño, descartar multifocalidad y/o bilateralidad
- **Estadificación axilar<sup>14-16</sup>:**
  - Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC):
  - Tumores < 5 cm, con axila clínicamente negativa (confirmada por ecografía, y PAAF si ecografía positiva ó dudosa)
  - Si BSGC positiva se realizará vaciamiento axilar en el momento de la cirugía.
- **Marcaje tumoral con titanio:**
  - Antes de iniciar tratamiento de quimioterapia. (Se solicitará clip de titanio, si no está ya pedido, de forma urgente en el primer ciclo, revisarlo cuando vengan al segundo ciclo)

- Permite seguimiento por RM posterior
- Gula imprescindible para programar la cirugía, en caso respuesta completa (RC)
- Estudio de extensión:
  - Analítica completa: Hemograma BQ (Incluida función renal, hepática FA, LDH) y marcadores tumorales CEA y CA 15-3. En premenopáusicas BHCG descartar gestación. Solicitar estudio hormonal en > 40 años con amenorrea < 1 año.
  - Pruebas de imagen
    - Tumor hormonosensible NO:
      - Rx tórax (solo en caso de que no se realizara en el preoperatorio o no esté disponible)
    - Tumor no hormonosensible o/y Her2+ NO o cualquier tumor pN1
      - Rx tórax (solo en caso de que no se realizara en el preoperatorio o no esté disponible)
      - Gammagrafía ósea
      - Ecografía abdominal basal en triple negativo
    - Si clínicamente indicado pedir gammagrafía y/o TAC
  - Ecocardiografía/ECG si > 70 años, HTA, DM, ó patología cardíaca. Obligatoria en tumores Her2Neu positivo ( basal, tras antraciclina, posteriormente c/ 3-4 meses)

#### Esquema de tratamiento:

- Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> c/21d x4 ciclos seguido Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> c/21d x4ciclos con soporte de factores<sup>17-18</sup>
- Trastuzumab 8 mg/m<sup>2</sup> inicial seguido 6 mg/m<sup>2</sup> c/3 semanas<sup>20-22</sup>, concomitante con Docetaxel si:
  - Tumor sobreexpresa HER2NEU: IHC 3+, 2+ (confirmado posteriormente por FISH). FISH +, borderline ( en este caso sólo se trataran si FISH ratio 2 – 2,2)
  - Ecocardiografía postantraciclina: FEV1 > (50-55)% con informe de contractilidad normal, ó descenso de FEV1 (basal-postantraciclina) < 15%
- Situaciones especiales:
  - Si contraindicación a las antraciclina: Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> x 8 -12 semanas<sup>23</sup>, preferible 12 semanas si tolera +/- CMF x3 – 4ciclos
  - En pacientes ancianas, ECOG >2, contraindicación a quimioterapia Hormonoterapia Letrozol<sup>24-26</sup> 2,5 mg/día x 3-4meses, +/- Lapatinib si HER2NEU+. La duración del tratamiento hormonal debe ser 6 meses, se puede prolongar según respuesta y contraindicación/negativa de la paciente a cirugía.

#### Control respuesta a tratamiento:

- Exploración física antes de cada ciclo de quimioterapia.
- Mamografía/Ecografía tras 4 ciclos de AC
- RM mama y mamografía fin de tratamiento

- o En el séptimo ciclo remitir a cirugía de UMA para programar fecha de cirugía (Indicar 1 mes después de último ciclo de quimioterapia)
- o Pedir pruebas fin de tratamiento en octavo ciclo
- o Comentar en comité a la paciente cuando se vea en consulta en control de toxicidad con el resultado de pruebas. Apuntar en historia la decisión del comité.

Nota: En caso de objetivar PD antes de completar tratamiento, se realizará estudio de extensión y se realizará mastectomía radical.

#### Tratamiento quirúrgico:

- MASTECTOMÍA
  - o Si la respuesta objetivada es insuficiente para realizar cirugía conservadora
  - o Valoraría en caso de respuesta tumoral tipo fragmentación
  - o Se puede valorar la reconstrucción inmediata, en los tumores T2 que al diagnóstico se realizó BSGC, y el resultado fue negativo, ya que en general no requerirán tratamiento de RT adyuvante
  - o
- CIRUGIA CONSERVADORA
  - o SI RC
  - o SI RP con relación tamaño tumor-mama adecuada
- VACIAMIENTO AXILAR
  - o SI PAAF axilar ó BSGC positiva al diagnóstico
  - o En algún caso muy particular en que en T3 se hiciera BSGC al diagnóstico.

#### Tratamiento adyuvante:

- Indicaciones de Quimioterapia adyuvante<sup>27,28</sup>:
  - o En caso de progresión tumoral y mastectomía precoz completar al menos 4 ciclos de QT adyuvante.
  - o Valorar QT adyuvante en caso de no infraestadificación (tumores cN1 al diagnóstico, con tumor residual pN2, por ejemplo) o de triple negativo que no hayan hecho respuesta clara
  - o En estos casos comentarlo en comité.
- Indicaciones de Trastuzumab adyuvante:
  - o En tumores Her2Neu + al diagnóstico, completar hasta 1 año el tratamiento ya iniciado en neoadyuvancia.
  - o Determinación de Her2Neu en la pieza quirúrgica: en los Her2Neu negativo al diagnóstico, que haya habido positividad (confirmar con FISH), trastuzumab durante 1 año.

- Indicaciones de Radioterapia adyuvante:

Tras mastectomía:

Axila negativa	N= 1-3	N >4
<b>Tumor &lt; 5 cm:</b>	<b>PREMENOPAUSICAS</b>	RT pared torácica y área supraclavicular +/- <i>mamaria interna</i>
Márgenes >1mm: No RT	RT pared torácica y área supraclavicular +/- <i>mamaria interna</i>	
Márgenes < 1mm: Valorar RT pared torácica	<b>POSTMENOPAUSICAS</b>	
<b>Tumor &gt;5 cm ó afectación de márgenes</b>	Valorar RT	
RT pared torácica +/- supraclavicular +/- <i>mamaria interna</i>		

Tras cirugía conservadora: Siempre

Axila negativa	N= 1-3	N >4
RT mama restante y boost en lecho Qx	RT mama restante y boost en lecho Qx Valorar RT área supraclavicular y <i>mamaria interna</i>	RT mama restante y boost en lecho Qx y área supraclavicular Valorar RT <i>mamaria interna</i>

- Indicaciones de hormonoterapia adyuvante:

En caso de tumores hormonosensibles

- o Tamoxifeno, en premenopausicas
- o Inhibidores de aromatasa en postmenopausicas

Me remito a las Indicaciones de hormonoterapia expuestas en el protocolo de adyuvancia

**TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO<sup>29-31</sup>**

Indicaciones:

- o Ca mama estadio IIIA (excepto T3N0), IIIB y IIIC

Estudio inicial:

- Estudio tumor primario:
  - o Mamografía, ecografía
  - o BAG tumor primario

- o Estudio histológico e IHQ, determinación RE, RP, HER2NEU
  - o PAAF de adenopatías
    - o (axilares, infraclaviculares, superclaviculares) si clínicamente positivas y/o estudio ecográfico positivo ó dudoso
  - o Biopsia cutánea (PUNCH) ante sospecha de carcinoma inflamatorio
  - o RM mama,
- Estudio de extensión ( en caso de pacientes N3 y/o sintomáticas esperar a resultados para empezar tratamiento):
- o Análítica completa: Hemograma BQ ( Incluida función renal, hepática FA, LDH) y marcadores tumorales CEA y CA 15-3, en premenopáusicas BHCG descartar gestación.
  - o TAC Toracoabdominal
  - o Gammagrafía ósea
  - o Ecocardiografía si > 70 años, HTA, DM, ó patología cardiaca. Obligatoria en tumores Her2Neu positivo ( basal, tras antracilinas, posteriormente c/4 meses)
- Marcale tumoral con titanio:
- o En casos muy seleccionados, con posibilidad de cirugía conservadora.
  - o No se valorará en ninguno de los siguientes casos:
    - o T4
    - o N3
    - o Tumores multifocales
    - o Microcalcificaciones difusas por toda la mama al diagnóstico
    - o Triples negativas menores de 35 años
  - o Antes de iniciar tratamiento de quimioterapia.
  - o Permite seguimiento por RM posterior
  - o Guía imprescindible para programar la cirugía, en caso respuesta completa (RC)

#### Tratamiento de quimioterapia:

- o Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> c/21d x4 ciclos seguido Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> c/21d x4ciclos con soporte de factores
  - o Trastuzumab 8 mg/m<sup>2</sup> inicial seguido 6 mg/m<sup>2</sup> c/3 semanas, concomitante con Docetaxel si:
    - o Tumor sobreexpresa HER2NEU: IHC 3+, 2+ ( confirmado posteriormente por FISH). FISH +, borderline ( en este caso sólo se trataran si FISH ratio 2 – 2,2)
    - o Ecocardiografía postantracilinas: FEV1 >50-55% con informe de contractilidad normal, ó descenso de FEV1 (basal-postantracilinas) < 15%
- Situaciones especiales:
- o Si contraindicación a las antracilinas: Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> x 8 -12 semanas +/- CMF x3 – 4ciclos
  - o En pacientes ancianas, ECOG >2, contraindicación a quimioterapia Hormonoterapia Letrozol 2,5 mg/día (ver apartado anterior).

#### Control respuesta a tratamiento:

- o Exploración física antes de cada ciclo de quimioterapia.

- o Mamografía/Ecografía tras 4 ciclos de AC
- o RM mama, mamografía, TAC y Gammagrafía ósea (no si RC en mama y axila) fin de tratamiento
- o En séptimo ciclo remitir a cirugía de UMA para programar fecha de cirugías ( Indicar 1 mes después de último ciclo de quimioterapia)
- o En octavo ciclo solicitar pruebas fin de tratamiento
- o Nota: En caso de objetivar PD antes de completar tratamiento, se realizará estudio de extensión y se realizará mastectomía radical.

#### Tratamiento quirúrgico:

- o Mastectomía y linfadenectomía
- o Cirugía conservadora y linfadenectomía, en casos seleccionados, que fueron marcados al diagnóstico con clip de titanio.

#### Tratamiento adyuvante tras tratamiento neoadyuvante

##### Indicaciones de Quimioterapia adyuvante:

En caso de progresión tumoral y mastectomía precoz completar al menos 4 ciclos de QT adyuvante

##### Indicaciones de Radioterapia adyuvante:

- o Tras cirugía conservadora:  
RT mama restante y boost en lecho Qx y area supraclavicular  
Valorar RT mamaria Interna
- o Tras mastectomía:  
RT pared torácica y area supraclavicular +/- mamaria Interna

##### Indicaciones de hormonoterapia adyuvante:

En caso de tumores hormonosensibles  
Tamoxifeno, en premenopausicas  
Inhibidores de aromatasa en postmenopausicas

##### Indicaciones de Trastuzumab adyuvante:

En tumores Her2Neu + al diagnóstico, completar hasta 1 año el tratamiento ya iniciado en neoadyuvancia.

Determinación de Her2Neu en la pieza quirúrgica, los Her2Neu – al diagnóstico que haya habido positividad, Trastuzumab durante 1 año.

#### Reference List

1. Bonadonna, G. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J. Clin. Oncol.* 16, 93-100 (1998).
2. Cholist, P. et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur. J. Cancer* 33, 862-866 (1997).
3. Cholist, P. et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br. J. Cancer* 86, 1041-1046 (2002).
4. Kaufmann, M. et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J. Clin. Oncol.* 21, 2600-2608 (2003).
5. Kaufmann, M., von Minckwitz, G. & Rody, A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast* 14, 576-581 (2005).
6. Kaufmann, M. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann. Oncol.* 18, 1927-1934 (2007).



# GLOSARIO DE TÉRMINOS



- **Adyuvante:** quimioterapia administrada para destruir las células (microscópicas) que pueden haber quedado en el cuerpo una vez extirpado por vía quirúrgica el tumor conocido.
- **Aleatorización:** técnica utilizada para equilibrar el efecto de condiciones externas o no controlables que pueden influir en los resultados de un experimento.
- **Especificidad:** capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente sanos.
- **Espectroscopia:** imagen anatómica obtenida mediante RM en forma de espectro de componentes bioquímicos, correspondientes a los principales metabolitos cerebrales como son el N-acetil aspartato, la creatina y la colina.
- **Falso negativo:** probabilidad de que una prueba diagnóstica proporcione un resultado negativo cuando el sujeto realmente tiene la enfermedad investigada. Es el valor complementario a la sensibilidad.
- **Incidencia:** número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.
- **Infraestimación:** infravaloración de la situación clínica real del paciente respecto de un parámetro concreto.
- **Intervalo libre de enfermedad:** el período de tiempo después de la terminación de un tratamiento que sobrevive un paciente sin ningún signo ni síntoma de ese cáncer ni de ningún otro tipo de cáncer.
- **Invasión linfovascular:** hallazgo histológico de la presencia de células del carcinoma en los vasos sanguíneos y linfáticos del tumor o del tejido inmediatamente vecino al mismo.
- **Linfedema:** edema producido por una obstrucción en los canales linfáticos del organismo.
- **Linfogammagrafía:** técnica de medicina nuclear indicada en el estudio de la patología linfática.

- **Metaanálisis:** conjunto de herramientas estadísticas, útiles para sintetizar los datos de una colección de estudios. El metaanálisis se inicia recopilando estimaciones de un cierto efecto de cada estudio.
- **Morbilidad:** el término morbilidad es un término de uso médico y científico y sirve para señalar la cantidad de personas o individuos considerados enfermos o víctimas de una enfermedad en un espacio y tiempo determinados.
- **Multicéntrico:** dos o más focos tumorales situados en distantes cuadrantes mamarios o distantes entre sí más de 5 cm.
- **Multifocal:** dos ó más focos tumorales en el mismo cuadrante mamario o distantes entre sí menos de 5 cm.
- **Neoadyuvante:** Quimioterapia administrada antes del procedimiento quirúrgico
- **Neumotórax:** entrada de aire en el espacio interpleural, entre la pleura visceral y la parietal.
- **Nomogramas de predicción:** modelo matemático de predicción del cumplimiento de un evento.
- **Prevalencia:** proporción de la población que padece la enfermedad en un momento determinado.
- **Prospectivo:** es un estudio longitudinal en el tiempo que se diseña y comienza a realizarse en el presente, pero los datos se analizan transcurrido un determinado tiempo, en el futuro.
- **Screening:** estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esa enfermedad.
- **Sensibilidad:** capacidad de nuestro estimador para dar como casos positivos los casos realmente enfermos.
- **Supervivencia global:** periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.
- **Supervivencia libre de enfermedad:** tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia o mortalidad por cualquier causa.
- **Supervivencia media relativa:** porcentaje de pacientes con CM que viven en un momento determinado excluyendo las muertes por otras enfermedades.

- **Valor predictivo negativo (VPN):** probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba es negativo.
- **Valor predictivo positivo (VPP):** probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo.





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

## **ABREVIATURAS**



## 10.- ABREVIATURAS.-

- **AJCC:**American Joint Committee on Cancer
- **ALMANAC** (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance)
- **ASCO:** American Society of Clinical Oncology.
- **BSGC:** biopsia selectiva de ganglio centinela
- **CC:** cirugía conservadora
- **CDI NOS:** carcinoma ductal infiltrante “non otherwise specific”.
- **CM:** cáncer de mama.
- **CMBD:** conjunto mínimo básico de datos.
- **CTA:** células tumorales aisladas
- **FISH:** hibridación fluorescente in situ
- **FN:** falso negativo
- **GC:** ganglio linfático centinela
- **GLnC:** ganglio linfático no centinela
- **GRD:** grupos relacionados por el diagnóstico.
- **H&E:** hematoxilina-eosina
- **IARC:** Agencia Internacional de Investigación del cáncer
- **IBCSG:** Internacional Breast Cancer Study Group
- **IHQ:** inmunohistoquímica
- **ILE:** intervalo libre de enfermedad
- **ILV:** invasión linfovascular
- **LA:** linfadenectomía
- **MSKCC:** Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- **NHSBSP:** National Health Service Breast Screening Programme
- **NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OSNA:** One step Nucleic Acid Amplification
- **PAAF:** punción aspiración con aguja fina
- **PACS:** Picture Archiving and Communication System

- **pRC:** respuesta completa patológica
- **QN:** quimioterapia neoadyuvante
- **RAX:** recaída axilar
- **RECIST 1.1:** Reponse Evaluation Criteria in solid tumors
- **RIS:** Research Information Systems
- **RT:** radioterapia
- **RT-LAMP:** Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- **SESPM:** Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria
- **SG:** supervivencia global
- **SLE:** supervivencia libre de enfermedad
- **SOUND:** sentinel node vs observation after axillary ultrasound
- **TDLU:** unidad termino ductal.
- **TQP:** tratamiento quirúrgico primario o inicial
- **USPIO:** Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide
- **VPN:** valor predictivo negativo
- **VPP:** valor predictive positivo



## **FIGURAS Y TABLAS**



## 11.-ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.-

### 11.1.- ÍNDICE DE FIGURAS.-

#### 1.- INTRODUCCIÓN.-

Figura 1.1.-Incidencia de tumores en mujeres en España 2012

Figura 1.2.-Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres para el año 2012

Figura 1.3.-Supervivencia global según número de ganglios afectos.

Figura 1.4.-Supervivencia global según tamaño tumoral.

Figura 1.5.-Curva de supervivencia global por estadios de las pacientes del estudio El Alamo III.

Figura 1.6.- Distribución de pacientes según tipo histológico en España. EL ALAMO III.

Figura 1.7.- Esquema de invasión linfovascular en cáncer de mama. Modificado de Breastcancer.org

Figura 1.8.- Método de obtención de firmas moleculares.

Figura 1.9.-Tipos celulares y marcadores en la glándula mamaria.

Figura 1.10.- Diseño del ensayo NSABP B-04

Figura 1.11.-Técnica combinada de detección de GC.

Figura 1.12.- Morbilidad y supervivencia libre de enfermedad

Figura 1.13.- Diseño del ensayo NSABP 32.

Figura 1.14.- Técnica molecular OSNA. Método RT-LAM.

Figura 1.15.- Diseño del ensayo IBCSG 23-01.

Figura 1.16.- Diagrama de flujo de inclusión en el estudio AATRM 048/13/2000.

Figura 1.17.- Ensayo ACOSOG Z0011.- Criterios de selección de pacientes con CM

Figura 1.18.- Ensayo ACOSOG Z0011.- Aleatorización de pacientes

Figura 1.19.- Criterios del ensayo ACOSOG Z001 incluidos en la guía NCCN, versión 2.2016

Figura 1.20.- Diseño ensayo AMAROS

Figura 1.21.- Diseño del ensayo SENTINA

Figura 1.22.- Esquema de las paredes anatómicas de la axila

Figura 1.23.- Esquema de los niveles axilares anatómicos de Berg

Figura 1.24.- Esquema de la anatomía del ganglio

Figura 1.25.- Grupos ganglionares axilares. Drenaje linfático de la mama

Figura 1.26.- Imagen ecográfica de un ganglio normal no metastásico

Figura 1.27.- Imagen ecográfica de un ganglio metastásico. Sustitución completa de hilio graso

Figura 1.28.- Van Wely BJ et al. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer.

Figura 1.29.- Ganglios metastásicos en localización infraclavicular, nivel III de Berg (A) y en localización supraclavicular

### **3.- MATERIAL Y MÉTODO.-**

Figura 3.1.- Criterios ecográficos morfológicos de sospecha de metástasis ganglionar.

Figura 3.2.- Presencia de dos ganglios de sospecha en el estudio ecográfico axilar. A=UN5, B=UN4

Figura 3.3.- Niveles ecográficos anatómicos de Berg tomando como referencia el músculo pectoral menor (pm). PM=pectoral mayor

Figura 3.4.- Ganglio UN5 (alta sospecha metastásica en localización infraclavicular (nivel III))

Figura 3.5.- Diagrama de manejo axilar según estadificación ecográfica axilar.

Figura 3.6.- Cambios morfológicos progresivos de adenopatía metastásica (A), tras tratamiento de QN. B=control intermedio. C= control final (persistencia de engrosamiento cortical).

Figura 3.7.- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Journal of Clinical Oncology. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. 2007;25(28).

Figura 3.8.- Ganglio sin criterios morfológicos de sospecha

Figura 3.9.- Engrosamiento cortical uniforme de 3,5 mm (UN3)

Figura 3.10.- Engrosamiento cortical focal con desplazamiento de hilio graso (UN4)

Figura 3.11.- Sustitución completa de hilio graso. Ganglio aumentado de tamaño

#### **4.- RESULTADOS.-**

Figura 4.1.- Diagrama de flujo de selección de pacientes. Criterios de exclusión y clasificación según indicación terapéutica inicial

Figura 4.2.- Prevalencia de axilas metastásicas por poblaciones según tratamiento inicial. (TQP= tratamiento quirúrgico primario. QN=quimioterapia neoadyuvante

Figura 4.3.- Detección y manejo de pacientes metastásicas en la población general.

Figura 4.4.- Detección de pacientes metastásicas en la población con indicación de TQP.

Figura 4.5.- Detección y estadificación de pacientes metastásicas en la población con indicación de QN.

Figura 4.6.- Estadios N en el grupo con indicación de QN.

Figura 4.7.- Número total de linfadenectomías realizadas en cada una de las poblaciones.-

Figura 4.8.- Distribución de las linfadenectomías realizadas en cada una de las poblaciones.-

Figura 4.9.- Número de ganglios afectados tras la LA en la población con indicación de TQP.

Figura 4.10.- Respuesta ganglionar tras la LA en la población con indicación de QN.

Figura 4.11.- Capacidad de predicción de la ecografía postQN para respuesta completa ganglionar según estadio inicial.

#### **5.- DISCUSIÓN.-**

Figura 5.1.- Ahorro progresivo de LA en nuestra serie.

Figura 5.2.- Objetivo de la ecografía axilar en CM según evidencia de ahorro de LA

Figura 5.3.- Ahorro de LA y papel de la ecografía en la estadificación del CM

Figura 5.4.- Cuantificación de ganglios positivos tras LA en pacientes con indicación de TQP

Figura 5.5.- Potencial de ahorro de LA tras respuesta completa ganglionar

Figura 5.6.- Criterios ecográficos para carga metastásica ganglionar

Figura 5.7.- Pacientes del estudio que cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z0011 tras PAAF+

Figura 5.8.- Estudio comparativo de la supervivencia global y supervivencia libre de la enfermedad de las pacientes con axila positiva tras BSGC y tras PAAF

Figura 5.9.- Predictores ecográficos y clínicos y tumorales para carga metastásica

Figura 5.10.- Algoritmo de manejo de las pacientes con criterios del ensayo ACOSOG Z0011

Fig.5.11.- Algoritmo de manejo de las pacientes que no cumplen criterios del ensayo ACOSOG Z0011

Fig.5.12.- Algoritmo de estadificación y manejo ecográfico axilar en paciente con indicación de QN según estadio ganglionar inicial y respuesta final

## **11.2.- ÍNDICE DE TABLAS.-**

### **1.- INTRODUCCIÓN.-**

Tabla 1.1.- Parámetro T. 7º edición del AJCC Cancer Staging Manual

Tabla 1.2.- Estadios cáncer mama. 7º edición del AJCC Cancer Staging Manual (8)

Tabla 1.3.- Subtipos de Cáncer de Mama determinados por perfiles de expresión génica. Modificada de Schnitt 2009

Tabla 1.4.- Clasificación patológica del parámetro N en cáncer de mama

Tabla 1.5.- Parámetro N clínico

Tabla 1.6.- Valores predictivos para metástasis de la clasificación morfológica ganglionar de Bedi

Tabla 1.7.- Criterios ecográficos de sospecha .- Amonkar.

Tabla 1.8.- Tomado de R.Rao et al. Ann Surg Oncol (2009) 16:1170–1175

### **MATERIAL Y MÉTODO.-**

Tabla 3.1.- Criterios de respuesta tumoral en tumores sólidos RECIST 1.1- RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; PE: progresión; EE: no valorable. Tomado [http://www.geyseco.es/sedia2014/comunicaciones\\_online](http://www.geyseco.es/sedia2014/comunicaciones_online)

### **4.- RESULTADOS.-**

Tabla 4.1.- Frecuencia de las variables clínicas y tumorales de la población general

Tabla 4.2: frecuencia de variables ecográficas serie general

Tabla 4.3: frecuencia de variables clínicas y tumorales de la serie con indicación de TQP

Tabla 4.4: frecuencia de variables ecográficas en el grupo con indicación de TQP

Tabla 4.5: frecuencia de variables clínicas y tumorales del grupo con indicación de QN.-

Tabla 4.6: frecuencia de variables ecográficas en el grupo con indicación de QN.-

Tabla 4.7: comparativa de las variables clínicas y tumorales de ambas poblaciones.-

Tabla 4.8: comparativa de las variables ecográficas de ambas poblaciones

Tabla 4.9.- Variables cuantitativas: GC extraídos, ganglio metastásicos tras LA, ganglios totales extraídos.

Tabla 4.10.- Validez diagnóstica de la eco-PAAF en la detección de metástasis

Tabla 4.11.- Relación de PAAF ganglionar y carga metastásica (>2 ganglios/<ó =2 ganglios)

Tabla 4.12.-Relación entre BSGC y carga metastásica

Tabla 4.13.- Relación entre morfología ganglionar UN3 y carga metastásica

Tabla 4.14.-Relación entre morfología ganglionar UN4 y carga metastásica

Tabla 4.15.-Relación entre número de ganglios de sospecha en ecografía y carga metastásica

Tabla 4.16.-Relación entre localización de ganglios de sospecha por niveles de Berg agrupados (II,III) y carga metastásica

Tabla 4.17.-Relación entre la edad y la carga metastásica.

Tabla 4.18.-Relación entre la forma de presentación clínica y la carga metastásica.

Tabla 4.19.- Relación tamaño tumoral y carga metastásica.

Tabla 4.20.- Relación entre carga tumoral por estadio T clínico en axilas positivas

Tabla 4.21.-Relación entre tipo histológico tumoral y carga metastásica.

Tabla 4.22.-Relación entre subtipos moleculares y carga metastásica.

Tabla 4.23.- Relación entre grado histológico tumoral y carga metastásica.

Tabla 4.24.- Relación entre invasión linfovascular y carga metastásica.

Tabla 4.25.- Relación entre números de focos tumorales (agrupando multifocales y multicéntricos) y carga metastásica.

Tabla 4.26.- Relación entre tipo de cirugía inicial y carga metastásica

Tabla 4.27.- Análisis multivariante considerando la punción ganglionar (PAAF

Tabla 4.28.- Análisis multivariante excluyendo la punción ganglionar.-

Tabla 4.29.- Relación del total de variables con el número de ganglios positivos tras LA en axila positiva en la serie con TQP.- n=102

Tabla 4.30.- Capacidad de detección de metástasis de la eco-PAAF preQN -

Tabla 4.31.- Relación entre resultado AP de la PAAF ganglionar previa a la realización de QN y la respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.32.- Probabilidad de metástasis ganglionar postQN del grupo con estadio inicial localmente avanzado (LA) respecto del no LA inicial

Tabla 4.33.- Relación entre morfología ganglionar preQN y la respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.34.- Relación entre número de ganglios de sospecha preQN y la respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.35.- Relación entre localización de ganglios de sospecha preQN y la respuesta ganglionar postQN, agrupados por niveles de Berg.

Tabla 4.36.- Relación entre invasión linfovascular preQN y respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.37.- Relación entre tipo histológico preQN y respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.38.- Relación entre tipo molecular preQN y respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.39.- Relación entre grado histológico preQN y respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.40.- Relación entre número de focos tumorales preQN y respuesta ganglionar postQN

Tabla 4.41.- Relación entre tamaño tumoral inicial, final y porcentaje de cambio respecto de la respuesta ganglionar

Tabla 4.42.- Porcentaje de reducción de tamaño tumoral postquimioterapia.-

Tabla 4.43.- Capacidad de predicción de respuesta patológica ganglionar tras QN de la ecografía ganglionar postQN, Considerando los casos de BSGC preQN negativos como cN0

Tabla 4.44.- Relación entre ypN0 y ecografía ganglionar postQN en pacientes ycN+.-

Tabla 4.45.- Análisis del total de 135 pacientes considerando variables pre y postQN

Tabla 4.46.- Análisis multivariante considerando variables preQN y postQN, excluyendo pacientes ycN0 preQN (n=113)

Tabla 4.47.- Análisis multivariante del total de 135 pacientes de las variables prequimioterapia (excluyendo ecografía postQN y tamaño postQN).-

Tabla 4.48.- Análisis multivariante de las variables preQN (sin eco ni tamaño post) excluyendo las pacientes ycN0.

Tabla 4.49.- Comparativa uni/multivariante, de la población n=135 y de la población n= 113 (excluyendo ycN0), de las variables ecográficas.

