

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE MEDICINA**



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Tesis Doctoral

**VALORACIÓN DE LA ECOGRAFÍA Y
BIOPSIA GANGLIONAR AXILAR EN LA
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA**

Directoras:

Prof. Dra. María Martínez Paredes

Dra. Marina Álvarez Benito

María José García Ortega

Córdoba, 2011

TITULO: *Valoración de la ecografía y biopsia ganglionar axilar en la estadificación del cáncer de mama*

AUTOR: *María José García Ortega*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2011
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

ISBN-13: 978-84-694-1655-6



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA**

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE
CÓRDOBA

MARÍA MARTÍNEZ PAREDES, PROFESORA TITULAR DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA, ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA.

INFORMA:

Que Dña. María José García Ortega, ha desarrollado bajo su dirección, el trabajo titulado: “ Valoración de la Ecografía y Biopsia Ganglionar Axilar en la estadificación del cáncer de mama”.

Dicho trabajo ha sido concluido con el mejor aprovechamiento, por lo que examinado y revisado, da su conformidad para su presentación y para que sea defendido y juzgado como TESIS para la obtención del Grado de Doctor.

Y para que conste y surta efectos, firma el presente informe en Córdoba, a nueve de diciembre de 2010.

Prof^a. Dra. María Martínez Paredes



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA**

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE
CÓRDOBA

MARINA ÁLVAREZ BENITO, PROFESORA ASOCIADA DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA, ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA.

INFORMA:

Que Dña. María José García Ortega, ha desarrollado bajo su dirección, el trabajo titulado: “ Valoración de la Ecografía y Biopsia Ganglionar Axilar en la estadificación del cáncer de mama”.

Dicho trabajo ha sido concluido con el mejor aprovechamiento, por lo que examinado y revisado, da su conformidad para su presentación y para que sea defendido y juzgado como TESIS para la obtención del Grado de Doctor.

Y para que conste y surta efectos, firma el presente informe en Córdoba, a nueve de diciembre de 2010.

Prof^a. Dra. Marina Álvarez Benito

AGRADECIMIENTOS

A la **Prof. Dra. María Martínez Paredes**, Titular de Radiología y Medicina Física del Departamento de Ciencias Sociosanitarias y Radiología y Medicina Física de la Universidad de Córdoba, por aceptar la dirección de este trabajo, y por su gran apoyo y orientación en la realización de esta tesis.

A la **Dra. Marina Álvarez Benito**, Profesora Asociada del Departamento de Ciencias Sociosanitarias y Radiología y Medicina Física de la Universidad de Córdoba, Jefa del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, por aceptar la dirección de esta tesis, por su dedicación y seguimiento en la elaboración de este trabajo a pesar de sus innumerables obligaciones, y por su amable insistencia en hacernos participar en labores de investigación.

A mis compañeros de la Unidad de Mama, especialmente a la **Dra. María Cara**, **Dra. Ana Luz Santos** y **Dr. José Luis Raya**, por la colaboración prestada en la realización de los procedimientos diagnósticos de las pacientes del estudio, y por el apoyo y comprensión constante durante la realización de este trabajo.

A todo el equipo multidisciplinar de la Unidad de Mama del Hospital Reina Sofía de Córdoba, especialmente a los doctores **Dr. Guillermo Bascuñana** y **Dra. Pilar Rioja**, facultativos del Servicio de Cirugía y a la **Dra. Inmaculada García**, facultativa del Servicio de Ginecología y Obstetricia, que han realizado la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos necesarios para el desarrollo de este trabajo, al **Dr. Pablo Contreras** y la **Dra. Ana Benítez**, facultativos del Servicio de Medicina Nuclear, por su colaboración en los procedimientos necesarios para la realización de este estudio, al **Dr. Juan de la Haba**, facultativo del Servicio de Oncología Médica, por la transmisión de sus conocimientos para este trabajo, al **Dr. Alberto Redondo**, facultativo del Servicio de Cirugía Plástica, por su dedicación y tiempo prestados, a la **Dra. Elena Fuentes**, facultativa del Servicio de Anatomía Patológica, por su colaboración y disponibilidad plena, y a la **Dra. Luz Tudela**, facultativa del Servicio de Radioterapia, por su ayuda en la realización de esta tesis.

A la **Dra. Rafaela Muñoz** y **Dra. Sonia García**, por su apoyo, motivación y aliento en la realización de esta tesis.

A los técnicos y enfermeras de la Unidad de Mama, por facilitar la realización de procedimientos necesarios para este trabajo y por aceptar el trabajo extra siempre con agrado.

A mi marido, Rafael

A mis hijos, Álvaro y Jesús Rafael

A mis padres y hermanos.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. CÁNCER DE MAMA	5
1.1. Definición	5
1.2. Incidencia	5
1.3. Factores de riesgo	7
1.3.1. Factores con ligero aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama.....	8
1.3.1.1. Menarquia temprana, menopausia tardía y nuliparidad.....	8
1.3.1.2. Terapia Hormonal Sustitutiva (THS).....	9
1.3.1.3. Obesidad.....	9
1.3.1.5. Enfermedad proliferativa benigna de la mama.....	9
1.3.2. Factores con moderado aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama.....	10
1.3.2.1. Familiares de primer grado con cáncer de mama.....	10
1.3.2.2. Exposición a la radiación.....	11
1.3.2.3. Antecedentes personales de cáncer de mama.....	11
1.3.2.4. Densidad de la mama.....	11
1.3.3. Factores con elevado aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.....	12
1.3.3.1. Mutaciones genéticas.....	12
1.3.3.2. Otros síndromes que asocian un aumento del riesgo genético de desarrollar cáncer de mama.....	12
1.3.3.3. Lesiones histopatológicas con elevado aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.....	14
1.4. Tipos histológicos	15
1.4.1. Lesiones in situ.....	16
1.4.1.1. Carcinoma Lobulillar in situ.....	16
1.4.1.2. Carcinoma Ductal in situ.....	16
1.4.2. Carcinoma Invasivo de la Mama.....	20
1.4.2.1. Carcinoma Lobulillar Infiltrante.....	20
1.4.2.2. Carcinoma Ductal Infiltrante.....	21
1.4.3. Otros tumores malignos en la mama.....	24
1.4.3.1. Tumor mixto fibroepitelial: Tumor Phyllodes.....	24
1.4.3.2. Tumores hematológicos: Linfoma primario de mama.....	24
1.4.3.3. Sarcoma de mama.....	25
1.4.3.4. Metástasis en la mama.....	25
1.5. Factores pronóstico	25
1.5.1. Factores de pronóstico anatomopatológicos.....	26
1.5.1.1. El tamaño tumoral.....	26
1.5.1.2. Márgenes de resección.....	27
1.5.1.3. La diferenciación tumoral.....	27
1.5.1.4. Afectación ganglionar.....	29
1.5.1.5. Invasión linfovascular peritumoral.....	29

1.5.2. Factores predictivos de respuesta terapéutica.....	29
1.5.2.1. Receptores hormonales.....	29
1.5.2.2. Her-2/neu.....	30
2.- DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	31
2.1. Mamografía.....	31
2.1.1. Mamografía digital.....	35
2.1.1.1. Aplicaciones de la mamografía digital.....	35
2.2. Ecografía.....	36
2.3. Tomografía Computarizada.....	39
2.4. Resonancia Magnética.....	40
2.4.1. Estadificación locorregional en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.....	41
2.4.2. Estudio de pacientes con metástasis axilares y carcinoma oculto de mama.....	43
2.4.3. Estudio de pacientes con prótesis mamarias.....	43
2.4.4. Diferenciación entre fibrosis y recidiva en pacientes intervenidas quirúrgicamente con cirugía conservadora.....	44
2.4.5. Márgenes positivos tras la cirugía conservadora.....	44
2.4.6. Screening en pacientes con riesgo genético para desarrollar cáncer de mama (portadoras de BRCA 1 y BRCA 2).....	45
2.4.7. Monitorización de tratamientos neoadyuvantes.....	46
2.4.8. Otras aportaciones de la Resonancia Magnética.....	46
2.4.8.1. Resonancia Magnética con contrastes de tipo superparamagnéticos.....	46
2.4.8.2. Espectroscopia por Resonancia Magnética.....	47
2.4.8.3. Difusión por Resonancia Magnética.....	47
2.4.8.4. Otras modalidades.....	48
2.5. Medicina Nuclear: PET/TC.....	48
2.6. Procedimientos diagnósticos intervencionistas.....	50
2.6.1. Biopsia percutánea mamaria.....	50
2.6.1.1. Punción Aspiración con Aguja Fina.....	51
2.6.1.2. Biopsia percutánea de corte automático.....	51
2.6.1.3. Biopsia percutánea asistida por vacío.....	52
3.- PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	54
3.1. Prevención primaria.....	54
3.1.1. Mastectomía profiláctica y ooforectomía bilateral profiláctica.....	55
3.1.2. Tratamiento con Tamoxifeno.....	56
3.2. Prevención secundaria.....	57
3.2.1. Programas de detección precoz.....	58
4.- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	59
4.1. Clasificación TNM.....	59
4.1.1. Clasificación Clínica TNM.....	60
4.1.2. Clasificación Anatomopatológica pTNM.....	62

4.2. Estadificación pretratamiento	65
4.2.1. <i>Valoración del tamaño tumoral, tumor múltiple y bilateralidad</i>	66
4.2.1.1. <i>Exploración física</i>	66
4.2.1.2. <i>Mamografía / Ecografía</i>	66
4.2.1.3. <i>Resonancia Magnética</i>	67
4.2.2. <i>Valoración de la afectación ganglionar</i>	67
4.2.2.1. <i>Exploración física</i>	67
4.2.2.2. <i>Mamografía</i>	68
4.2.2.3. <i>Tomografía Computarizada</i>	68
4.2.2.4. <i>Ecografía axilar</i>	68
4.2.2.5. <i>El estudio citológico</i>	70
4.2.2.6. <i>Biopsia percutánea ganglionar axilar</i>	71
4.2.2.7. <i>Resonancia Magnética</i>	73
4.2.2.8. <i>Medicina Nuclear</i>	74
4.2.3. <i>Valoración de las metástasis a distancia</i>	75
5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	76
5.1. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	76
5.1.1. <i>Cirugía conservadora</i>	77
5.1.1.1. <i>Colocación de sistemas aguja-arpon</i>	79
5.1.2. <i>Mastectomía simple/radical</i>	79
5.1.3. <i>Manejo quirúrgico de la axila: BSGC / LA</i>	80
5.1.3.1. <i>Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)</i>	81
5.1.3.2. <i>Inyección de radiotrazadores</i>	86
5.1.3.3. <i>Linfadenectomía axilar</i>	86
5.1.4. <i>Reconstrucción mamaria</i>	87
5.1.4.1. <i>Técnicas de cirugía oncoplástica</i>	87
5.1.4.2. <i>Reconstrucción mamaria tras tratamiento quirúrgico</i>	88
5.2. Tratamiento sistémico	88
5.2.1. <i>Quimioterapia</i>	89
5.2.1.1. <i>Terapia sistémica adyuvante</i>	90
5.2.1.2. <i>Terapia neoadyuvante</i>	92
5.2.1.3. <i>Colocación de marcadores pretratamiento neoadyuvante</i>	94
5.2.2. <i>Hormonoterapia</i>	94
5.2.3. <i>Tratamientos biológicos</i>	95
5.3. Tratamiento radioterápico	96
5.3.1. <i>Modalidades de tratamiento con radioterapia</i>	97
5.3.1.1. <i>Radioterapia en el tratamiento conservador</i>	97
5.3.1.2. <i>Radioterapia radical: pared costal y cadenas ganglionares</i>	99
5.3.1.3. <i>Radioterapia en la recidiva y en las metástasis. Radioterapia paliativa</i>	101
5.3.2. <i>Nuevas tendencias: Irradiación parcial de la mama</i>	102

5.4. Perspectivas terapéuticas futuras	103
5.4.1. Ablación por Radiofrecuencia.....	103
5.4.2. Crioablación.....	104
5.4.3. High intensity focused ultrasound.....	105
5.4.4. Ablación por Microondas.....	106
6.- SEGUIMIENTO DE PACIENTES INTERVENIDAS DE CÁNCER DE MAMA	107
6.1. Control de la enfermedad locorregional	107
6.2. Control de la enfermedad a distancia	108
7.- SITUACIONES ESPECIALES	109
7.1. Cáncer de mama en el varón	109
7.2. Cáncer de mama en el embarazo	110
7.3. Cáncer de mama genético	111
7.3.1. Prevención primaria en pacientes con factores de riesgo genético.....	111
7.3.1.1. Cirugía profiláctica.....	111
7.3.1.2. Quimioprofilaxis.....	112
7.3.2. Prevención secundaria en pacientes con factores de riesgo genético.....	113
7.4. Cáncer de mama oculto	113
7.5. Carcinoma de mama localmente avanzado	114
7.5.1. El carcinoma inflamatorio.....	114
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	115
1.- HIPÓTESIS	117
2.- OBJETIVOS	119
2.1. Objetivos concretos	119
III. MATERIAL Y MÉTODOS	121
1.- POBLACIÓN DE PACIENTES	123
2.- DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO	123
2.1. Diagnóstico del paciente	123
2.1.1. Mamografía.....	124
2.1.2. Ecografía mamaria.....	125
2.1.3. Biopsia percutánea del tumor mamario.....	125
2.1.3.1. Biopsia percutánea guiada por ecografía.....	126
2.1.3.2. Biopsia percutánea guiada por estereotaxia.....	126
2.1.3.3. Estudio histológico del tumor mamario.....	128
2.2. Estadificación pretratamiento	130
2.2.1. Estudio de extensión locorregional.....	130
2.2.1.1. Valoración ganglionar regional.....	130
2.2.1.2. Biopsia percutánea de los ganglios axilares.....	132
2.2.1.3. Estudio histológico de los ganglios axilares.....	133
2.2.1.4. Resonancia Magnética bilateral.....	133

2.2.1.5. Reevaluación y biopsia por Resonancia.....	134
2.2.2. Informe radiológico.....	136
2.2.3. Estudio de extensión a distancia.....	136
3. VALORACIÓN CLÍNICA.....	137
3.1. Valoración en consulta de cirugía.....	137
4. VALORACIÓN EN EL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE MAMA.....	137
5. VALORACIÓN PRETRATAMIENTO.....	141
5.1. Valoración en consulta de mama.....	141
5.2. Valoración en consulta de preanestesia.....	141
6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE.....	141
6.1. Tratamiento quirúrgico de la mama.....	141
6.1.1. Cirugía conservadora.....	141
6.1.1.1. Marcaje con sistema arpón-aguja.....	143
6.1.1.2. Marcaje de piezas quirúrgicas.....	144
6.1.1.3. Estudio radiológico de la pieza quirúrgica.....	144
6.1.2. Mastectomía.....	144
6.1.2.1. Mastectomía radical modificada, tipo Madden.....	144
6.1.2.2. Mastectomía simple.....	145
6.1.2.3. Mastectomía preservadora de piel.....	145
6.1.3. Reconstrucción de la mama.....	145
6.1.3.1. Reconstrucción mamaria inmediata.....	145
6.2. Manejo de la axila.....	146
6.2.1. Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.....	146
6.2.2. Linfadenectomía axilar.....	147
7. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.....	148
7.1. Descripción anatomopatológica del tumor mamario.....	148
7.1.1. Descripción macroscópica del tumor mamario.....	148
7.1.2. Descripción microscópica del tumor mamario.....	149
7.1.2.1. Descripción microscópica en el carcinoma infiltrante.....	149
7.1.2.2. Descripción microscópica en el carcinoma in situ.....	150
7.2. Estudio anatomopatológico de la cirugía axilar.....	150
7.2.1. Estudio anatomopatológico del Ganglio Centinela.....	150
7.2.1.1. Estudio intraoperatorio del Ganglio Centinela.....	150
7.2.1.2. Estudio diferido del Ganglio Centinela.....	151
7.2.2. Estudio anatomopatológico de piezas de linfadenectomía axilar.....	151
8. TRATAMIENTO SISTÉMICO.....	152
8.1 Tratamiento Sistémico Adyuvante.....	152
8.1.1. Tratamiento Hormonal.....	153
8.1.2. Tratamiento de Quimioterapia.....	153
8.1.3. Tratamientos Biológicos.....	153

8.2. Tratamiento Sistémico Neoadyuvante	154
8.2.1. <i>Marcaje pretratamiento</i>	154
8.2.2. <i>Tratamiento administrado</i>	155
8.2.3. <i>Monitorización del tratamiento neoadyuvante</i>	155
8.2.3.1. <i>Valoración clínica</i>	156
8.2.3.2. <i>Valoración radiológica</i>	156
8.2.3.3. <i>Reestadificación postratamiento clínico-radiológica</i>	156
8.2.4. <i>Valoración en el Comité Multidisciplinar de Mama</i>	156
8.2.5. <i>Valoración patológica</i>	157
9. TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA	157
9.1. Radioterapia en el tratamiento conservador	158
9.1.1. <i>Irradiación de cadenas ganglionares</i>	158
9.2. Radioterapia radical: pared costal y cadenas ganglionares	158
9.2.1. <i>Radioterapia de la pared torácica</i>	158
9.2.2. <i>Irradiación de las cadenas ganglionares</i>	159
9.2.2.1. <i>Apex axilar y fosa supraclavicular</i>	159
9.2.2.2. <i>Axila completa y/o fosa supraclavicular</i>	159
9.2.2.3. <i>Cadena mamaria interna</i>	159
10. RECONSTRUCCIÓN MAMARIA DIFERIDA	160
11. SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE	162
11.1. Seguimiento de la paciente intervenida de cáncer de mama	162
11.2. Seguimiento de la paciente con enfermedad metastásica	163
12. ESTUDIO ESTADISTICO	164
12.1. Análisis descriptivo de variables	164
12.2. Análisis de pruebas diagnósticas	168
IV. RESULTADOS	175
1. POBLACIÓN DE PACIENTES	177
1.1. Pacientes del estudio	177
1.2. Edad y sexo al diagnóstico	179
1.3. Antecedentes personales	179
1.4. Antecedentes familiares	180
1.5. Presentación clínica	180
2. DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE	182
2.1. Hallazgos mamográficos	182
2.2. Hallazgos ecográficos	183
2.3. Lateralidad y localización del tumor	185
2.4. Biopsia percutánea del tumor mamario	186
2.5. Estudio histológico del tumor mamario	187
3. ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO DE LOS PACIENTES	188

3.1. Ecografía axilar	188
3.2. Biopsia percutánea de los ganglios axilares	188
3.2.1. <i>Estudio histológico de las biopsias percutáneas axilares</i>	193
3.2.4. <i>Complicaciones de la biopsia percutánea axilar</i>	194
3.3. Resonancia Magnética	194
3.3.1. <i>Reevaluación de focos adicionales</i>	195
4. VALORACIÓN EN EL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE MAMA	197
5. TRATAMIENTO DEL PACIENTE	198
5.1. Tratamiento quirúrgico de la mama	198
5.2. Reconstrucción inmediata	198
5.3. Manejo quirúrgico de la axila	198
5.3.1. <i>Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela intraoperatoria</i>	198
5.3.2. <i>Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela diferida</i>	199
5.3.3. <i>Linfadenectomía axilar</i>	199
5.4. Tratamiento sistémico adyuvante	203
5.5. Tratamiento sistémico neoadyuvante	203
6. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	204
7. ANÁLISIS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	209
7.1. Índices diagnósticos de la ecografía axilar	209
7.2. Valores predictivos de las características morfológicas ecográficas de los ganglios axilares	209
7.3. Índices diagnósticos de la biopsia percutánea axilar	210
7.4. Índices diagnósticos de ambas pruebas conjuntas (ecografía y biopsia axilar) y su comparación	211
7.5. Tamaño de las metástasis axilares	213
7.6. Resultados obtenidos en los diferentes periodos del estudio	214
8. IMPACTO EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL RESULTADO DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA AXILAR	214
V. DISCUSIÓN	219
1. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO	223
2. ANALISIS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	230
3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LOS GANGLIOS AXILARES	233
4. COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA	235
5. IMPACTO DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA AXILAR EN EL MANEJO DE PACIENTES	235
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	238
VI. CONCLUSIONES	241
VII. BIBLIOGRAFÍA	245
VIII. ANEXOS	261

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Riesgo Relativo de los factores de riesgo del cáncer de mama.....	8
Tabla 2. Riesgo Relativo para cáncer de mama en patología benigna.....	9
Tabla 3. Tumores malignos de la mama: tumores epiteliales.....	16
Tabla 4. Índice pronóstico van Nuys (IPVN).....	18
Tabla 5. Factores pronóstico del cáncer de mama.....	26
Tabla 6. Tipo histológico y pronóstico del carcinoma infiltrante de mama.....	28
Tabla 7. Clasificación de los hallazgos mamográficos según BI-RADS.....	33
Tabla 8. Categorías BI-RADS, hallazgos y recomendaciones.....	34
Tabla 9. Clasificación BI-RADS de los hallazgos ecográficos.....	37
Tabla 10. Categorías BI-RADS de la ecografía y recomendación de manejo.....	38
Tabla 11. Léxico del ACR BI-RADS de los hallazgos en Resonancia Magnética.....	56
Tabla 13. Clasificación Clínica del tumor primario (T) del cáncer de mama (6º edición del American Joint Committee on Cancer- AJCC).....	60
Tabla 14. Clasificación Clínica de la extensión a ganglios linfáticos regionales (N) del cáncer de mama (6º edición del American Joint Committee on Cancer- AJCC).....	61
Tabla 15. Clasificación Clínica de la presencia de metástasis a distancia (M) del cáncer de mama (6º edición del American Joint Committee on Cancer- AJCC).....	61
Tabla 16. Clasificación patológica de la extensión a ganglios linfáticos regionales p(N).....	63
Tabla 17. Agrupación por estadios.....	64
Tabla 18. Estratificación del riesgo en el cáncer de mama en pacientes con ganglios negativos..	90
Tabla 19. Terapia adyuvante clasificada en función de los distintos factores de riesgo del paciente.....	91
Tabla 20. Valoración radiológica de la respuesta tumoral.....	93
Tabla 21. Valoración de la respuesta patológica a nivel local.....	93
Tabla 22. Valoración de la respuesta a nivel regional.....	94
Tabla 23. Ensayos aleatorizados de cirugía conservadora con o sin radioterapia.....	98
Tabla 24. Clasificación y categorías de las muestras histológicas de biopsia percutánea.....	129
Tabla 25. Seguimiento de la paciente intervenida de cáncer de mama.....	162
Tabla 26. Características del paciente.....	165
Tabla 27. Características de los métodos diagnósticos.....	166
Tabla 28. Características del diagnóstico histológico percutáneo del tumor y de los ganglios axilares.....	166
Tabla 29. Tratamiento de la mama y de la axila.....	167
Tabla 30. Estudio anatomopatológico postquirúrgico del tumor y de la axila.....	167
Tabla 31. Resultados de la ecografía axilar.....	168
Tabla 32. Resultados de la biopsia percutánea axilar.....	168
Tabla 33. Valores predictivos de las características morfológicas ecográficas de los ganglios axilares.....	170
Tabla 34. Resultados de ambas pruebas conjuntas (ecografía y biopsia percutánea axilar).....	171

Tabla 35. Diferencias entre ambas pruebas (ecografía y biopsia percutánea axilar).....	171
Tabla 36. Diferencias entre la biopsia percutánea axilar y ambas pruebas en conjunto.....	172
Tabla 37. Índices diagnósticos de la ecografía y biopsia axilar percutánea en los distintos periodos.....	173
Tabla 38. Biopsias percutáneas axilares realizadas durante el periodo del estudio.....	178
Tabla 39. Pacientes excluidos en la valoración de la precisión diagnóstica de la ecografía y biopsia percutánea axilar.....	178
Tabla 40. Antecedentes personales de cáncer de mama y tratamiento quirúrgico previo.....	180
Tabla 41. Antecedentes familiares de cáncer de mama.....	180
Tabla 42. Síntomas de presentación.....	181
Tabla 43. Hallazgos mamográficos.....	182
Tabla 44. Hallazgos ecográficos.....	183
Tabla 45. Distribución por cuadrantes de los tumores.....	185
Tabla 46. Focalidad del tumor.....	186
Tabla 47. Biopsia percutánea del tumor mamario.....	186
Tabla 48. Resultado anatomopatológico de las biopsias percutáneas mamarias.....	187
Tabla 49. Hallazgos ecográficos de los ganglios axilares.....	188
Tabla 50. Correlación entre los resultados de la biopsia axilar en los distintos hallazgos ecográficos de los ganglios axilares y su estudio histológico.....	190
Tabla 51. Número de ganglios axilares biopsiados y resultado histológico.....	192
Tabla 52. Resultado anatomopatológico de las biopsias percutáneas axilares (N=253 biopsias axilares).....	194
Tabla 53. Hallazgos en la Resonancia Magnética bilateral de mamas.....	195
Tabla 54. Reevaluación de focos adicionales y resultado histológico.....	195
Tabla 55. Manejo del paciente.....	197
Tabla 56. Tratamiento quirúrgico realizado en los 587 pacientes.....	198
Tabla 57. Resultado de la Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela intraoperatoria.....	199
Tabla 58. Correlación del resultado de la BSGC intraoperatoria con el resultado de la BSGC diferida.....	200
Tabla 59. Tamaño de las metástasis de la linfadenectomía axilar.....	201
Tabla 60. Tratamiento sistémico adyuvante administrado.....	203
Tabla 61. Respuesta radiológica y tratamiento quirúrgico realizado.....	204
Tabla 62. Tipo histológico de los tumores del estudio.....	204
Tabla 63. Grado histológico de los tumores del estudio.....	206
Tabla 64. Tamaño pT de los tumores del estudio.....	206
Tabla 65. Valoración pN de los pacientes del estudio.....	207
Tabla 66. Estadio de los pacientes del estudio.....	207
Tabla 67. Resultados de la ecografía axilar.....	209
Tabla 68. Características morfológicas ecográficas de los ganglios axilares.....	210
Tabla 69. Resultados de la biopsia percutánea axilar.....	211

Tabla 70. Resultados de ambas pruebas conjuntas (ecografía y biopsia percutánea axilar).....	211
Tabla 71. Correlación ecografía / biopsia percutánea y resultado histológico definitivo.....	212
Tabla 72. Diferencias entre ambas pruebas (ecografía y biopsia percutánea axilar).....	212
Tabla 73. Diferencias entre la biopsia axilar y ambas pruebas en conjunto.....	213
Tabla 74. Tamaño de las metástasis axilares en pacientes con biopsia axilar.....	213
Tabla 75. Índices diagnósticos de la ecografía y biopsia axilar percutánea en los distintos periodos.....	214
Tabla 76. Respuesta patológica del tumor y de la axila en pacientes con biopsia axilar positiva..	216
Tabla 77. Tamaño de los tumores incluidos en el estudio, y resultados de la biopsia percutánea axilar en función del mismo.....	218

ÍNDICE DE ESQUEMAS Y GRÁFICOS.

Diagrama 1. Clasificación patológica de van Nuys para el CDIS.....	18
Diagrama 2. Decisión del tratamiento de la paciente.....	139
Diagrama 3. Pacientes del estudio.....	177
Diagrama 4. Manejo de los pacientes.....	215
Gráfico 1. Edad de los pacientes.....	179
Gráfico 2. Síntomas de presentación.....	181
Gráfico 3. Hallazgos en la mamografía.....	182
Gráfico 4. Hallazgos ecográficos.....	183
Gráfico 5. Esquema de los ganglios metastásicos de la linfadenectomía axila.....	201

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Características morfológicas de ganglios axilares.....	131
Figura 2. Biopsia ganglionar axilar.....	132
Figura 3. Caso clínico nº1.....	184
Figura 4. Caso clínico nº2.....	184
Figura 5. Caso clínico nº3.....	187
Figura 6. Caso clínico nº4.....	189
Figura 7. Caso clínico nº5.....	191
Figura 8. Caso clínico nº6.....	193
Figura 9. Caso clínico nº7.....	196
Figura 10. Caso clínico nº8.....	202
Figura 11. Caso clínico nº9.....	205
Figura 12. Caso clínico nº10.....	208
Figura 13. Caso clínico nº11.....	217

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

ACR: Colegio Americano de Radiología.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

BAG: Biopsia percutánea de corte automático.

BAV: Biopsia percutánea asistida por vacío.

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System.

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela.

CAD: Computed assisted detection.

CAF: Ciclofosfamida /Doxorubicin /Fluorouracil.

CDIS: Carcinoma ductal in situ.

CDA: Coeficiente de difusión aparente.

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ.

CMF: Ciclofosfamida /Methotrexate /Fluorouracil.

CMI: Cadena mamaria interna.

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.

18-F-FDG: Fluor-18-fluorodeoxiglucosa

FISH: Técnicas de hibridación in situ con fluoresceína.

GC: Ganglio centinela.

IH: Inmunohistoquímica.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPVN: Índice pronóstico de van Nuys.

LA: Linfadenectomía axilar.

MALT: Mucosa asociada al tejido linfoide.

NCCBSP: National Coordinating Committee for Breast Cancer Pathology.

NSABP P-1: National Surgical Adjuvant Breast Project.

NST: Tipo no específico.

PAAF: Punción aspiración con aguja fina.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

RM: Resonancia Magnética.

ROLL: Radioguided occult lesion.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNOLL: Sentinel node occult localization lesion

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

TC: Tomografía Computerizada.

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud, siendo el tumor más frecuente en la mujer y la segunda causa de muerte por neoplasia en el sexo femenino, después del cáncer de pulmón [1].

Actualmente los esfuerzos para disminuir la mortalidad y morbilidad que conlleva esta enfermedad se centran en el diagnóstico precoz y en ofrecer el mejor tratamiento posible a las pacientes diagnosticadas.

Tradicionalmente el tratamiento del cáncer de mama ha consistido en una cirugía radical de la mama con mastectomía y linfadenectomía axilar [2]. Hoy día, las campañas de detección precoz y los avances diagnósticos, han permitido diagnosticar el cáncer de mama en estadios iniciales, impulsando el desarrollo de tratamientos menos agresivos [3, 4]. De ahí el cambio de actitud en su tratamiento quirúrgico, sustituyendo la mastectomía por la cirugía conservadora, y la linfadenectomía axilar (LA) por la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) [3, 5].

Actualmente existen múltiples alternativas terapéuticas para la paciente diagnosticada de cáncer de mama, no sólo la cirugía mínimamente invasiva, sino también la posibilidad de reconstrucción mamaria, administración de tratamiento neoadyuvante, tratamiento hormonal, o realización de técnicas quirúrgicas oncoplásticas.

El estado ganglionar axilar en el cáncer de mama no solo determina el pronóstico de la paciente, sino que influirá en el tratamiento posterior [6]. Si bien la biopsia selectiva del ganglio centinela ha disminuido de forma importante la morbilidad asociada al tratamiento del cáncer de mama, es una técnica que necesita la participación y coordinación de múltiples profesionales, consumiendo recursos y tiempo de quirófano.

Por este motivo, deben seleccionarse de forma adecuada a las pacientes candidatas, evitándola en aquellas con alta sospecha o confirmación preoperatoria de afectación ganglionar axilar [7, 8].

La exploración física de la axila ha sido hasta hace poco tiempo la única prueba que nos permitía sospechar la afectación metastásica axilar preoperatoriamente. La ecografía dirigida sobre la axila ha mejorado la caracterización preoperatoria ganglionar axilar [9]. El estudio citohistológico, mediante punción con aguja fina o biopsia percutánea ecodirigida, de los ganglios ecográficamente sospechosos, confirmará la afectación ganglionar de forma más precisa [9, 10].

En el presente trabajo se valorará la utilidad de la ecografía y biopsia percutánea ganglionar axilar en el manejo de pacientes con cáncer de mama.

1. CÁNCER DE MAMA.

1.1. Definición.

Es la transformación maligna de las células epiteliales de los conductos mamarios (en el 90% de los casos) o de las células del lobulillo, que conlleva una evolución gradual desde la hiperplasia celular, la hiperplasia atípica hasta el carcinoma in situ, el cual se encuentra confinado a la luz de los ductos y acinos, sin invadir los tejidos.

Cuando la lesión proliferativa rompe la membrana basal, se extiende por el estroma periductal y por las estructuras linfáticas y vasculares, se denomina carcinoma infiltrante o invasivo. Posteriormente se disemina a los ganglios linfáticos axilares y a otros territorios, así como a órganos a distancia.

1.2. Incidencia.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer y la 2ª causa de muerte por cáncer (después del cáncer de pulmón) en este sexo [1]. El cáncer de mama continúa siendo un importante problema de salud en nuestro medio, tanto por la alta incidencia como por la mortalidad que ocasiona. En la mayoría de los casos, no se puede identificar un único factor causante, y es probable que su origen sea multifactorial.

La mujer tiene un riesgo basal de 1/8 de ser diagnosticada de cáncer de mama durante su vida [11]. Este riesgo aumenta ante la existencia de determinados factores hereditarios, lesiones mamarias de alto riesgo, exposición a radiaciones ionizantes, factores hormonales y dietéticos entre otros.

Anualmente en nuestro país se diagnostican unos 16.000 casos al año y producen la muerte de casi 6.000 mujeres. La incidencia del cáncer de mama

aumenta con el nivel económico. Más de la mitad de los casos se diagnostican en los países desarrollados. En Europa se diagnostican 70.000 casos nuevos al año y en Norteamérica 230.000 casos nuevos al año.

Entre los países de Europa, España presenta una de las tasas de incidencia más bajas, con una tasa de 51 casos /100.000 mujeres /año [1]. En la comunidad europea la tasa de incidencia es de 109 casos /100.000 mujeres /año, con una mortalidad de 38 /100.000 mujeres /año.

En España, las comunidades autónomas que presentan mayor mortalidad por cáncer de mama son Baleares, Cataluña, Aragón y Valencia, con tasas que oscilan entre 28 /100.000 mujeres /año en Lérida, y 34 /100.000 mujeres /año en Teruel. Las de menor mortalidad por cáncer de mama son Castilla y León, Castilla La Mancha y Galicia, con tasas que oscilan entre 17 /100.000 mujeres /año en Lugo y Albacete, y 21 /100.000 mujeres /año en Salamanca, según datos de Instituto Nacional de Estadística (INE) [12].

Respecto a la Comunidad Autónoma de Andalucía, provincias como Sevilla y Cádiz son las que presentan mayores tasas de mortalidad, con tasas de 30 /100.000 mujeres /año, y provincias como Jaén la de menor tasa de mortalidad con 20 /100.000 mujeres /año. Córdoba presenta una tasa de mortalidad de 22 /100.000 mujeres /año, muy parecida a la de Granada, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) [12].

El cáncer de mama afecta frecuentemente a mujeres mayores de 40 años, aunque también se detecta en las mujeres jóvenes, especialmente aquellas con predisposición genética [13, 14].

Si bien durante la década de los años 80 y años 90 se experimentó un aumento de la incidencia del cáncer de mama, ha sido a partir del año 2000 cuando se ha producido un giro en la incidencia, disminuyendo en mujeres mayores de 45 años, tanto en países como EEUU, Canadá, Alemania,

Noruega, Francia, y también en España, debido fundamentalmente a la saturación de los programas de screening [1, 15].

Además, la mortalidad por esta enfermedad ha disminuido, y por lo tanto ha aumentado la supervivencia de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama (la supervivencia se sitúa por encima del 75% a los 5 años del diagnóstico). Esto probablemente esté en relación con el estadio más precoz en el que actualmente se diagnostica la enfermedad, y con la mejora en los tratamientos aplicados.

1.3. Factores de riesgo.

La mayoría de los cánceres de mama son esporádicos, es decir ocurren en mujeres sin ningún factor de riesgo conocido. Un pequeño porcentaje (20% de los cánceres de mama) son de origen familiar, y de éstos un porcentaje de ellos (5-10%) son cánceres de origen genético [16].

Se han identificado múltiples factores de riesgo asociados al aumento del desarrollo de cáncer de mama. La edad y el sexo femenino son los factores más conocidos en el cáncer de mama.

Se han descrito otros que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, entre ellos, factores intrínsecos y factores extrínsecos [16].

Los factores intrínsecos incluyen: factores hormonales endógenos, predisposición familiar y genética, así como determinadas lesiones benignas de la mama confirmadas patológicamente que aumentan el riesgo. Los factores extrínsecos incluyen: factores hormonales exógenos, factores de localización geográfica, la exposición ambiental y la dieta.

El Riesgo Relativo de los distintos factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama se encuentra reflejado en la tabla 1 [17]. Un Riesgo Relativo mayor a 4 corresponde a un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los

factores con Riesgo Relativo entre 2 y 4, y menor a 2, conllevan un riesgo de desarrollar cáncer de mama moderado y leve, respectivamente.

Tabla 1. Riesgo Relativo de los factores de riesgo del cáncer de mama.

RIESGO RELATIVO < 2	RIESGO RELATIVO 2 – 4	RIESGO RELATIVO > 4
Menarquia temprana	Un familiar 1º grado con cáncer de mama	Dos familiares 1º grado con cáncer de mama
Menopausia tardía	Exposición a la radiación	Mutaciones genéticas
Nuliparidad	Cáncer de Mama previo	Neoplasia Lobulillar
Edad >35 de 1º embarazo a término	Mama densa	Cáncer Ductal in situ
Tratamiento Hormonal Sustitutivo		Hiperplasia atípica
Obesidad		Hiperplasia de células columnares
Alcohol		
Enfermedad Proliferativa de la mama		

1.3.1. Factores con ligero aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

1.3.1.1. Menarquia temprana, menopausia tardía y nuliparidad.

Son factores relacionados con el nivel endógeno de exposición hormonal. Se ha observado que los estrógenos están implicados en el desarrollo del cáncer de mama, así la menarquia temprana, la menopausia tardía, la nuliparidad y la edad tardía del primer embarazo a término aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama al estar más tiempo expuestas a la acción de los estrógenos libres [18].

El riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad, y es mayor en mujeres postmenopáusicas que en premenopáusicas.

1.3.1.2. Terapia Hormonal Sustitutiva (THS).

Ensayos clínicos randomizados publicados en el año 2002 e incluyendo a más de 16.000 mujeres sanas, y después de un seguimiento de más de 5 años, demostraron que el riesgo de cáncer de mama invasivo aumentaba en un 26% en las mujeres que tomaban tratamiento hormonal con estrógenos y progesterona, frente a las que tomaron placebo o sólo tratamiento con estrógenos [19-21].

1.3.1.3. Obesidad.

La obesidad postmenopáusica se ha demostrado que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama, debido posiblemente al aumento de la producción de estrógenos en la grasa del tejido adiposo [22].

La relación entre el peso y el aumento del riesgo no se ha observado en mujeres premenopáusicas [23].

1.3.1.4. Uso de alcohol.

Se ha demostrado que se asocia a un incremento del riesgo de cáncer de mama [24].

1.3.1.5. Enfermedad proliferativa benigna de la mama.

El Colegio Americano de Patólogos ha dividido la enfermedad benigna de la mama en tres categorías (tabla 2) según el riesgo asociado a cada una de ellas para padecer cáncer de mama [25].

Tabla 2. Riesgo Relativo para cáncer de mama en patología benigna.

NO AUMENTO DEL RIESGO	LIGERO AUMENTO DEL RIESGO (1.5 a 2 veces)	MODERADO AUMENTO DEL RIESGO (5 veces)
Adenosis, esclerosis	Hiperplasia moderada o florida, sólida o papilar	Hiperplasia atípica, ductal o lobular
Metaplasia apocrina	Papiloma	
Quistes (macroquistes o microquistes)		
Ectasia ductal		
Fibroadenoma		
Fibrosis		
Hiperplasia leve		
Mastitis (inflamación)		
Mastitis periductal		
Metaplasma escamosa		

1.3.2. Factores con moderado aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

1.3.2.1. Familiares de primer grado con cáncer de mama.

Si el inicio del cáncer de mama en el familiar es premenopáusico, se asocia a un aumento del riesgo 3 veces, mientras que si el diagnóstico del cáncer de mama del familiar es postmenopáusico, el aumento del riesgo es sólo de 1.5 [26].

Cuando el familiar de primer grado tiene cáncer de mama bilateral, existe un aumento del riesgo de hasta 5 veces. El riesgo relativo para una mujer con familiar de primer grado que ha desarrollado un cáncer de mama bilateral y premenopaúsico es de casi 9 veces.

1.3.2.2. Exposición a la radiación.

La exposición a las radiaciones ionizantes, secundaria a una explosión nuclear o a procedimientos médicos, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo varía según la edad a la que sufrió la exposición [27, 28].

1.3.2.3. Antecedentes personales de cáncer de mama.

Una historia personal de cáncer de mama es un factor de riesgo para el desarrollo de un 2º tumor primario de mama, y es mayor en la mujer con cáncer de mama hereditario.

El riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral en una mujer diagnosticada previamente de cáncer de mama varía entre un 6% a un 8% a los 10 años [29, 30]. La mujer con historia de cáncer de colon, cáncer de endometrio o cáncer de ovario también tiene aumentado el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

1.3.2.4. Densidad de la mama.

La apariencia mamográfica del tejido mamario varía dependiendo de la cantidad de tejido adiposo, conectivo y epitelial en la mama. La densidad de la mama parece asociarse inversamente a la edad y al peso corporal.

Una mujer con mamas densas, tiene aproximadamente de 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama [31]. Varios estudios demuestran que la mujer con mama densa e historia familiar de cáncer de mama con un

familiar de primer grado, comparada con la mujer que no tiene historia familiar, tiene un aumento del riesgo entre 2.8 a 5.5.

1.3.3. Factores con elevado aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

1.3.3.1. Mutaciones genéticas.

Estudios genéticos en familiares con varios miembros de la familia con cáncer de mama o con cáncer de ovario han descubierto dos genes susceptibles del desarrollo del cáncer: BRCA1 y BRCA2, de transmisión autosómica dominante [32, 33]. Dichos genes residen en el brazo largo del cromosoma 17 (17q) y del cromosoma 13 (13q) respectivamente.

Una mujer con mutaciones BRCA1 o BRCA2 tiene un riesgo acumulativo del 35 al 85% a la edad de 70 años de desarrollar un cáncer de mama. Las mutaciones BRCA1 y BRCA2 son raras en la población general. Alrededor de un 16% de mujeres con un diagnóstico de cáncer de mama e historia familiar de cáncer de mama, probablemente portará una mutación BRCA1 [34].

En mujeres con temprana edad del diagnóstico de cáncer de mama, esto es antes de los 32 años, la incidencia de mutación BRCA1 o BRCA2 es alrededor del 12%. La mutación BRCA1 se asocia con un incremento del riesgo de padecer cáncer de ovario. La mutación BRCA2 se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer de mama en el varón.

1.3.3.2. Otros síndromes que asocian un aumento del riesgo genético de desarrollar cáncer de mama [33, 35].

- Síndrome de Cowden.

Es un síndrome con herencia autosómica dominante, caracterizado por lesiones típicas de piel (triquilemomas) y lesiones mucocutáneas.

Tiene una alta incidencia de pólipos gastrointestinales y enfermedades del tiroides. Se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama entre el 25% y el 50%.

- Síndrome Peutz-Jeghers.

Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, el desarrollo de tumores intestinales y extraintestinales, como el cáncer de mama y el cáncer de ovario [36, 37].

- Síndrome de Li-Fraumeni.

Se caracteriza por la presencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, en combinación con otros tumores que debutan en la infancia y en adultos jóvenes, como los sarcomas, tumores cerebrales, linfoma, leucemia y cáncer de pulmón.

- Ataxia Telangiectasia.

Asocia inmunodeficiencia, degeneración cerebelosa, telangiectasia oculocutánea y aumento del riesgo de tumores sólidos como el cáncer de mama [38, 39].

- Cáncer de Colon Hereditario no asociado a pólipos.

Se caracteriza por el inicio temprano de cáncer colorrectal, así como otros cánceres ginecológicos (ovario, endometrio), tumores de intestino delgado y cáncer de mama [40, 41].

1.3.3.3. Lesiones histopatológicas con elevado aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

- Neoplasia lobulillar.

La neoplasia lobulillar se origina en el lobulillo terminal del ducto y puede extenderse por toda la mama. Se incluyen varias formas, la hiperplasia lobulillar atípica y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS), dependiendo de los cambios morfológicos celulares y de la cantidad de tejido afectado.

Habitualmente se encuentra de manera incidental, es clínicamente inaparente y se diagnostica frecuentemente al realizar una biopsia por otra sospecha. Hoy día, el CLIS se considera un factor de riesgo más que una lesión premaligna. Una mujer con neoplasia lobulillar in situ tiene un 30% de riesgo de desarrollar un cáncer de mama invasivo, y con más frecuencia de tipo ductal [42, 43].

- Carcinoma ductal in situ.

El carcinoma ductal in situ (CDIS) agrupa un grupo heterogéneo de lesiones premalignas que son normalmente asintomáticas y no palpables. El CDIS tradicionalmente se ha considerado un precursor de cáncer invasivo de mama, aunque no todos los CDIS progresarán clínicamente a cáncer invasivo. Pero con un diagnóstico de CDIS, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en la misma mama o en la contralateral aumenta de forma significativa [44, 45].

- Hiperplasia ductal atípica.

Es una proliferación benigna de las células ductales intraluminales cuyo patrón histológico de crecimiento es parecido a algunos de los aspectos histológicos de los carcinomas: áreas sólidas, cribiformes o formaciones micropapilares. Se asocia a un elevado riesgo de progresión a carcinoma de mama invasivo [25].

El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama para la hiperplasia ductal atípica es de 4.0 a 5.0. Si además de la hiperplasia atípica se añade historia familiar de 1º grado de cáncer mama, tiene un riesgo de un 20% a los 15 años, comparado con el riesgo del 8% en mujeres con hiperplasia atípica sin historia familiar de cáncer de mama [25, 44].

- Hiperplasia de células columnares.

La hiperplasia de células columnares constituye un grupo de alteraciones histológicas que afectan a la unidad ductolobulillar terminal, caracterizadas por la aparición de varias capas de estratificación celular. Cuando la hiperplasia de células columnares asocia atipia nuclear, constituye la atipia de epitelio plano.

Varios trabajos han puesto de manifiesto la frecuente asociación de lesiones de alto riesgo con la hiperplasia de células columnares, desde un 26% a un 60%, tales como la hiperplasia lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ y otras lesiones proliferativas. También puede observarse hasta en un 38% de las biopsias con diagnóstico de CDIS y en un 10% de los carcinomas infiltrantes [46-48]. Por ello el tratamiento de la atipia de epitelio plano es la biopsia quirúrgica.

1.4. Tipos histológicos.

Las características anatomopatológicas del cáncer de mama determinan junto a otros factores el tratamiento óptimo para las pacientes con cáncer de mama.

La clasificación histológica influye en el comportamiento biológico, el cual condiciona el pronóstico de las pacientes. Los tipos histológicos se dividen ampliamente en lesiones epiteliales y no epiteliales, y se subdividen en in situ e invasivos (tabla 3) [49].

Tabla 3. Tumores malignos de la mama: tumores epiteliales.

TUMORES MALIGNOS DE LA MAMA: TUMORES EPITELIALES	
LESIONES IN SITU	LESIONES INVASIVAS
Carcinoma Lobulillar in situ: CLIS	Carcinoma Lobulillar invasivo
Carcinoma Ductal in situ: CDIS. <ul style="list-style-type: none"> - Comedocarcinoma. - Micropapilar. - Cribiforme. - Sólido. - Papilar. 	Carcinoma Ductal invasivo: <ul style="list-style-type: none"> - No específico (NST) - Tipo específico: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tubular ○ Mucinoso ○ Medular ○ Cribiforme ○ Papilar

1.4.1. Lesiones in situ.

1.4.1.1. Carcinoma Lobulillar in situ.

Ya se ha comentado en el apartado de los factores de riesgo (apartado 1.3.3.3).

1.4.1.2. Carcinoma Ductal in situ.

Es una proliferación atípica de células de aspecto maligno confinadas a la unidad ducto-lobulillar, que rompiendo la estructura arquitectural de la misma, no ha sobrepasado la membrana basal. Es una enfermedad local de la mama, y típicamente no afecta a ganglios linfáticos ni produce afectación metastásica.

El carcinoma ductal in situ es una enfermedad con alta probabilidad de invasión y progresión dependiendo de varios factores como el grado histológico, la necrosis, el tamaño de la lesión, el estado de los márgenes y los marcadores tumorales. Aproximadamente del 30 al 50% de pacientes que

tienen carcinoma ductal in situ desarrollarán un carcinoma ductal invasivo en un periodo de 10 años [11].

Presenta una gran heterogeneidad arquitectural, predominando las formas mixtas. Los rasgos citonucleares y la necrosis son de considerable importancia en el CDIS. Todos los estudios demuestran mayor frecuencia de recidiva local, tras la extirpación tumoral, en los carcinomas con alto grado nuclear o con necrosis de tipo comedocarcinoma, hallazgos que reflejan su potencial biológico [50].

Hoy día, se utiliza la clasificación patológica de van Nuys, basada en los siguientes criterios biológicos:

- Gradiente nuclear.

El grado nuclear constituye un factor de predicción clave en el tratamiento conservador del CDIS. Existen varios esquemas de gradación, pero en la práctica todos ellos se basan en el modelo clásico de Scarf-Bloom -Richardson, que valora el grado de diferenciación ductal del tumor, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico.

Estratifica los tumores en tres grados (bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado).

- Necrosis

La presencia de necrosis de tipo comedo, junto al grado nuclear, tiene un importante valor predictivo para recidiva local delimitando subgrupos de CDIS. La necrosis se valora cuando hay restos y detritus celulares eosinófilos con cinco o más núcleos picnóticos, distinguiéndola de las secreciones con o sin células histiocitarias xantomatosas.

En la clasificación patológica de van Nuys, se simplifica el gradiente nuclear en dos y valora la presencia de necrosis [51] (diagrama 1).

Diagrama 1. Clasificación patológica de van Nuys para el CDIS.

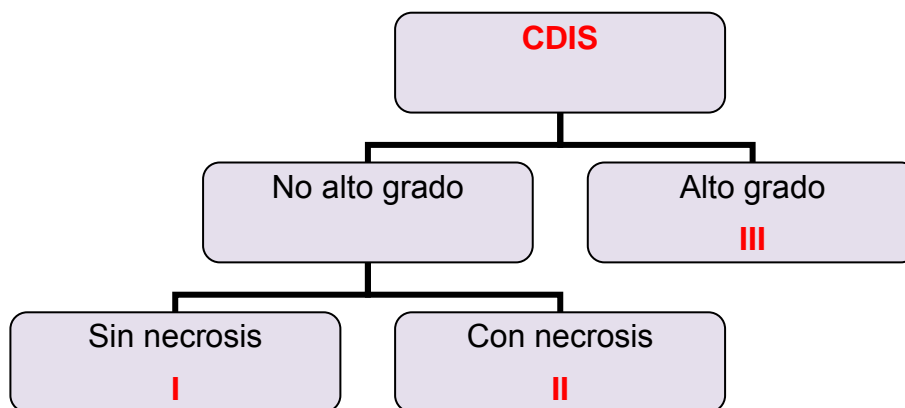


Tabla 4. Índice pronóstico van Nuys (IPVN).

Tamaño (mm)	≤ 15 mm	16 - 40 mm	≥ 41 mm
Margen (mm)	≥ 10 mm	1 - 9 mm	< 1 mm
Clasificación	Grado nuclear I o II Sin necrosis	Grado nuclear I o II Con necrosis	Grado nuclear III Con o sin necrosis
RECuento	1	2	3

- Tamaño del CDIS.

Es un factor importante a valorar en el tratamiento del CDIS. Se efectúa una medición macroscópica y una apreciación histológica mediante la valoración del número de bloques histológicos en que aparece el CDIS.

- Estado de los márgenes de resección.

Es un dato clave en la evaluación morfológica del CDIS. Al contrario que en el carcinoma ductal infiltrante, en el que el patólogo puede identificar generalmente un margen positivo solo con el examen macroscópico, en el CDIS esta afectación suele ser invisible y no palpable. Además para evaluar adecuadamente un margen, se requiere el estudio histológico completo de la resección.

Al tratar de unificar los factores de más importancia en la valoración del CDIS, uno de los más aceptados, es el Índice Pronóstico Van Nuys [51] (tabla 4). En él se combinan tres factores estadísticamente significativos en la predicción de recidiva local de pacientes con CDIS: el tamaño tumoral, la amplitud del margen y la clasificación patológica de Van Nuys. Se consigue un recuento que varía desde 1 para lesiones con el mejor pronóstico, hasta 3 con el peor pronóstico.

Se clasifican en los siguientes subgrupos:

- IPVN bajo: recuento 3 - 4.
- IPVN intermedio: recuento 5 - 6 - 7.
- IPVN alto: recuento 8 - 9.

La probabilidad de recidiva local difiere significativamente entre estos subgrupos y lo que es más importante, está relacionada en cada grupo con el tipo de tratamiento.

- Microinvasión.

Uno de los datos más importantes en el examen microscópico del CDIS es la identificación de invasión estromal y sobre todo de pequeños focos infiltrativos considerados como microinvasión. Se considera microinvasión a la extensión de las células cancerosas más allá de la membrana basal hacia los

tejidos adyacentes con focos de tamaño inferior a 0.1 cm en su eje máximo (T1mic).

- Enfermedad de Paget.

Un tipo específico del carcinoma ductal in situ y de alto grado, es la enfermedad de Paget, en el cual las células neoplásicas se extienden por los ductos retroareolares, con infiltración de las células epiteliales del complejo areola-pezones, produciendo síntomas como el eritema, el rash, la ulceración, y la secreción por el pezón. Representa el 1% de todos los cánceres de mama.

1.4.2. Carcinoma Invasivo de la Mama.

La característica de invasividad de las células tumorales es importante y le dan la capacidad de atravesar la barrera linfática y los canales vasculares. Estos hallazgos son clínicamente significativos, dando como resultado que el tumor metastatice en ganglios linfáticos u órganos a distancia.

El carcinoma invasivo de la mama se subdivide en ductal y lobulillar, con variantes cada uno. Aunque la mayoría de los cánceres proceden de la unión ductolobular terminal, existe una amplia variación, clasificándose en los siguientes subtipos:

1.4.2.1. Carcinoma Lobulillar Infiltrante.

Representa del 5 al 16% de los cánceres invasivos. Suele mostrar hallazgos mamográficos inespecíficos, y consecuentemente la extensión microscópica de la enfermedad suele ser mayor de lo que se aprecia en la mamografía. Se asocia a alta tasa de multifocalidad y bilateralidad.

1.4.2.2. Carcinoma Ductal Infiltrante.

Corresponde con la mayoría de los cánceres invasivos de la mama (el 85-90%) y se dividen en “no special type” o “not otherwise specified” o “no específico” (NST, NOS) y en “special type” o “tipo específico”, ambos grupos corresponden con tumores de distinta apariencia y comportamiento.

Los cánceres de mama de “tipo no específico” (NST) corresponden con el 50 al 75% de los cánceres invasivos. Los tumores de este grupo presentan gran variabilidad en los hallazgos citológicos y en la arquitectura del tumor. Pueden variar en cuanto a citología celular (variables en tamaño y pleomorfismo celular) y en el patrón arquitectural (desde prominente hasta ausente). Pueden asociar una extensa necrosis o CDIS, lo cual condiciona el pronóstico del tumor.

Los cánceres ductales de “tipo especial”, incluyen un grupo de tumores distintos de los NST por su apariencia histológica, con un comportamiento menos agresivo, y por lo tanto mejor pronóstico. Dentro de este grupo se encuentran las siguientes variantes [52]:

- El carcinoma tubular.

Es el más frecuente de los tipos especiales, representa del 7 al 21%. Suelen ser de pequeño tamaño, menor a un centímetro de tamaño y sin síntomas clínicos.

El CDIS de bajo grado nuclear se suele asociar al carcinoma tubular.

- El carcinoma mucinoso o coloide.

Representa del 1 al 3% de los cánceres invasivos. Suelen ser tumores bien definidos, redondeados, blandos al tacto, con contenido mucoso. Apenas asocian pleomorfismo celular y suelen tener un pronóstico favorable.

- El carcinoma medular.

Es el más controvertido de los tumores de tipo especial, tanto por el diagnóstico histológico como por el comportamiento. Son tumores circunscritos y homogéneos en la mamografía. Representan del 2 al 7% de los tumores invasivos. Tienen un comportamiento poco agresivo a pesar de la apariencia histológica de alto grado, con abundantes mitosis, núcleos grandes y abigarrados.

- El carcinoma papilar.

Representa entre el 1-2% de los cánceres de mama diagnosticados. Puede presentarse en forma invasiva y no invasiva. Mamográficamente suelen ser masas centrales circunscritas, sólido-quísticas, que asocian secreción por el pezón y tienden a crecer lentamente [53]. La edad del diagnóstico es entre los 63 y 67 años, de mayor edad que el resto de tumores de la mama. Presenta un pronóstico favorable [54].

- El carcinoma metaplásico.

Constituye menos del 1% de los tumores de mama [55]. Corresponde al clásico cáncer de mama que contiene un componente variable de patrón de crecimiento no glandular. Típicamente se presenta como una masa, con degeneración quística debido al componente metaplásico. Tiene un bajo porcentaje de afectación axilar [56].

- El carcinoma apocrino.

Representa el 0.4% de los cánceres de mama diagnosticados. Procede de la metaplasia apocrina del tejido mamario [57]. Los carcinomas con diferenciación apocrina son raros, y la mayoría debutan como una masa palpable. El pronóstico es similar a los carcinomas ductales [58, 59].

- El carcinoma adenoideo quístico.

Es un tumor poco frecuente, supone menos del 0.1% de los cánceres de mama. Suele presentarse como nódulos centrales en la mama y puede asociar cambios en la piel cuando son tumores superficiales. Existen tres tipos de tumores adenoideos quísticos, según la proporción de componente sólido o quístico. Los más sólidos son más propensos a recidivar y metastatizar. Tienen un pronóstico excelente [60].

- El carcinoma de células escamosas.

Es una forma extremadamente rara de carcinoma metaplásico. Es una lesión de células escamosas queratinizantes. El tumor usualmente es palpable y se encuentra adherido a la pared muscular o a la piel cuando los afecta. Suele asociar calcificaciones. Generalmente sufre degeneración quística produciendo cavidades rellenas de contenido necrótico [53].

- El carcinoma secretor (juvenil).

Es un tumor raro que afecta a adultos y jóvenes, aunque está descrito que puede afectar desde la primera hasta la octava década de la vida [61]. Típicamente son lesiones palpables y en la mamografía se presentan como masas bien definidas. Los márgenes son circunscritos y rara vez infiltrantes. Se consideran tumores de bajo grado y presentan un pronóstico excelente. Las metástasis axilares se han descrito en el 20% de los casos, pero rara vez producen metástasis a distancia, aunque existe el riesgo de recidiva local tardía [62].

- Carcinoma de la mama con diferenciación endocrina.

Son tumores raros de la mama que sufren una metaplasia endocrina y tienen la posibilidad de producir hormonas ectópicas tal como la gonadotropina humana coriónica y la epinefrina.

La presentación clínica es semejante al resto de tumores de mama. La producción de síntomas sistémicos debido a producción ectópica de hormonas es infrecuente, pero se han descrito algunos casos [63].

1.4.3. Otros tumores malignos en la mama.

1.4.3.1. Tumor mixto fibroepitelial: Tumor Phyllodes.

Es un tumor fibroepitelial de la mama y representa el 0.3 a 0.5% de los tumores mamarios [64]. Puede ser localmente agresivo, pero tiene escasa capacidad de producir metástasis. El tumor phyllodes se presenta como una masa clínicamente indistinguible del fibroadenoma. La edad media de presentación es la 4^o o 5^o década.

Clínicamente son tumores de rápido crecimiento, suelen presentar un tamaño superior a 4 cm, o bien son tumores ya conocidos que comienzan a crecer de forma súbita. Histológicamente se dividen en tres grupos: benigno, de bajo grado de malignidad (borderline), y de alto grado de malignidad.

La probabilidad de que un tumor phyllodes metastatice o localmente recidive depende de su clasificación histológica. Los tumores de alto grado de malignidad tienen una alta tasa de recidiva local y un 25% de riesgo de metástasis sistémicas [53, 65, 66].

1.4.3.2. Tumores hematológicos: Linfoma primario de mama.

Es un tumor raro, representa menos del 1% de los tumores de mama. Su origen es la mucosa asociada al tejido linfoide (MALT). Se presenta como una masa palpable, de rápido crecimiento. Suele asociar infiltración difusa, cambios en la piel y los ganglios axilares pueden ser palpables clínicamente. La edad de presentación suele ser la 6^o década.

1.4.3.3. Sarcoma de mama.

Representa menos del 1% de las neoplasias de mama. El sarcoma de mama es un grupo heterogéneo de tumores, que incluyen el liposarcoma, el condrosarcoma, leiomioma y sarcoma osteogénico entre otros. Se presenta como una masa bien definida y móvil. Es frecuente que debute con un rápido crecimiento de una masa preexistente [67].

1.4.3.4. Metástasis en la mama.

El tumor maligno que más frecuente metastatiza en la mama es el cáncer de mama contralateral por diseminación linfática. En los varones, es más frecuente el cáncer de próstata por metástasis hematógenas.

Los tumores primarios malignos después del cáncer de mama que con mayor frecuencia producen metástasis hematógenas son las leucemias, el melanoma y el cáncer de pulmón. Los tumores ginecológicos que metastatizan en la mama son frecuentes, entre ellos el ovario en primer lugar, seguido del cáncer de cervix y del cáncer de endometrio.

Los hallazgos mamográficos de las metástasis en la mama son inespecíficos, debutando como masas únicas o múltiples, a menudo con engrosamiento de piel y adenopatías axilares.

1.5. Pronóstico del cáncer de mama.

Los factores pronósticos son aquellos factores que determinan la tasa de recidiva local del tumor, la incidencia de metástasis, y por lo tanto la supervivencia del paciente.

Se dividen en dos tipos, **los factores anatomopatológicos**, que predicen el riesgo de recidiva o muerte por cáncer de mama y **los factores o indicadores de respuesta**, que permiten identificar aquellos pacientes que probablemente responderán o serán resistentes a una terapia concreta (tabla 5).

Tabla 5. Factores pronóstico del cáncer de mama.

FACTORES PRONÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS	INDICADORES DE RESPUESTA TERAPEÚTICA
<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño tumoral - Estado de los márgenes de resección - Grado de diferenciación histológica (grado y tipo histológico) - Estado ganglionar axilar - Invasión linfovascular peritumoral - Estatus hormonal del receptor 	<ul style="list-style-type: none"> - Expresión de Receptores Hormonales (estrógenos y progesterona). - Sobreexpresión de Her-2/neu

1.5.1. Factores de pronóstico anatomopatológicos.

1.5.1.1. El tamaño tumoral.

Es un factor pronóstico que se correlaciona con la supervivencia, la tasa de recidiva local y la incidencia de metástasis ganglionares.

El tamaño tumoral ha disminuido gracias a los programas de detección precoz del cáncer de mama. En la actualidad un porcentaje importante de los tumores diagnosticados son asintomáticos y menores a 2 cm. de diámetro.

Se considera que los tumores desarrollan su capacidad de metastatizar conforme aumenta su tamaño, siendo la frecuencia de metástasis ganglionar

en tumores menores a 1 cm, inferior al 10-20%. Sin embargo algunos tumores pequeños presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico [68].

1.5.1.2. Márgenes de resección.

El estado de los márgenes de resección es un potente indicador del riesgo de recidiva local después de una cirugía conservadora.

La tasa de recidiva local para casos con márgenes negativos o próximos es del 7%, para los casos con afectación focal del margen del 14%, y para los casos con margen positivo con múltiples focos del 27%.

1.5.1.3. La diferenciación tumoral.

La diferenciación tumoral valora la similitud morfológica de la arquitectura y citología tumoral con el tejido mamario normal. Permite clasificar los tumores según el tipo y el grado histológico:

- Tipo histológico.

El tipo histológico proporciona información de valor pronóstico, se correlaciona con el comportamiento biológico del tumor y con características moleculares. Según el tipo histológico, los tumores pueden agruparse en categorías de distinto pronóstico (tabla 6) [69, 70].

- Grado histológico.

El método más utilizado en la gradación histológica es el *método Scarf-Bloom-Richarson*, que valora el grado de diferenciación ductal del tumor, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico.

Estratifica los tumores en tres grados (*bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado*), mostrando una correlación significativa con la supervivencia.

Se ha observado un aumento de la incidencia de metástasis a distancia y peor supervivencia en tumores de alto grado, independientemente del estado de los ganglios y del tamaño tumoral.

Existe relación directa entre el grado y el tamaño tumoral. La relación es inversa con la positividad de los receptores hormonales, ya que tumores con receptores negativos suelen ser de alto grado [71, 72].

Tabla 6. Tipo histológico y pronóstico del carcinoma infiltrante de mama.

PRONÓSTICO EXCELENTE <i>(Supervivencia a 10 años > de 80%)</i>	PRONÓSTICO BUENO <i>(Supervivencia a 10 años 60-80%)</i>	PRONÓSTICO INTERMEDIO <i>(Supervivencia a 10 años 60-50%)</i>	PRONÓSTICO MALO <i>(Supervivencia a los 10 años < 50%)</i>
Carcinoma tubular puro	Carcinoma tubular mixto	Carcinoma medular	Carcinoma ductal infiltrante
Carcinoma cribiforme	Carcinoma lobulillar clasico	Carcinoma lobulillar, variante	Carcinoma lobulillar, pleomórfico
Carcinoma mucinoso			Carcinoma micropapilar infiltrante
Carcinoma tubulo-lobulillar			
Carcinoma metaplásico con componente tipo fibromatosis			
Carcinoma adenoide-quístico			

1.5.1.4. Afectación ganglionar.

Es el factor pronóstico de mayor valor predictivo de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia absoluta. El aumento en el número de ganglios afectados, se correlaciona directamente con menores tasas de supervivencia.

Entre el 20 y el 30% de las pacientes con ganglios negativos recidivan a los 10 años, en comparación con el 70% de las pacientes con afectación metastásica axilar.

Gracias a los avances en la detección precoz del cáncer de mama, se ha disminuido el porcentaje de pacientes que presentan afectación axilar. Ello junto a la morbilidad asociada a la disección axilar, ha propiciado el desarrollo de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela, técnica que se explicará más adelante (apartado 5.1.3.1).

La afectación metastásica ganglionar aumenta con el tamaño tumoral: un 13% en estadios T1a y T1b, un 30% en estadio T1c y un 46% en estadios T2 y T3. La positividad de afectación ganglionar es mayor en tumores con invasión linfovascular [47, 72].

1.5.1.5. Invasión linfovascular peritumoral.

La presencia de invasión linfovascular peritumoral es un factor predictivo de recidiva local después de tumorectomía y de recidiva cutánea tras una mastectomía [73].

1.5.2. Factores predictivos de respuesta terapéutica.

1.5.2.1. Receptores hormonales.

La determinación de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) permite valorar las posibilidades de respuesta al tratamiento hormonal. La

determinación de estrógenos por inmunohistoquímica se considera el método de elección [74].

En estadio I, la ausencia de expresión de receptores estrogénicos es el factor con mayor valor predictivo de recurrencia precoz. Se observa positividad para receptores de estrógenos en 75-80% de los carcinomas [75].

Los receptores progestágenos tienen mayor valor pronóstico que los estrogénicos prediciendo el intervalo libre de enfermedad para el estadio II, y predicen mejor la respuesta a la hormonoterapia que los receptores estrogénicos. La positividad del receptor de progesterona es heterogénea en el 20% de los casos.

1.5.2.2. Her-2/neu.

La sobreexpresión de la proteína Her-2/neu en la membrana de las células tumorales depende de la amplificación del gen, que ocurre entre el 15% y el 30% de los carcinomas de mama.

Es uno de los factores responsables de la proliferación excesiva e incontrolada de las células tumorales [76]. Su presencia indica peor pronóstico y peor respuesta al tratamiento hormonal.

Las pacientes con sobreexpresión de la proteína Her-2/neu pueden beneficiarse del tratamiento con anticuerpos anti-Her-2 (Trastuzumab/ Herceptin®) [77]. Es por ello que es importante determinar el estado del Her-2/neu en el cáncer de mama.

2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.

En los últimos años, la mejora en la calidad técnica de la mamografía, la introducción de otros métodos de imagen en el estudio de la patología mamaria, y el desarrollo de los programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama, han permitido el diagnóstico del cáncer de mama en estadios iniciales, antes de que sea clínicamente evidente.

Esto a su vez ha dado lugar a una mejora en el pronóstico y calidad de vida de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, permitiendo opciones terapéuticas menos agresivas.

2.1. Mamografía.

La mamografía es el método de imagen más importante para el estudio de la patología mamaria. Es el único método aceptado actualmente para el screening de cáncer de mama, y el primer método a utilizar en pacientes con sintomatología por encima de los 35 años.

Aunque la mamografía ya se empezó a utilizar en los años 1920, no ha sido hasta 1963 cuando comenzaron a realizarse estudios randomizados en EEUU que demostraron que la mamografía de screening en mujeres de 40 a 65 años disminuía de forma significativa la mortalidad por cáncer de mama.

A finales de los años 1990, con la mejora de la calidad técnica de los equipos, comenzaron a extenderse los programas de screening poblacionales para la detección del cáncer de mama.

La mamografía es la primera modalidad para el screening y el diagnóstico precoz del cáncer de mama. Es una técnica que conlleva radiaciones ionizantes, diseñada para detectar tumores y otras anomalías de la mama.

Habitualmente se realizan dos proyecciones de ambas mamas, una proyección craneocaudal y otra proyección oblicuo mediolateral, siguiendo la dirección del músculo pectoral. Ante la detección de hallazgos en las proyecciones convencionales, se pueden realizar otras proyecciones como compresiones localizadas, compresiones magnificadas, proyecciones laterales y proyecciones rodadas, que mejoran la interpretación mamográfica.

La sensibilidad de la mamografía para la detección del cáncer de mama se sitúa entre el 63 y el 98% [78, 79]. La especificidad oscila entre el 80 y el 90% ya que existe superposición entre los hallazgos de las lesiones benignas y las malignas. La sensibilidad y especificidad de la mamografía aumenta con la edad, siendo superior en mujeres mayores de 50 años.

Alrededor del 10% de los cánceres son mamográficamente ocultos, incluso a pesar de ser palpables y, en mujeres con mamas densas, la sensibilidad de la mamografía disminuye hasta el 68% [80].

Para la interpretación de los hallazgos mamográficos se utiliza el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) del Colegio Americano de Radiología (ACR) [81, 82]. Es un sistema que incluye un léxico específico para la descripción de las lesiones mamarias (tabla 7), recomendaciones sobre la organización y el contenido del informe mamográfico, así como una clasificación de las lesiones en categorías según el grado de sospecha con recomendaciones específicas sobre el manejo de las lesiones (tabla 8).

Tabla 7. Clasificación de los hallazgos mamográficos según BI-RADS.

Nódulos	Morfología		Redondeada		
			Ovalada		
			Lobulada		
			Irregular		
			Circunscrito		
			Oscurecido		
	Márgenes		Microlobulado		
			Indistinto		
			Espiculado		
			Densidad		Denso
					Isodenso
					Baja densidad
Calcificaciones	Forma	Típicamente benignas	Groseras		
			Distróficas		
			Redondeadas		
			Lechada de cal		
			Puntiformes		
		Sospecha intermedia	Amorfás		
	Alta sospecha	Heterogéneas groseras			
		Pleomórficas finas			
		Lineales finas ramificadas			
	Distribución		Difusa		
			Agrupada		
			Regional		
			Lineal		
			Segmentaria		
			Distorsión		
Casos especiales			Asimetría focal		
			Tejido mamario asimétrico		
Hallazgos asociados			Retracción cutánea		
			Retracción de pezón		
			Engrosamiento cutáneo		
			Engrosamiento trabecular		
			Lesión cutánea		
			Adenopatía axilar		

Tabla 8. Categorías BI-RADS, hallazgos y recomendaciones.

CATEGORÍA	HALLAZGOS	PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD	RECOMENDACIÓN DE MANEJO
Categoría 0		Estudio incompleto	Necesita completar diagnóstico
Categoría 1	Cuando no existe anomalía.	Estudio normal	No existen lesiones
Categoría 2	Calcificaciones típicamente benignas como son las microcalcificaciones dérmicas, vasculares, ductales, redondas, con centro lucente, distróficas y nódulos con contenido graso.	Hallazgos benignos	No hay signos de malignidad
Categoría 3	Nódulos de forma redonda, oval o lobulada, de contorno circunscrito y densidad similar a la del parénquima mamario; acúmulo de microcalcificaciones redondas o puntatas y la densidad asimétrica focal de bordes cóncavos y grasa interpuesta.	Hallazgos probablemente benignos	Se debe realizar un seguimiento de estabilidad
Categoría 4	Nódulos de contorno irregular, mal delimitados o microlobulados; microcalcificaciones amorfas y distorsión arquitectural cuando no existía antecedente de cirugía o biopsia previa.	Hallazgos sospechosos de malignidad	Se recomienda biopsia de la lesión
Categoría 5	Nódulo espiculado, microcalcificaciones lineales finas y finas ramificadas.	Hallazgos altamente sospechosos de malignidad	Se recomienda biopsia de la lesión.
Categoría 6		Malignidad confirmada	Planificación terapéutica

2.1.1. Mamografía digital.

La mejora en los últimos años en la calidad de los equipos, la introducción de los programas de detección precoz, el diagnóstico en estadios iniciales y la introducción de la mamografía digital, son los avances más importantes en el diagnóstico por imagen de la mama.

En las últimas décadas con la introducción y desarrollo de la mamografía digital se ha mejorado la detección del cáncer de mama. En la mamografía digital la adquisición de la imagen se realiza a través de un detector digital, es procesada por un ordenador y transmitida a un monitor de alta definición.

Tiene numerosas **aportaciones** sobre la mamografía convencional, entre las que destacan las siguientes [83]:

- Permite la transmisión digital de la imagen, lo que facilita una lectura a distancia, consulta de casos o una segunda opinión.
- Posibilita el almacenamiento de la imagen, lo que facilita la comparación con estudios previos.
- Presenta una mejor calidad técnica, con menor dosis de radiación, menos artefactos y mayor resolución del contraste.
- Permite la manipulación de la imagen desde el monitor. El contraste, el brillo y la magnificación de la imagen pueden controlarse desde el monitor.

2.1.1.1. Aplicaciones de la mamografía digital.

- CAD: Computed Assisted Detection.

La imagen digital posibilita la implantación de un CAD (computed assisted detection).

Es un sistema de lectura asistido por ordenador, que asigna marcas a distintos hallazgos, mejorando la detección y contrarrestando la fatiga del radiólogo [84]. El objetivo del CAD es reducir el porcentaje de cánceres perdidos por los errores de la observación. La sensibilidad del CAD se describe en un 95% y la especificidad en un 62%, y puede mejorar el valor predictivo positivo de la biopsia de mama [83, 85].

- Tomosíntesis.

Otra aplicación de la mamografía digital es la tomosíntesis, que permite realizar cortes tomográficos de la imagen digital de la mama. Permite eliminar o reducir el tejido superpuesto, el cual obstaculiza la interpretación de la imagen. Las imágenes obtenidas de la tomosíntesis mediante la realización de múltiples imágenes mamográficas adquiridas en varios ángulos, permiten una mejor diferenciación del tejido superpuesto [83, 86].

2.2. Ecografía.

La ecografía no ha demostrado ser un método eficaz en el screening mamario, es un complemento a la mamografía, que debe utilizarse en situaciones concretas.

Durante mucho tiempo su principal indicación era la diferenciación de masas quísticas y sólidas, sin embargo, en los últimos años, la introducción de equipos de alta gama en el estudio de la patología mamaria, la experiencia adquirida y la estandarización en su realización e interpretación, han permitido que sea un método útil en la caracterización de lesiones mamarias [87].

En la última versión del sistema BIRADS se incluye un apartado para interpretación de hallazgos ecográficos (tabla 9 y tabla 10), similar al propuesto para la mamografía [81, 82].

Tabla 9. Clasificación BI-RADS de los hallazgos ecográficos.

Ecoestructura circundante	Ecoestructura homogénea	Grasa	
		Fibroglandular	
	Ecoestructura heterogénea		
Nódulos	Morfología	Ovalada	
		Redondeada	
		Irregular	
	Orientación	Paralela al plano cutáneo	
		No paralela al plano cutáneo	
	Márgenes	Circunscritos	
		No circunscritos	Borrosos
			Angulados
			Microlobulados
		Espiculados	
	Límites de la lesión	Límite o interfase abrupta	
		Halo ecogénico	
	Patrón ecogénico	Anecoico	
		Hiperecoico	
		Complejo	
		Hipoecoico	
		Isoecoico	
Hallazgos acústicos posteriores	Sin hallazgos acústicos posteriores		
	Refuerzo posterior		
	Sombra acústica		
	Patrón combinado o mixto		
Tejido circundante	Conductos		
	Cambios en los ligamentos de Cooper		
	Edema		
	Distorsión de la arquitectura		
	Engrosamiento cutáneo		
	Retracción / irregularidad cutánea		
Calcificaciones	Macrocalcificaciones ($\geq 0.5\text{mm}$)		
	Microcalcificaciones fuera de un nódulo		
	Microcalcificaciones dentro de un nódulo		
Casos especiales	Microquistes agrupados		
	Quistes complicados		
	Nódulo en o sobre la piel		
	Cuerpos extraños		
	Ganglios linfáticos intramamarios		
	Ganglios linfáticos axilares		
Vascularización	Presente o ausente		
	Presente inmediatamente adyacente al nódulo		
	Aumento difuso de vascularización en tejido circundante		

Las categorías propuestas y la recomendación del manejo son las siguientes (tabla 10):

Tabla 10. Categorías BI-RADS de la ecografía y recomendación de manejo.

CATEGORIAS	HALLAZGOS	PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD	RECOMENDACIÓN DE MANEJO
Categoría 0	Por ejemplo, sería necesaria la realización de una mamografía si la ecografía fuese la prueba inicial en el estudio de una paciente en la 2ª década de la vida con masa palpable y hallazgos ecográficos sospechosos.	Estudio incompleto	Necesita completar estudio
Categoría 1	Ecografía sin anomalías de tipo nódulo, distorsión, engrosamiento de piel o microcalcificaciones.	Estudio normal	No existen lesiones
Categoría 2	Quiste simple, ganglios intramamarios, implantes mamarios, cambios postquirúrgicos y probables fibroadenomas que no han cambiado en el seguimiento.	Hallazgos benignos	No hay signos de malignidad
Categoría 3	Nódulos sólidos con bordes circunscritos, forma oval y orientación horizontal; quistes complicados. Tienen una probabilidad de malignidad de menos del 2%.	Hallazgos probablemente benignos	Se debe realizar un seguimiento de estabilidad
Categoría 4	Estas lesiones tienen una intermedia probabilidad de malignidad, desde el 3% al 94%.	Hallazgos sospechosos de malignidad	Se recomienda biopsia de la lesión
Categoría 5	La anomalía identificada ecográficamente tendría un riesgo del 95% o mayor de malignidad.	Hallazgos altamente sospechosos de malignidad	Se recomienda biopsia de la lesión
Categoría 6	Incluye lesiones con biopsia de malignidad previa.	Malignidad confirmada	Planificación terapéutica

Entre las aportaciones de la ecografía, la principal es complementar a la mamografía, fundamentalmente en pacientes jóvenes [87].

Otras **indicaciones** son:

- Es el primer método a utilizar en **pacientes jóvenes sintomáticas**.

- Particularmente es útil **en mamas densas** [88]. La combinación de la mamografía y la ecografía en la mujer con hallazgos clínicos y mamas densas mejora el diagnóstico (2-4% de los signos de cáncer de mama son negativos en ambas técnicas, mientras que el 10-30% de cánceres de mama pasan desapercibidos en la mamografía).

- Es útil en la evaluación de pacientes con **prótesis de mama** [88]. Aporta información sobre la integridad de las prótesis, así como otras patologías asociadas.

- La ecografía es la prueba de elección en los **procedimientos intervencionistas** [85, 88]. Sirve como guía del procedimiento en tiempo real, evita la radiación, es aceptada por el paciente y más accesible, con bajo coste. Sirve de guía para la realización de punción aspiración con aguja fina (PAAF), biopsias percutáneas con aguja gruesa, biopsias asistidas por vacío, colocación de arpones, colocación de marcadores, e inyección de radiotrazadores para la biopsia selectiva del ganglio centinela.

- La ecografía juega un papel muy importante en la **estadificación locorregional preoperatoria** de pacientes con cáncer de mama. Se comentará en el apartado 4.2.2.4.

2.3. Tomografía Computarizada.

La Tomografía Computarizada (TC) de la mama tiene unas aplicaciones limitadas debido a su baja resolución espacial, y además conlleva altas dosis de radiación. No se ha demostrado útil en el diagnóstico inicial de lesiones mamarias.

Hoy día se utiliza en la estadificación del cáncer de mama, detectando las posibles metástasis a distancia, así como la invasión de las estructuras óseas de la caja torácica. En ocasiones la realización de un TC por otro motivo detecta una posible lesión mamaria que debe confirmarse por otros métodos de imagen [89, 90].

2.4. Resonancia Magnética.

La Resonancia Magnética (RM) se ha convertido en los últimos años en un método de imagen muy importante para el estudio de la patología mamaria y en concreto para el cáncer de mama. La capacidad para detectar lesiones no visualizadas por otros métodos de imagen, lo convierten actualmente en el método de imagen más sensible para el diagnóstico del cáncer de mama [13, 91].

La resonancia de mama se realiza con la administración de contraste paramagnético endovenoso, realizándose las lesiones tumorales tras la inyección del mismo debido a la angiogénesis tumoral.

Existen distintos protocolos de estudio, caracterizándose la mayoría por la adquisición volumétrica de imágenes antes y tras la administración de contraste endovenoso.

Frente a otros métodos de imagen, la resonancia tiene capacidad para valorar aspectos morfológicos (distribución, forma, contorno, realce interno) y aspectos funcionales de las lesiones (captación y eliminación del contraste por la lesión a lo largo del tiempo).

El procesado de las imágenes ofrece distintas alternativas como la reconstrucción multiplanar, la sustracción de imágenes sin y con contraste, o cálculos matemáticos del comportamiento del contraste en la lesión a lo largo del tiempo (velocidad de captación del contraste, velocidad de lavado del

contraste, concentración del contraste en la lesión a lo largo del estudio, etc) [92].

En la última edición del Sistema BIRADS se incluye un apartado de resonancia, donde se propone una clasificación de los hallazgos y estandarización para su interpretación [81, 82] (tabla 11).

La sensibilidad de la RM para la detección del cáncer infiltrante es del 100%, siendo inferior para el carcinoma in situ (que oscila entre el 40% al 100%). Una de las principales limitaciones de este método es su baja especificidad (oscila entre el 37% y el 97%), si bien las últimas publicaciones demuestran que en manos expertas y utilizándose de forma combinada con el resto de pruebas de imagen de mama, su especificidad mejora de forma considerable [92].

Entre las principales **indicaciones** de este método en la patología mamaria se encuentran:

2.4.1. Estadificación locorregional en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.

La RM se utiliza en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama para su evaluación preoperatoria, debido a que es la prueba más sensible en la determinación del tamaño tumoral, así como su extensión.

Define de forma más precisa que la mamografía el tamaño del tumor, sobre todo en tumores con histología más compleja como el carcinoma lobulillar, el componente intraductal no calcificado, la existencia de multifocalidad o multicentricidad, la afectación de estructuras vecinas como la pared torácica o el complejo pezón-areola y la afectación de la mama contralateral [11, 91-94].

Tabla 11. Léxico del ACR BI-RADS de los hallazgos en RM.

Foco / Focos	Lesiones ≤ a 5mm	
Nódulo	Morfología	Redondeada
		Ovalada
		Lobulada
		Irregular
	Márgenes	Bien delimitado
		Irregular
		Espiculado
	Realce interno del nódulo	Homogéneo
		Heterogéneo
		Captación “en anillo”
		Septos internos hipointensos
		Septos internos que se realzan
		Realce central
Realce no nodular	Distribución	Area focal
		Realce lineal
		Realce ductal
		Realce segmentario
		Realce regional
		Múltiples regiones de realce
		Realce difuso
	Patrones de realce interno	Realce homogéneo
		Realce heterogéneo
		Realce puntiforme
		Realce “en empedrado”
		Realce reticular / dendrítico
		Simétrico o asimétrico
Hallazgos asociados		Retracción o inversión de pezón
		Hiperseñal ductal precontraste
		Retracción cutánea
		Engrosamiento cutáneo
		Infiltración cutánea
		Edema
		Adenopatías
		Invasión del músculo pectoral
		Invasión de la pared torácica
		Hematoma / sangrado
		Ausencia de señal anormal
	Quiste	
Localización de las lesiones	Localización	
	Profundidad	
Vascularización: Valoración de curvas cinéticas	1. Escoger la curva cinética más sospechosa . 2. Describir las curvas de intensidad de señal/tiempo . -Describir fase de realce inicial -Describir fase tardía y patrón de realce en los 2 min: <ul style="list-style-type: none"> • Persistente • En meseta (plateau) • Lavado (washout) 	

Fisher y cols. demostraron que en las pacientes estadificadas con RM preoperatoria era menos frecuente la recidiva local tras cirugía conservadora. En un estudio de 121 pacientes con cáncer de mama que se realizaron RM preoperatoria antes de la cirugía conservadora, compararon las tasas de recidiva y el porcentaje de carcinomas contralaterales con el grupo control que no se había realizado RM, y demostraron un 1.2% de recidivas en los pacientes que se habían realizado RM preoperatoria frente a un 6.5% en los que no se la realizaron, y un porcentaje de carcinomas contralaterales diagnosticados durante el seguimiento menor en las pacientes estudiadas con RM preoperatoria respecto a las que no disponían de RM [95].

La presencia de estos hallazgos en RM puede conllevar un cambio en la estrategia terapéutica del paciente. El manejo quirúrgico puede cambiar desde un 7% a un 51% de los casos [96-98]. Bedrosian y cols. en su estudio de 267 pacientes con cáncer de mama [99] demostraron cambios de actitud en el manejo quirúrgico en el 26% de los pacientes, basado en los hallazgos preoperatorios de la RM. Los focos adicionales de carcinoma que cambiaron el manejo se encontraron en el 46% de los carcinomas lobulillares invasivos comparados con el 24% de los carcinomas ductales [99].

2.4.2. Estudio de pacientes con metástasis axilares y carcinoma oculto de mama.

Pacientes que presentan metástasis ganglionares axilares y sin evidencia clínica, mamográfica y ecográfica de tumor primario, son candidatos a la realización de RM. La RM es capaz de detectar el cáncer de un 75 a 86% de estos casos [100, 101].

2.4.3. Estudio de pacientes con prótesis mamarias.

La RM es útil en la detección de anomalías asociadas a las prótesis mamarias. Permite diferenciar signos de rotura de los pliegues de las prótesis,

diferenciar si la rotura es intra o extracapsular, así como la presencia de siliconomas fuera de la prótesis, en el tejido mamario o en la región axilar [102].

La RM es muy útil como herramienta de apoyo al diagnóstico del cáncer en mujeres con prótesis que presentan una masa palpable.

2.4.4. Diferenciación entre fibrosis y recidiva en pacientes intervenidas quirúrgicamente con cirugía conservadora.

La detección de la recidiva local en una paciente intervenida de cáncer de mama con cirugía conservadora puede ser difícil debido a los cambios asociados a la cirugía y a la radioterapia. La RM puede diferenciar entre cicatriz y tumor con alta precisión diagnóstica [95]. El lecho postoperatorio puede realizarse tras la administración de contraste hasta 6 meses después de la cirugía cuando no ha recibido radioterapia, o hasta 18 o 24 meses si ha recibido radioterapia en la mama. La mayoría de las recidivas del cáncer ocurren después de este intervalo.

2.4.5. Márgenes positivos tras la cirugía conservadora.

En pacientes operadas de cáncer de mama, que presentan márgenes positivos tras cirugía conservadora, la resonancia es capaz de detectar enfermedad residual [94, 102, 103].

Hasta ahora la detección de los márgenes afectados en una biopsia excisional se realizaba por el estudio histológico de la pieza. La RM aporta hallazgos que sugieren ausencia de tumor residual, como son un anillo fino de realce periférico alrededor de la cavidad reseca. Mientras que sugiere enfermedad residual ante la presencia de un anillo de realce grueso periférico, nodular e irregular. La sensibilidad para detectar la enfermedad residual es del 89 al 94%, y depende del tiempo transcurrido entre la cirugía y la RM, con mejores resultados si se realiza después de 28 días de la cirugía.

2.4.6. Screening en pacientes con riesgo genético para desarrollar cáncer de mama (portadoras de BRCA1 y BRCA2).

Las mujeres con mutaciones BRCA tienen un riesgo acumulativo de presentar cáncer de mama a lo largo de su vida del 50 al 85%. La mamografía anual detecta menos de la mitad de los cánceres de mama en estas pacientes, debido a la alta densidad de la mama y a los hallazgos patológicos del tumor (rápido crecimiento).

Estudios recientes demuestran que la RM ha sido capaz de detectar el cáncer de mama en estadio inicial en estas pacientes [104, 105]. Lord SJ y cols. en una revisión de la efectividad de la RM, la mamografía y la ecografía en el diagnóstico precoz del cáncer de mama en estas pacientes, encontraron evidencia en 5 estudios en los cuales la RM proporcionaba una alta sensibilidad (90-100%) comparada con la mamografía sola (sensibilidad del 25-59%) o la mamografía y ecografía juntas (sensibilidad del 49-67%). Sin embargo no demostraron una mejora en la especificidad debido a los falsos positivos [86].

Leach MO y cols. en un estudio multicéntrico con 649 mujeres con edades entre 35 y 49 años e historia familiar de cáncer de mama y riesgo genético, demostraron una sensibilidad para la RM del 77% en pacientes de alto riesgo; la mamografía sola mostró una sensibilidad del 40% y ambos métodos conjuntos, una sensibilidad del 94%. Respecto a la especificidad fue del 93% para la mamografía, del 81% para la RM y ambas pruebas mostraron una especificidad del 77%. Demostraron una mayor sensibilidad con la RM que con la mamografía para la detección precoz del cáncer en pacientes de alto riesgo [106].

La RM es la técnica diagnóstica más sensible como cribado para la detección del carcinoma infiltrante, pero no para el cáncer intraductal, por lo que se recomienda que se complete el estudio de estas pacientes con mamografía y ecografía.

En las guías de práctica clínica del Colegio Americano de Radiología, se recomienda realizar el screening en pacientes de alto riesgo con la RM, la cual mejora la detección del cáncer de mama. La RM está indicada en las mujeres con más de un 20% de riesgo de desarrollar cáncer de mama (por ejemplo en mujeres con riesgo genético, en pacientes sometidas a radioterapia por enfermedad de Hodgkin) [107, 108].

2.4.7. Monitorización de tratamientos neoadyuvantes.

La resonancia es el método más sensible para predecir la respuesta patológica en pacientes con tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama. Es un indicador de la respuesta al tratamiento y un factor importante en el pronóstico y la supervivencia del paciente libre de enfermedad [109, 110].

Puede identificar casos en los cuales el tratamiento no va a ser exitoso. La sensibilidad de la RM en las primeras 6 semanas de comienzo de la quimioterapia neoadyuvante es de un 83% para la valoración de los tumores que no van a responder al tratamiento [111].

2.4.8. Otras aportaciones de la RM.

2.4.8.1. RM con contrastes de tipo superparamagnéticos.

Existen algunos trabajos que utilizan la resonancia con contrastes de tipo superparamagnéticos con nanopartículas de hierro para la estadificación preoperatoria de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama, proporcionando información de la morfología de los ganglios linfáticos; estudios que describen una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100% [112].

2.4.8.2. Espectroscopia por RM.

La espectroscopia por RM aporta información al diagnóstico, basado en el metabolismo del tejido de los tumores malignos, mediante la detección de niveles elevados de colina, marcador de actividad del tumor.

Existen varios trabajos publicados que demuestran que la espectroscopia por RM discrimina entre tumores benignos y malignos, y describen una sensibilidad del 70 al 100% y una especificidad del 67 al 100% [113, 114].

También se ha utilizado la espectroscopia por RM en la evaluación de los ganglios axilares de los pacientes con cáncer de mama, detectando la colina como marcador para metástasis axilares. Existen trabajos que publican una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100% en la detección de los ganglios metastáticos [115].

Además se ha demostrado la utilidad de la espectroscopia en la valoración de la respuesta al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, dentro de las primeras 24 horas [113, 116].

2.4.8.3. Difusión por RM.

Otra de las aplicaciones de la RM, es la difusión por RM. La difusión aporta información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. El valor de la difusión del agua en los tejidos es medido por el coeficiente de difusión aparente (CDA).

Varios estudios demuestran la capacidad de diferenciar lesiones benignas de las malignas en la mama utilizando la difusión por RM.

Sinha y cols. en un estudio con 23 pacientes con lesiones mamarias conocidas, 6 benignas y 17 malignas, demostró que el coeficiente de difusión aparente (CDA) era menor en las lesiones mamarias malignas respecto a las lesiones benignas y respecto al tejido sano [117, 118]. Ello es debido a factores y características anatomopatológicas que pueden alterar la difusión del agua, como la densidad celular, la estructura tumoral, los espacios extracelulares y los componentes tisulares (edema, fibrosis y necrosis) [119].

Estudios recientes de Guo y cols., en el año 2002 y Hatakenaka y cols., en el año 2008, respectivamente, demuestran que la celularidad del tumor (densidad celular) es inversamente proporcional al valor del CDA y que éste es un parámetro capaz de diferenciar lesiones mamarias malignas del tejido fibroglandular normal [120, 121]. Sin embargo no es capaz de diferenciar los distintos subtipos de carcinoma invasivo [122].

Entre las perspectivas de la difusión por RM está la valoración de la respuesta tumoral en el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, debido a que los cambios celulares (lisis celular, pérdida de la integridad de la membrana celular, aumento del espacio extracelular) condicionan un aumento de la difusión del agua [123].

2.4.8.4. Otras modalidades.

Otras modalidades para la detección del cáncer de mama incluyen la scintimamografía, la tomosíntesis y los contrastes mamográficos [13].

2.5. Medicina Nuclear.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica no invasiva que permite medir la concentración de diversos radiotrazadores emisores de positrones en el organismo. Aproximadamente el 95% de los estudios de PET son realizados en pacientes con sospecha de cáncer, o con

un cáncer conocido y casi todos utilizan el mismo radiotrazador, un análogo de la glucosa, el fluor-18-fluorodeoxiglucosa (18-F-FDG).

La actividad metabólica de FDG en los tejidos tumorales aporta información sobre la biología de los tumores y puede diferenciar lesiones benignas y malignas, identificar el tumor primario y sus metástasis, evaluar la respuesta al tratamiento y valorar la agresividad de los tumores.

El cáncer de mama presenta una moderada avidéz por la FDG, por lo que resulta una prueba con una sensibilidad limitada en el diagnóstico de tumores de mama de pequeño tamaño, en los tumores de baja agresividad o tumores en estadios iniciales (ej. carcinoma tubular, carcinoma in situ).

Es útil fundamentalmente en la estadificación del cáncer de mama, con una alta capacidad para detectar metástasis a distancia, no sospechadas por otras técnicas de imagen. El PET presenta una sensibilidad del 86% y una especificidad del 90% en la detección de metástasis a distancia [124, 125].

Es de utilidad en la valoración de respuesta al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, debido a que el PET puede detectar cambios en el metabolismo tumoral antes de que aparezcan los cambios morfológicos, así como identificar tumores que no respondan al tratamiento neoadyuvante. Es capaz de detectar las recidivas del cáncer de mama, tanto locales como a distancia [124].

Su alta sensibilidad, le permite detectar metástasis en ganglios linfáticos antes de que aparezcan alterados morfológicamente. Sin embargo aunque la sensibilidad y especificidad es alta para los ganglios axilares, las pequeñas metástasis axilares pueden no ser identificadas con 18-F-FDG, ni tampoco detecta el número de ganglios afectados. El FDG no es específico de malignidad, pudiendo producirse un aumento del consumo de FDG en una inflamación regional de los ganglios [126].

Más útil es en la evaluación de los ganglios localizados en cadenas mamaria interna y región supraclavicular [127].

2.6. Procedimientos intervencionistas.

En los últimos años se han desarrollado múltiples procedimientos intervencionistas mamarios guiados por la imagen, entre los que destacan las biopsias percutáneas. Estas permiten un diagnóstico histológico preciso con menos morbilidad que las biopsias quirúrgicas.

Otros procedimientos intervencionistas utilizados en la práctica diaria son el marcaje de lesiones no palpables, la inyección de radiotrazadores en la mama, o la colocación de marcadores entre otros.

2.6.1. Biopsia percutánea mamaria.

Tradicionalmente la biopsia abierta excisional era la única opción para la biopsia y el diagnóstico histológico de lesiones mamarias. Producía grandes cicatrices, y a veces conducía a una segunda intervención quirúrgica una vez obtenido el diagnóstico de la lesión [51].

Hoy día, existen múltiples dispositivos para la toma de muestras mediante biopsia percutánea mamaria, que pueden concretarse en agujas finas, agujas de corte automático y sistemas asistidos por vacío. Como guía del procedimiento puede utilizarse la ecografía, los sistemas de estereotaxia y la resonancia magnética.

La ecografía se ha extendido como guía de procedimientos intervencionistas mamarios. Frente a la guía esterotáxica, la ecografía presenta la ventaja de no utilizar radiaciones ionizantes, comodidad de la paciente, rapidez, permite visualizar la imagen y la aguja en tiempo real, con gran accesibilidad en cualquier zona de la mama o axila y disponibilidad de equipos sin necesidad de utilizar equipamiento especial para la biopsia [51].

Existen varios sistemas de biopsia guiada por esterotaxia: el vertical convencional, la esterotaxia vertical digital y la esterotaxia digital en mesa prono. Necesitan un equipamiento específico. Con los equipos de mesa prono, la paciente se encuentra más cómoda, con menos posibilidad de reacción vasovagal.

Dado que la RM se ha extendido en el estudio de pacientes con cáncer de mama, es necesario disponer de sistemas de biopsia y marcaje para las lesiones detectadas exclusivamente por este método.

2.6.1.1. Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF).

Es un método fácil de realizar y permite obtener material para un examen citológico de la muestra extraída mediante punción aspirado con aguja fina (20-22G). Fundamentalmente permite determinar si la lesión es líquida o sólida, y sirve para extraer líquido.

La incidencia de resultados falsos positivos oscila entre 0% y 2.5% (0.7% cuando se realiza por personal con experiencia) y la incidencia de falsos negativos oscila entre el 3% y el 27% (de 3 a 9% en manos experimentadas) [10, 128, 129].

Los motivos de los falsos negativos incluyen preparación poco óptima del material citológico, pérdida de la lesión en la aspiración, necrosis del tumor, incorrecta interpretación de la muestra citológica, la necesidad de un patólogo experto y el alto porcentaje de resultados no concluyentes por muestras inadecuadas, descritos desde un 11% hasta un 27% [128, 130].

2.6.1.2. Biopsia percutánea de corte automático (BAG).

Es un procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención transcutánea con aguja gruesa de tejido mamario en forma de cilindros, que es procesado con una técnica histológica convencional.

Hoy día la biopsia percutánea con aguja gruesa o de corte automático, es la más utilizada. Disponemos de distintos calibres (14G, 16G, 18G), distintas longitudes (22mm, 11mm) y recorridos. Estas agujas pueden ser de uso desechable o con mango fijo. Las agujas automáticas deben insertarse en la lesión para cada obtención de muestra.

Se utilizan habitualmente para lesiones mamarias visibles por ecografía, habitualmente en los nódulos.

Varios estudios utilizando biopsias percutáneas de calibre 14G demuestran una concordancia del 87% al 96% entre los resultados de la biopsia percutánea y la biopsia quirúrgica [85]. Las discordancias entre el diagnóstico histológico y la biopsia percutánea (calibre 14G) oscilan entre un 2% y un 7.7% según los distintos autores [85, 131-133]. Por lo tanto es importante la correlación de los hallazgos histológicos y la imagen radiológica para disminuir el número de falsos negativos, y evitar retrasos diagnósticos. La tasa de falsos negativos para la biopsia percutánea es de 0% a 1.2% [134].

2.6.1.3. Biopsia percutánea asistida por vacío (BAV).

Los sistemas de biopsia percutánea asistidos por vacío presentan la ventaja de obtener mayor cantidad de material debido a su calibre mayor (11G o 8G) y permiten la obtención de múltiples muestras con una simple inserción de la aguja.

Estos sistemas se utilizan fundamentalmente en la biopsia de microcalcificaciones o distorsiones de la arquitectura.

En ocasiones se puede realizar la escisión de toda la lesión durante el procedimiento, y por este motivo se dejan marcadores en el lecho para su posterior localización.

- Como **limitaciones de la biopsia percutánea** (de corte automático o asistido por vacío) debe tenerse en cuenta la posibilidad de una infraestimación de la lesión o de un falso negativo [135].

- Las **complicaciones** con ambos métodos son escasas, entre las más frecuentes destacan los hematomas y el dolor local.

La biopsia percutánea se ha establecido como método de biopsia en lesiones detectadas por la imagen. Comparada con la biopsia quirúrgica, es más rápida, menos invasiva, con menor coste y tiene menos complicaciones causando mínima cicatriz [85].

La biopsia percutánea conlleva la necesidad de biopsia quirúrgica en los casos de carcinoma, en lesiones de alto riesgo o lesiones premalignas, y evita la necesidad de cirugía abierta para el diagnóstico de la patología benigna, disminuyendo el número de intervenciones quirúrgicas [136].

En caso de malignidad, permite planificar el tratamiento del cáncer de mama, diferenciando previamente si es un carcinoma in situ o invasivo, así como obteniendo un estudio inmunohistoquímico y la determinación de receptores hormonales [137]. También permite la participación de la paciente en la toma de decisiones.

Varios estudios [138, 139] han demostrado que las cirugías conservadoras realizadas por cáncer de mama tienen un mayor porcentaje de márgenes negativos (libres de enfermedad residual) cuando el diagnóstico se realiza por vía percutánea, que cuando es realizado por biopsia abierta quirúrgica.

3. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

Dado que la mayoría de cánceres de mama son esporádicos sin poder detectarse en los mismos un factor de riesgo conocido, la enfermedad no puede prevenirse, y los esfuerzos en la prevención del cáncer de mama se dirigen a la detección precoz, es decir, es una prevención secundaria [140].

3.1. Prevención primaria.

La prevención primaria es el conjunto de acciones de protección y promoción de la salud, educación sanitaria, encaminadas a disminuir la incidencia del cáncer mediante la modificación de los hábitos, estilos de vida y factores ambientales que se han relacionado con un mayor riesgo en la mortalidad o incidencia del cáncer [141].

La única forma de disminuir la incidencia del cáncer de mama sería actuar sobre los factores de riesgo. Sin embargo los factores que se han relacionado con el cáncer de mama son difícilmente modificables, ya que los que tienen más peso en el desarrollo de la enfermedad son el sexo, la edad, y los antecedentes personales o familiares. Los factores dietéticos, hormonales y estilos de vida, aunque están relacionados, tienen un papel menos importante [141].

Un 10% aproximadamente de cánceres de mama pueden relacionarse con un factor genético. En estas pacientes, la mastectomía profiláctica, la ooforectomía bilateral profiláctica o el tratamiento con Tamoxifeno pueden disminuir de forma importante el riesgo para desarrollar cáncer de mama.

No obstante en la mayoría de los cánceres de mama no puede identificarse ningún factor de riesgo [142, 143].

3.1.1. Mastectomía profiláctica y ooforectomía bilateral profiláctica.

La mastectomía profiláctica bilateral es la extirpación quirúrgica de ambas mamas para prevenir el cáncer de mama. Puede reducir la incidencia de cáncer de mama y mejorar la supervivencia en mujeres de alto riesgo. La mastectomía profiláctica bilateral en mujeres con elevado riesgo genético es capaz de reducir un 95% el riesgo de cáncer de mama [144]. Existen dos opciones, la mastectomía simple o total y la mastectomía subcutánea.

La mastectomía subcutánea extirpa la glándula mamaria preservando la piel y el complejo areola-pezón. Ofrece mejor resultado cosmético y disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 90%.

La mastectomía simple o total elimina el riesgo hasta en un 95%, pero con gran perjuicio estético. Es conveniente plantear la reconstrucción inmediata en estos casos por motivos psicológicos [145].

La evaluación para la cirugía profiláctica comienza con una determinación del riesgo de la paciente y de los factores responsables del mismo. En una mujer con aumento del riesgo debido a historia familiar, será necesario un consejo genético previo a la realización de la cirugía profiláctica [146].

Varios autores han demostrado la disminución del riesgo de cáncer de mama 1º o 2º en pacientes con mastectomía profiláctica [142, 147-149] (tabla 12). Se ha demostrado que la disminución del riesgo del cáncer de mama mediante la mastectomía profiláctica es mayor en pacientes postmenopáusicas que en premenopáusicas [147].

La ooforectomía profiláctica consiste es la extirpación quirúrgica de los ovarios antes de que se presente la enfermedad. La ooforectomía bilateral elimina la fuente de estimulación de estrógenos en el tejido mamario con el beneficio adicional de disminuir el riesgo de cáncer de ovario y de cáncer de mama en pacientes portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2. Un cese

temprano de la función ovárica disminuye el riesgo de cáncer de mama [150, 151].

Tabla 12. Reducción del riesgo en pacientes con mastectomía profiláctica.

Autor	Pacientes	Seguimiento (años)	Disminución del riesgo
Mc Donnell et al	Pacientes con cáncer de mama sometidos a mastectomía contralateral	10 años	94%
Hartman et al	Pacientes con historia familiar de cáncer de mama	14 años	92% en el alto riesgo 89% en el moderado riesgo
Hartman et al	Portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2	13 años	89 - 100%
Meijers-Heijboer et al	Portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2	3 años	100%

La ooforectomía profiláctica tiene mayor papel protector del cáncer de mama en pacientes portadoras de mutaciones, si la cirugía se realiza antes de los 40 años de edad. En pacientes portadores de mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2, la reducción del riesgo con la mastectomía profiláctica se ha demostrado en un 90% y con la ooforectomía hasta un 50% [150, 151].

3.1.2. Tratamiento con Tamoxifeno.

Durante años era conocido que la terapia adyuvante con antiestrógenos, con parcial acción agonistas de estrógenos, como el Tamoxifeno, disminuía la incidencia del cáncer contralateral en la mujer con diagnóstico de cáncer de mama hasta en un 30 a 50% [152-154].

Hoy día se utiliza en la prevención primaria en mujeres de alto riesgo. Los tumores que expresan receptores estrogénicos positivos tienen mayor efecto

que los que tienen receptores negativos. Sin embargo, las mujeres con mutaciones BRCA1 tienen una mayor probabilidad de presentar tumores con receptores estrogénicos negativos, y obtienen menor beneficio con Tamoxifeno [155].

Otros nuevos agentes se investigan en la prevención primaria como el Raloxifeno y los Inhibidores de la Aromatasa [137].

3.2. Prevención secundaria. Programas de detección precoz.

Dado que no es posible evitar la enfermedad, los esfuerzos en la prevención del cáncer de mama están orientados al diagnóstico precoz, con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad y permitir tratamientos menos agresivos.

El cáncer de mama permite establecer programas de detección precoz, pues cumple los criterios de Wilson (1966), que hacen referencia a las características que debe reunir la enfermedad sobre la que se pretende aplicar y programar el diagnóstico precoz [156]:

- La enfermedad ha de ser un problema de salud pública.
- Debe conocerse la historia natural de la enfermedad.
- La enfermedad debe tener una fase latente o preclínica.
- Debe existir un test o prueba capaz de diagnosticar la enfermedad en estadios iniciales.
- Debe haber una buena aceptabilidad de ese test por parte de la población.
- El método debe ser asumible desde el punto de vista económico.
- Debe disponerse de un tratamiento aceptado en los casos diagnosticados.
- El pronóstico de la enfermedad debe ser mejor en estadios iniciales.
- Debe haber una continuidad de los exámenes periódicos.

De todos los métodos utilizados para la detección precoz del cáncer de mama sólo la mamografía ha demostrado ser eficaz para disminuir la mortalidad por cáncer de mama [157, 158].

La evidencia sobre el beneficio del cribado mamográfico para reducir la mortalidad por cáncer de mama se basa en estudios randomizados realizados en EEUU y Europa a partir de los años 60. Dichos estudios han demostrado una reducción de la mortalidad del orden del 25-30% en el grupo de cribado [159-163].

Además de reducir la mortalidad, el cribado mamográfico permite el diagnóstico de tumores más pequeños, con ganglios negativos, lo cual facilita opciones de tratamiento menos agresivas, como la cirugía conservadora en lugar de la mastectomía, y la BSGC en lugar de la linfadenectomía axilar [3, 5].

3.2.1. Programas de detección precoz.

En España los **programas de detección precoz** comienzan en el año 1990 a iniciativa de las comunidades autónomas. En todas ellas la metodología del programa es muy similar con pocas diferencias[156]:

- Todas incluyen la franja de edad de los 50 a los 65 años.
- La periodicidad del cribado es de 24 meses.
- La citación de pacientes de la población diana se realiza tomando bases poblacionales como el padrón y/o la tarjeta sanitaria.
- El sistema de lectura mamográfica es variable, desde la lectura simple a la doble lectura sin consenso. Los sistemas de lectura asistidos por ordenador (CAD) ya se están utilizando en algunas unidades.
- En las unidades de detección habitualmente se realizan las proyecciones convencionales, por lo que algunas mujeres se derivan a unidades de referencia para la realización de pruebas complementarias.

4. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

4.1. Clasificación TNM.

El American Joint Comité del cáncer ha desarrollado el sistema TNM para la estadificación del cáncer de mama [164, 165]. El sistema incluye información clínica y patológica, y se basa en el tamaño del tumor (T), el número de ganglios regionales afectados (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M). Las distintas combinaciones de T, N y M dan lugar a los distintos estadios. El estadio del cáncer de mama es importante porque es determinante para el tratamiento y el manejo del paciente.

Con el actual desarrollo en el diagnóstico y manejo del cáncer de mama, el tamaño medio del tumor detectado ha disminuido, así como la probabilidad de metástasis axilares, y los tumores pequeños se tratan con una terapia mínima local. Ello ha propiciado el desarrollo de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

El ganglio centinela es el primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático del tumor, tiene un alto valor predictivo sobre el estado de la axila. Ello permite al patólogo realizar un estudio histológico más completo sobre el ganglio centinela, mediante cortes histológicos seriados, tinciones de inmunohistoquímica con citoqueratinas y estudios moleculares (técnicas de PCR), lo cual no sería aplicable a la totalidad de los ganglios axilares.

En la actualidad se utiliza la 6ª edición de la clasificación del TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), que incluye cambios importantes fundamentalmente en el factor N, como son la detección de lesiones metastásicas ganglionares microscópicas [166].

Existe una clasificación TNM clínica y una patológica.

4.1.1. Clasificación Clínica TNM.

Es la clasificación realizada antes de la cirugía, basada en los hallazgos de la exploración física y exploraciones complementarias, así como toda la información disponible antes del primer tratamiento, las cuales determinan el tamaño del tumor (T) (tabla 13), el número de ganglios regionales afectados (N) (tabla 14) y la presencia o ausencia de metástasis (M) (tabla 15). Puede ser modificada posteriormente por la clasificación anatomopatológica.

Tabla 13. Clasificación Clínica del tumor primario (T) del cáncer de mama (6° edición del American Joint Committee on Cancer- AJCC).

TX	No se puede valorar el tamaño del tumor primario.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: - Tis (DCIS): Carcinoma ductal in situ. - Tis (LCIS): Carcinoma lobular in situ. - Tis (Paget): Enfermedad del pezón sin tumor. La enfermedad de Paget asociada a tumor se clasifica en función del tamaño del tumor.
T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
	T1mic Microinvasión de 0.1 cm de diámetro máximo.
	T1a Diámetro máximo mayor de 0.1 cm, pero menor o igual a 0.5 cm.
	T1b Diámetro máximo mayor de 0.5 cm, pero menor o igual a 1 cm.
	T1c Diámetro máximo mayor de 1 cm, pero menor o igual a 2 cm.
T2	Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm.
T3	Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm.
T4	Cualquier tamaño tumoral con extensión directa a la pared torácica o a la piel. El término pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato anterior, pero no el músculo pectoral.
	T4a Extensión a la pared torácica.
	T4b Edema (incluyendo la piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama, o nódulos subcutáneos satélites confinados a dicha mama.
	T4c Ambos (T4a y T4b).
	T4d Carcinoma inflamatorio.

Tabla 14. Clasificación Clínica de la extensión a ganglios linfáticos regionales (N) del cáncer de mama (6º edición del American Joint Committee on Cancer- AJCC).

NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar (por ejemplo, eliminados previamente)
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis móviles en ganglios axilares homolaterales
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o en ganglios linfáticos internos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes* en ausencia de evidencia clínica de metástasis de ganglios linfáticos axilares
	N2a Metástasis de ganglios linfáticos axilares fijados entre ellos o a otras estructuras
	N2b Metástasis sólo en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares axilares con o sin afectación axilar de ganglios linfáticos; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en presencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidente, o metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o internos
	N3a Metástasis de ganglios linfáticos infraclaviculares
	N3b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos y axilares
	N3c Metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares

*Clínicamente aparente se refiere a observados con examen clínico o con pruebas de imagen distintas de la linfogammagrafía.

Tabla 15. Clasificación Clínica de la presencia de metástasis a distancia (M) del cáncer de mama (6º edición del American Joint Committee on Cancer- AJCC).

MX	Las metástasis a distancia no se pueden evaluar
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

4.1.2. Clasificación Anatomopatológica pTNM.

Es la clasificación que se realiza tras la intervención quirúrgica y con el examen histopatológico de los tejidos extirpados y puede modificar la clasificación TNM. Va precedida por el subíndice “p” (Tabla 16).

En la clasificación patológica pTNM del cáncer de mama:

- El **tumor primario (pT)** utiliza los mismos criterios que en la clasificación clínica.
- La clasificación patológica de la extensión a **ganglios linfáticos regionales (pN)** se muestra en la tabla 16.
- Las **metástasis a distancia (pM)** utiliza los mismos criterios que en la clasificación clínica.

*La clasificación de la extensión a los ganglios linfáticos regionales está basada en la disección axilar de los ganglios linfáticos con o sin biopsia selectiva del ganglio centinela. Si la clasificación está basada únicamente en el estudio del ganglio centinela, sin realizar posteriormente la disección de los ganglios linfáticos de la axila se añade al final las siglas “sn” (sentinel node).

† Células tumorales aisladas se definen como grupos de células con un tamaño menor o igual a 0.2mm normalmente detectadas por estudio inmunohistoquímico pero que pueden ser verificadas con tinción hematoxilina-eosina. Normalmente no muestran actividad metastásica.

‡Reacción en cadena de la polimerasa/transcriptasa inversa.

Tabla 16. Clasificación patológica de la extensión a ganglios linfáticos regionales p (N)*.

pNX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar (por ejemplo, se realizó linfadenectomía).	
pN0	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales. Sin estudio adicional para células tumorales aisladas†.	
	pN0(i-)	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales, con estudio inmunohistoquímico negativo.
	pN0(i+)	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales, con estudio inmunohistoquímico positivo, pero con el grupo de células ≤ 0.2 mm
	pN0(mol-)	Ausencia de metástasis por estudios histológicos en ganglios regionales con estudio molecular negativo (PCR)†.
	pN0(mol+)	Ausencia de metástasis por estudios histológicos en ganglios regionales con estudio molecular positivo (PCR).
pN1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares homolaterales, y/o ganglios mamarios internos homolaterales con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no clínicamente aparente.	
	pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm, pero menor de 2.0 mm).
	pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.
	pN1b	Ganglios linfáticos mamarios internos con metástasis microscópicas detectada por la disección de un ganglio linfático centinela, pero no clínicamente aparente.
	pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y mamarios internos con metástasis microscópicas detectadas por la disección de ganglio centinela pero no aparentes clínicamente.
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos mamarios internos homolaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.	
	pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.
	pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparente en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares homolaterales, o en ganglios linfáticos homolaterales infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios homolaterales internos, clínicamente presentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas, en ganglios linfáticos internos mamarios o en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.	
	pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos uno mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares
	pN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente visibles en presencia de ganglios linfáticos axilares positivos; o metástasis en más de 3 ganglios linfáticos mamarios internos con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no visibles clínicamente.
	pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares

En la tabla 17 se muestran las distintas combinaciones de T, N y M que dan lugar a distintos estadios.

Tabla 17. Agrupación por estadios.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

*T1 incluye T1mic.

Los **cambios fundamentales entre la 5ª y la 6ª edición** del manual de la AJCC son los siguientes [165, 166]:

- Las micrometástasis se distinguen de las células tumorales aisladas por el tamaño y por la evidencia de actividad histológica maligna.

- Se han añadido identificadores para indicar el uso de técnicas como la biopsia selectiva del ganglio centinela y las nuevas técnicas moleculares e inmunohistoquímicas.

- Las clasificaciones mayores del estadio de los ganglios linfáticos se indican de acuerdo con el número de ganglios afectados, según lo determinado por tinción con hematoxilina y eosina o por tinción inmunohistoquímica.

- Las metástasis en ganglios infraclaviculares se han incluido como N3.

- Se reclasifican las metástasis en los ganglios de la mamaria interna basándose en el método de su detección y en la presencia o ausencia de afectación de los axilares. Las metástasis microscópicas halladas con la biopsia selectiva del ganglio centinela empleando linfogammagrafía, y no por estudios de imagen o examen clínico, se clasifican como N1. Si hay afectación macroscópica de los ganglios detectada por estudios de imagen o por examen clínico se clasifica como N2, si no hay también afectación de ganglios axilares y como N3, si hay afectación de ganglios en ambas.

- Las metástasis en los ganglios supraclaviculares se reclasifican como N3 en vez de clasificarse como M1.

4.2. Estadificación pretratamiento.

Hoy día existen múltiples alternativas para el tratamiento del cáncer de mama. La adecuada estadificación pretratamiento, permite orientar el manejo individualizado del paciente con cáncer de mama.

La estadificación clínica y por técnicas de imagen debe realizarse previamente a la decisión terapéutica. Desde el punto de vista práctico, incluye el estudio de extensión locorregional y de metástasis a distancia.

La estadificación locorregional pretratamiento comprende la determinación de la T (tumor) y la N (afectación de ganglios linfáticos regionales), tanto por la valoración clínica, las técnicas de imagen y los procedimientos intervencionistas [166].

Los factores a determinar son:

- Tamaño tumoral.
- Presencia de tumor múltiple (multifocalidad, multicentricidad) y bilateralidad.

- Afectación de estructuras vecinas como pared torácica, músculo pectoral o complejo pezón-areola.
- Afectación ganglionar.

El tamaño y la presencia de tumor múltiple / bilateral, determinan la indicación del tipo de cirugía (conservadora o mastectomía).

El tamaño tumoral y la afectación ganglionar establecen la indicación del tipo de tratamiento inicial (quimioterapia neoadyuvante o cirugía).

El tamaño, la existencia o no de tumor múltiple y el estado ganglionar determinan la posibilidad de realizar biopsia selectiva de ganglio centinela, o seleccionar la indicación de linfadenectomía axilar [167].

Las pruebas que disponemos para la estadificación pretratamiento en el cáncer de mama son la mamografía, la ecografía mamaria y axilar, biopsia percutánea del tumor, biopsia percutánea de los ganglios axilares, RM mamaria y la Medicina Nuclear.

4.2.1. Valoración del tamaño tumoral, tumor múltiple y bilateralidad.

4.2.1.1. Exploración física.

La exploración física de la mama debe constar de inspección y palpación de la mama y sus regiones axilares [13]. No es útil en lesiones asintomáticas y tiene un valor limitado en las sintomáticas. En lesiones palpables tiende a sobreestimar el tamaño tumoral, por inclusión en el tamaño lesional del edema /inflamación del tejido no tumoral adyacente [168].

4.2.1.2. Mamografía / Ecografía.

La combinación de ambas técnicas aporta información generalmente fiable, aunque con limitaciones: sobreestimación o infraestimación del tamaño, detectabilidad de lesiones adicionales dependiente de las características de la mama y dificultad en la valoración de estructuras adyacentes [169].

4.2.1.3. RM.

Es la técnica de elección y está indicada su realización en la estadificación locorregional de carcinomas confirmados histológicamente. Es la técnica más precisa en la determinación del tamaño tumoral, detección de multifocalidad /multicentricidad, detección del componente intraductal asociado, afectación de estructuras vecinas o de la mama contralateral [96, 99, 170, 171].

4.2.2. Valoración de la afectación ganglionar.

La presencia de afectación ganglionar axilar es el predictor más preciso en el pronóstico de las mujeres sin enfermedad a distancia [47].

La probabilidad de positividad de los ganglios se correlaciona con el tamaño del tumor primario. Así dependiendo del tamaño tumoral, el 20-50% de pacientes con carcinomas invasivos se prevee que van a tener metástasis en ganglios linfáticos [72].

4.2.2.1. Exploración física.

La palpación y la exploración física ha sido hasta hace unos años el único método de estadificación axilar pretratamiento. Debe realizarse de forma sistemática. Puede detectar adenopatías metastásicas axilares y supra o infraclaviculares si están aumentadas de tamaño y presentan características clínicas de sospecha (alta consistencia y/o adheridas a planos adyacentes) [172].

El examen físico tiene una baja sensibilidad que oscila entre 34-76% [173-176] y no es capaz de distinguir ganglios metastásicos de ganglios reactivos. No es de utilidad en adenopatías no palpables por la localización profunda o el pequeño tamaño, y es inespecífica por la alta probabilidad de falsos positivos en adenopatías reactivas /inflamatorias, hasta en el 25% de los pacientes [177].

4.2.2.2. Mamografía.

Las adenopatías pueden ser visibles en la proyección oblicuo mediolateral de la mamografía. Las características de sospecha son el aumento de la densidad, la forma redondeada y la pérdida del hilio graso, con o sin aumento de tamaño [178, 179].

Algunos trabajos como el de Walsh y cols. describen una sensibilidad del 31% y especificidad del 97% demostrando como ganglios sospechosos de malignidad los que presentan un aumento homogéneo de la densidad con diámetro mayor a 33 mm, bordes mal definidos o espiculados, o bien contienen calcificaciones intranodales [180].

4.2.2.3. TC.

Se han publicado algunos trabajos sobre la aportación del TC helicoidal en la diferenciación de los ganglios benignos y malignos en pacientes con cáncer de mama. Uematsu y cols, demostraron que mediante el TC helicoidal se puede valorar la estructura interna de los ganglios axilares. En su estudio, correlacionaron los hallazgos del TC con el estudio histológico in vitro de los ganglios, siendo capaces de detectar la extensión extracapsular de las metástasis en los ganglios [181].

4.2.2.4. Ecografía axilar.

La ecografía es el método diagnóstico que ha demostrado más utilidad en la valoración de los ganglios axilares. Es un técnica no invasiva y cómoda para el paciente. Valora la presencia de ganglios no palpables así como sus características morfológicas. Permite identificar y caracterizar la presencia de ganglios linfáticos no sólo a nivel axilar, sino también es accesible a las distintas cadenas ganglionares regionales, como supra e infraclavicular, la cadena mamaria interna, e incluso ganglios intramamarios [182, 183].

La sensibilidad de la ecografía en la detección de las metástasis axilares ganglionares oscila entre 42-56%, con una especificidad del 70-90%, según los distintos autores [184]. Permite valorar alteraciones en el tamaño y la forma de los ganglios que pueden reflejar la presencia de metástasis subyacentes [9], así como plantear la realización de biopsia percutánea en los casos necesarios para su detección.

Algunos autores como Britton y cols. valoran el diámetro transversal del ganglio para la detección de ganglios metastásicos, demostrando que si es ≤ 5 mm, presenta una OR de 1 para malignidad, y el riesgo de malignidad se triplica por cada 5 mm de incremento del diámetro transversal del ganglio, llegando a obtener una OR de 7.4 cuando el diámetro transversal es ≥ 10 mm [10].

Otros autores como Nori y cols., determinan la relación entre el diámetro total del ganglio respecto al diámetro del hilio. Si la relación es $\geq 50\%$, se considera un ganglio normal, y si la relación es $<$ del 50% corresponde a un ganglio sospechoso de malignidad [185]. No obstante, el tamaño puede ser similar en ganglios benignos y malignos.

Sin embargo, los criterios ecográficos para la valoración de metástasis ganglionares se han centrado no sólo en la forma de los ganglios (relación longitud-ancho del ganglio), sino también en la ecogenicidad del hilio (presencia o ausencia del hilio ecogénico). La mayoría de los autores consideran signos ecográficos de sospecha: la morfología redondeada del ganglio, la pérdida del hilio graso y el engrosamiento focal o difuso de la cortical del ganglio [186, 187]. Esto puede ser debido a que las células metastásicas se depositan inicialmente en la periferia del ganglio dando alteraciones morfológicas corticales, y posteriormente afectan el hilio ganglionar [186].

Algunos autores, como Bedi y cols. así como Duchesne y cols., correlacionaron los hallazgos ecográficos de los ganglios linfáticos con el estudio anatomopatológico de los ganglios extraídos en la linfadenectomía

axilar. Ambos obtienen un mayor valor predictivo positivo ante ganglios con engrosamiento cortical focal nodular, con un 29% y 53% respectivamente en sus trabajos, y ante ganglios con ausencia de hilio graso, con valores predictivos positivos de 58% y 87% respectivamente [186, 187].

Otros, como Koelliker y cols. utilizaron criterios como el engrosamiento cortical, el contorno ganglionar, la ecogenicidad y la apariencia del hilio para distinguir entre ganglios benignos y malignos. Demostraron que el hallazgo con mayor valor predictivo para afectación metastásica fue la cortical hipoecogénica (VPP= 97%), el hilio excéntrico (VPP= 94%) y el hilio ganglionar completamente reemplazado (VPP= 100%) [188].

Debido a la variedad de los hallazgos descritos, y a que podemos encontrar ganglios con afectación metastásica que presentan características semejantes a los ganglios reactivos, limitando la habilidad de esta modalidad para el diagnóstico preciso, se hace necesario un estudio histológico de los mismos para una mejor estadificación preoperatoria y para la toma de decisiones, ya que influye en la indicación de la técnica del ganglio centinela o tratamiento neoadyuvante.

4.2.2.5. El estudio citológico.

Algunos autores utilizan la punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el estudio citológico de los ganglios con intención de mejorar la precisión de la ecografía, y obtienen una sensibilidad que oscila entre 36-93% y una especificidad entre 88-100% según los autores [187-189].

Al sumar la PAAF a la ecografía, se ha demostrado que aumenta la especificidad en la estadificación axilar [129, 173, 190, 191]. Bonema y cols fueron los primeros en demostrar el aumento de la sensibilidad y especificidad de la ecografía combinándola con el estudio citológico de los ganglios más sospechosos [184]. Desde entonces algunos autores han estudiado la eficacia de la PAAF en identificar las metástasis axilares en el estudio preoperatorio.

Existe una gran cantidad de trabajos publicados en la literatura sobre la utilización de la PAAF, así Bonema y cols. comenzaron en el año 1997 realizando PAAF con agujas de calibre 21G, en los ganglios que visualizaban ecográficamente, independientemente del modelo ecográfico ganglionar, y demostraron una sensibilidad del 80% y especificidad del 100% [184].

Más adelante Deurloo y cols. en el año 2003, en su estudio con 66 PAAF realizadas sólo en ganglios sospechosos de malignidad, demostraron una sensibilidad del 75% y especificidad del 100%, con un 11% de muestras inadecuadas [192].

Otros autores como Kuenen-Boumeester y cols. o bien Popli y cols., en sus estudios con la PAAF, describen hasta un 27% y un 30% de muestras inadecuadas respectivamente [128, 129].

Se ha descrito una sensibilidad de la PAAF en la detección de metástasis axilares que oscila entre 36-93% y una especificidad entre 88-100% según los autores. Si bien es una técnica no excesivamente cara, y poco invasiva, la PAAF presenta falsos positivos y falsos negativos, depende de un citólogo experto y falla en la detección de depósitos metastásicos de pequeño tamaño en los ganglios axilares [8].

4.2.2.6. Biopsia percutánea ganglionar axilar.

Una buena alternativa es la utilización de la biopsia percutánea con aguja gruesa en el estudio de los ganglios axilares, ya que permite un estudio histológico más completo sin la necesidad de contar con un patólogo presente durante el procedimiento, y con la posibilidad de determinación de los receptores hormonales y estudio inmunohistoquímico [7, 193].

Existen pocos artículos publicados sobre la utilización de la biopsia con aguja gruesa en los ganglios axilares. Los primeros artículos se describen en el año 2003, por Damera y cols, en una serie de 166 pacientes realizaron 48

biopsias percutáneas con aguja gruesa de calibre 14G, biopsiando solo los ganglios sospechosos para malignidad y demostró una sensibilidad del 42% y una especificidad del 100% [194].

Otros autores como Topal y cols, en el año 2005, publicaron una serie de 39 pacientes realizando biopsia percutánea y aguja gruesa de calibre 16G, en los ganglios sospechosos, y demostraron una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%. Obtuvieron solo 5 casos de complicaciones leves de tipo dolor local [172].

La sensibilidad de la biopsia con aguja gruesa axilar varía según los autores entre un 42% [194], hasta un 94% [7]. Ambos autores realizan biopsia percutánea con aguja gruesa de los ganglios con características sospechosas, y presentan mayor probabilidad de afectación metastásica en la biopsia percutánea axilar a mayor tamaño tumoral [7, 194].

Otros autores como Roshni y cols, utilizan ambas técnicas, la PAAF (con un calibre de 25G) y la biopsia con aguja gruesa (con calibre 18G), en ganglios sospechosos de malignidad y demuestran en 22 PAAF realizadas, una sensibilidad del 75% y en 25 biopsias con aguja gruesa, una sensibilidad del 82%, y en ambos la especificidad es del 100%.

Algunos autores en sus trabajos, comienzan la valoración patológica de los ganglios axilares mediante PAAF, continuando posteriormente y a medida que adquieren experiencia, con biopsia percutánea con aguja gruesa de los ganglios patológicos [10].

La biopsia percutánea axilar con aguja gruesa es una técnica no muy extendida, probablemente por temor a posibles complicaciones dada la proximidad de los vasos y al plexo axilar, sin embargo los autores, no han mostrado complicaciones importantes.

Estudios más recientes y con series más amplias de pacientes como la de Hiroyuki y cols en año 2009, incluyen 100 biopsias percutáneas con aguja gruesa 14G, en ganglios sospechosos y demuestran una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%. Describen solo 3 casos con complicaciones leves (dolor local y sangrado leve) [10].

Britton en el mismo año, en su serie de 121 biopsias con aguja gruesa, de calibre 16G, obtiene una sensibilidad del 53%, describiendo solo una complicación que fue un hematoma leve.

4.2.2.7. RM.

Su sensibilidad es alta en todos los territorios ganglionares, aunque la ecografía sigue siendo la técnica de elección.

Algunos autores han intentado distinguir entre los ganglios benignos y los malignos utilizando la RM, como Mumtaz y cols. [195, 196] que valoraron los ganglios axilares tras la administración de gadolinio, y consideraron ganglios sospechosos cuando realizaban con contraste y presentaban un tamaño superior a 5 mm. Obtuvieron una sensibilidad del 90% y especificidad del 82%.

Otro estudio realizado por Stets y cols. basándose en ganglios mayores de 6 mm y valoración de cambios de señal en secuencias potenciadas en T2, demostraron una sensibilidad del 82% y especificidad del 92% para la detección de metástasis axilares [197].

La especificidad es mayor cuando el análisis se basa en criterios morfológicos, ya que existe un importante solapamiento en las características cinéticas de las adenopatías metastásicas y las inflamatorias.

Existen algunos trabajos que utilizan la resonancia con contrastes de tipo superparamagnéticos con nanopartículas de hierro para la estadificación preoperatoria de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama. Se

consideraron patológicos los ganglios con realce periférico en anillo o realce inhomogéneo y mostraron una sensibilidad del 83% y una especificidad del 100%. Sin embargo las pequeñas metástasis ganglionares menores a 2 mm no se detectaron en la RM [112, 127].

La espectroscopia por RM aporta información al diagnóstico, mediante la detección de niveles elevados de colina, el cual es un marcador de actividad tumoral. Se ha utilizado la RM espectroscopia en la evaluación de los ganglios axilares de pacientes con cáncer de mama, detectando la colina como marcador para metástasis axilares.

Existen trabajos como el de Yeung y cols., basándose en el pico de colina con una RM espectroscopia de 1.5Teslas, evaluaron la presencia de metástasis axilares en 39 pacientes. El autor consideró que un pico de colina mayor de 2, es un marcador de metástasis en ganglios linfáticos y obtuvo una sensibilidad del 69% y una especificidad del 100%, comparándolo con el estudio histológico de los ganglios [115, 198, 199].

Pero no existe ninguna modalidad de imagen capaz de detectar las metástasis ganglionares microscópicas detectadas mediante la BSGC.

4.2.2.8. Medicina Nuclear.

El PET (tomografía por emisión de positrones) y la combinación de PET-tomografía computarizada (CT) se está utilizando en la estadificación inicial del cáncer de mama, con una alta capacidad para detectar metástasis a distancia.

Desde la primera publicación de Kubota y cols.[126], acerca de la utilización del PET en el diagnóstico del cáncer de mama, varios artículos han estudiado la sensibilidad y especificidad del PET-FDG en la detección de las metástasis axilares.

Eubank y cols. en una revisión del tema, mostraron una sensibilidad que oscilaba entre el 57% y el 100% y una especificidad entre 66% y 100% según los autores, para la detección de las metástasis axilares [200].

A pesar de la alta sensibilidad y especificidad descrita, esta modalidad no es suficiente para la estadificación axilar. Las pequeñas metástasis axilares no suele detectarlas debido a la baja resolución espacial, y no es capaz de demostrar el número de ganglios afectados, factor importante en el pronóstico de la paciente.

Una ventaja del PET-FDG es la capacidad para detectar metástasis fuera de la axila, particularmente en la cadena mamaria interna y a nivel supraclavicular, que a menudo son metástasis clínicamente ocultas y pobremente visualizadas por la radiología convencional. La sensibilidad descrita es del 60 al 90% [201-203].

4.2.3. Valoración de las metástasis a distancia.

El riesgo de metástasis sistémicas se incrementa con el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. La valoración de las metástasis sistémicas incluye el examen físico, estudios analíticos y pruebas de imagen.

El estudio de extensión (sólo se realiza en los carcinomas infiltrantes) consta de radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea (tumores mayores de 3 cm y/o con ganglios positivos), marcadores tumorales y TC toracoabdominal. Este último en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o con una afectación superior a 4 ganglios a nivel axilar.

Otros exámenes radiológicos como el PET, el PET-TC, o la RM pueden ser útiles para evaluar lesiones dudosas en otras técnicas convencionales.

5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es una enfermedad sistémica y la diseminación microscópica puede ocurrir en estadios tempranos, independiente incluso de la extensión linfática. Estas consideraciones biológicas, el diagnóstico más temprano, y la posibilidad de tratamientos adyuvantes eficaces han cambiado drásticamente el manejo del paciente con cáncer de mama en estadios iniciales.

Hoy día se intenta realizar un tratamiento individualizado para cada paciente que se diagnostica de cáncer de mama. Se valoran las distintas modalidades de tratamiento y se planifica la mejor opción terapéutica, intentando mejorar la tasa de recurrencias, conseguir una mayor supervivencia global, con menos secuelas permanentes y un mejor resultado estético.

Todas las pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama deberían ser presentadas en un comité multidisciplinar de patología mamaria, formado por un equipo de profesionales entre los que se encuentren radiólogos, cirujanos generales, cirujanos plásticos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, anatomopatólogos, médicos nucleares y ginecólogos entre otros especialistas, y decidir así un plan de tratamiento específico para cada mujer.

5.1. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado de forma significativa, con tendencias hacia un tratamiento menos invasivo. La cirugía conservadora de la mama seguida de radioterapia ha llegado a ser una alternativa a la mastectomía en pacientes con CDIS o estadios iniciales del cáncer de mama invasivo.

El uso de la terapia neoadyuvante ha permitido realizar cirugías conservadoras de la mama en tumores inicialmente grandes, gracias a la

buena respuesta a la terapia sistémica. La utilización de la BSGC ha permitido evitar linfadenectomías axilares innecesarias en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, evitando morbilidad [3, 5].

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de mama incluyen:

- Cirugía conservadora: tumorectomías o técnicas de cirugía oncoplástica.
- Mastectomía radical /simple con /sin reconstrucción mamaria.
- Manejo quirúrgico sobre la axila: BSGC y /o Linfadenectomía axilar.

La selección del enfoque terapéutico va a depender de la localización y tamaño de la lesión, del análisis de las pruebas de imagen realizadas, del tamaño de la mama y de la actitud de la paciente sobre la preservación de la mama.

La estadificación axilar se realiza en todos los pacientes con cáncer invasivo. Tradicionalmente se ha realizado la linfadenectomía axilar. Hoy día se está sustituyendo por la BSGC que implica la extracción de menos ganglios axilares, sin comprometer la estadificación ganglionar axilar.

5.1.1. Cirugía conservadora.

Es la extirpación quirúrgica del tumor primario (mediante cuadrantectomía o tumorectomía) y de una cantidad de tejido sano adyacente hasta conseguir márgenes libres, seguido de radioterapia de la mama restante.

Gran número de estudios han documentado que la cirugía conservadora de la mama o la mastectomía radical modificada para el control de la enfermedad local, son tratamientos equivalentes en estadios iniciales y tienen igual supervivencia [204]. Así la cirugía conservadora será la primera opción terapéutica en el cáncer infiltrante en estadios I y II, siempre que no existan contraindicaciones para su utilización.

La cirugía conservadora hoy por hoy no se considera un tratamiento oncológico radical, y requiere de radioterapia primaria para ser un único tratamiento. Así la enfermedad residual que pueda quedar postoperatoriamente en la mama se elimina con la radioterapia postoperatoria, que reduce la recidiva local. En los carcinomas infiltrantes se acompaña de extirpación quirúrgica ganglionar (BSGC o linfadenectomía axilar).

Las **indicaciones** para la cirugía conservadora son:

- Capacidad de poder administrar Radioterapia.
- Resultado estético aceptable.
- Capacidad de obtener márgenes negativos en la cirugía conservadora.

Las **contraindicaciones** a la cirugía conservadora incluyen:

- Primer o segundo trimestre de embarazo.
- Mal resultado cosmético tras reseca el tumor con márgenes.
- La presencia de radioterapia previa en la mama o en la pared torácica.
- Imposibilidad de obtener márgenes negativos tras reexcisión de la lesión.
- Enfermedad multicéntrica.
- Carcinomas sincrónicos, sobre todo si están muy separados o en diferentes cuadrantes de la mama.
- Enfermedades del tejido conectivo (por la excesiva toxicidad de la radiación).
- No poder realizarse un seguimiento posterior al tratamiento.
- Falta de consentimiento de la paciente.

En el tratamiento del cáncer localmente avanzado (tumores T3 y T4 o N2) se puede comenzar con quimioterapia neoadyuvante para disminuir el tamaño del tumor y permitir una cirugía conservadora de la mama. Estudios clínicos han demostrado que utilizando quimioterapia neoadyuvante es posible

conseguir hasta un 25-30% de pacientes candidatas a cirugía conservadora [205, 206].

Si la quimioterapia neoadyuvante no consigue una disminución suficiente del tamaño tumoral, debe considerarse la mastectomía radical como primera opción. El objetivo de la cirugía es conseguir el mayor control local posible para evitar las recidivas en la pared torácica.

5.1.1.1. Colocación de sistemas aguja-arpón.

Los sistemas aguja-arpón se utilizan como guía de tratamiento en la cirugía conservadora de la mama. Consiste en la colocación de forma prequirúrgica de sistemas aguja-arpón o guías en lesiones no palpables de mama, con el fin de facilitar su localización en el quirófano. Como guía de imagen, puede utilizarse la ecografía, placas de compresión fenestradas o sistemas de estereotaxia. Habitualmente se utiliza en carcinomas no palpables diagnosticados previamente en biopsia percutánea, o en otras lesiones de alto riesgo que deben manejarse con biopsia quirúrgica.

5.1.2. Mastectomía radical /simple.

Es la extirpación de la totalidad de la glándula mamaria. En función de la técnica puede incluir la conservación o resección parcial de los músculos pectorales.

En los carcinomas infiltrantes se acompaña de extirpación ganglionar (BSGC o linfadenectomía axilar). La radioterapia del lecho de mastectomía está indicada en casos seleccionados.

La cirugía conservadora es generalmente el procedimiento de elección para el cáncer de mama operable. Las contraindicaciones para la cirugía conservadora son las indicaciones para la mastectomía:

Las **indicaciones absolutas** son:

- Primer o segundo trimestre de embarazo.
- Multicentricidad.
- Radioterapia previa en la mama.
- Elección de la paciente de realizar mastectomía en lugar de cirugía conservadora.

Las **indicaciones relativas** son:

- Tumor de gran tamaño en proporción al tamaño de la mama.
- Tumores en localización central de la mama.
- Historia de enfermedad del tejido conectivo.
- Mama de gran tamaño que contraindique la Radioterapia.

La desventaja, es el impacto psicológico asociado a la pérdida de la mama. La reconstrucción mamaria, inmediata o retardada, debe ser ofrecida a la paciente que se realiza una mastectomía.

5.1.3. Manejo quirúrgico de la axila: BSGC / Linfadenectomía axilar.

En pacientes con cáncer invasivo, el estado ganglionar es uno de los factores pronóstico más importantes [207]. Influye en la decisión del tratamiento quirúrgico local o bien en la necesidad de administrar quimioterapia neoadyuvante.

Durante años, la linfadenectomía axilar reglada ha formado parte del tratamiento del cáncer de mama, la cual conllevaba una importante morbilidad. Hoy día, las mejoras en la imagen y detección del cáncer de mama han conllevado un diagnóstico en estadios más precoces, libre de metástasis a nivel de ganglios linfáticos axilares.

Así ha surgido la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como un procedimiento preciso, mínimamente invasivo, y alternativo a la linfadenectomía axilar para conocer el estado de los ganglios linfáticos, obviando la necesidad de realizar una linfadenectomía cuando la BSGC es negativa.

5.1.3.1. Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

El primer ganglio o ganglios que reciben el drenaje linfático de un área específica de la mama se denominan ganglio /s centinela /s. Estos ganglios son los que tienen mayor probabilidad de contener metástasis si el tumor ha metastatizado.

Fisher aportó que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica y que la linfadenectomía axilar tiene valor pronóstico, considerándose terapéutica solo en cuanto al control regional de la enfermedad [208, 209]. Todo esto planteó la necesidad de reducir la agresión quirúrgica en las pacientes sin evidencia de invasión regional.

En 1977 Cabañas estableció el concepto del ganglio centinela (GC) y utilizó la linfangiografía para localizar el ganglio centinela en pacientes con cáncer de pene y afirmó que este ganglio era la primera localización de las metástasis ganglionares, pudiendo ser el único afecto y concluyó que si la biopsia del GC era negativa, se podía evitar la linfadenectomía inguinal [210]. En la década de los 80, Morton y cols. aplicaron el concepto del GC en el melanoma maligno utilizando colorantes vitales alrededor de la lesión y visualizando el trayecto linfático [211].

La hipótesis de validación del GC, la efectuó Turner, utilizando colorante en pacientes intervenidas de cáncer de mama y posteriormente se realizó linfadenectomía. Turner concluyó que si el GC estaba libre de metástasis, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinelas es menor a 0.1% [212].

El desarrollo de la técnica de BSGC ha supuesto el avance más significativo en el manejo de la enfermedad locorregional del cáncer de mama en estadio precoz. Comparando con la disección de los niveles I y II axilares, esta técnica presenta menor afectación de los movimientos del hombro, menos pérdida sensorial de la axila y del plexo braquial y menos edema crónico [213, 214].

Se realizará siempre que esté indicada, reservándose la linfadenectomía axilar para aquellas situaciones en las cuales esté contraindicada la técnica de BSGC o bien el estudio del ganglio centinela haya sido positivo.

En diversas reuniones de consenso y guías clínicas se han establecido las indicaciones actualmente aceptables para sustituir la linfadenectomía axilar clásica por la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama [3, 215-217]. No obstante, se requiere que el equipo multidisciplinar que trata a estas pacientes haya demostrado suficiente experiencia en la técnica mediante un periodo de aprendizaje que permita conocer las propias características operativas en términos de eficacia técnica y de sensibilidad (falsos negativos).

Es aceptable tras la validación del grupo de profesionales y de la curva de aprendizaje, que la tasa de detección de metástasis axilares sea > 90% con un porcentaje de falsos negativos ≤ 5% [3, 218].

- **Técnica de la BSGC**

La técnica para localizar el ganglio centinela (GC) de un tumor primario se basa en la administración de determinados agentes que sean capaces de viajar por la vía linfática hasta alcanzar el ganglio centinela, donde deben quedar atrapados por fagocitosis. Entre los trazadores que se pueden utilizar se encuentran radiofármacos, colorantes o una combinación de ambos.

- Se pueden distinguir las **siguientes etapas**:

- **Administración del radiofármaco.** Existen varias vías, las superficiales como la subdérmica / intradérmica o incluso en la areola (vía subareolar), que tratarían de detectar el GC por una vía indirecta. Y las vías profundas o intraparenquimatosas (peritumoral e intratumoral) que son más sensibles a los GC extraaxilares. En las lesiones no palpables la inyección se puede realizar asistida mediante ecografía o mamografía.

- **Estudio linfogammagráfico.** La linfogammagrafía prequirúrgica consiste en la detección bajo la gammacámara del o de los GCs de un tumor mamario horas antes de la cirugía. La detección gammagráfica se hace en varias proyecciones. Tras la obtención de la imagen, se marca el acceso cutáneo más corto al GC para orientar la incisión cutánea en quirófano.

Esta técnica nos permite obtener un “mapa” preoperatorio del drenaje linfático del tumor. La linfogammagrafía proporciona información de mapeo e indica la presencia del GC, su número, localización / accesibilidad y el grado de captación que cabe esperar in vivo.

- **Detección intraoperatoria del GC.** Consiste en la extirpación del GC detectado y medida de las cuentas ex vivo para verificar que se ha extirpado el punto de máxima captación. Para la detección intraperatoria de la radiación emitida, se utiliza una sonda portátil detector de partículas gamma en el quirófano.

- **Procesamiento y análisis de la pieza.** Es aconsejable el análisis intraoperatorio del o los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglios axilares afectos y evitando reintervenciones.

Las técnicas para analizar de forma intraperatoria el o los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. En el análisis definitivo postoperatorio de las muestras se debe completar el estudio del GC mediante secciones al menos cada 200 micras, realizando

técnicas de inmunohistoquímica si la técnica de Hematoxilina-eosina es negativa para detectar enfermedad.

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, pudiendo distinguir entre metástasis y micrometástasis en función de que sean mayores o menores de 2mm. respectivamente. La existencia de células tumorales aisladas o focos menores de 0.2mm no se considera afectación metastásica.

El ganglio centinela además del estudio intraoperatorio conlleva un estudio diferido.

- Si el ganglio centinela es negativo para malignidad, no se realiza la linfadenectomía.

- Si el ganglio centinela se encuentra afectado en el estudio intraoperatorio o en el diferido, se debe realizar linfadenectomía axilar, en el mismo tiempo quirúrgico o en un segundo tiempo quirúrgico.

Existen varias **cuestiones consensuadas** en Reuniones de grupos de Expertos, el último celebrado en Madrid 2007, en el que participaron especialistas en Cirugía General, Ginecología, Anatomía patológica, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Oncología Radioterápica, y en el que se llegaron a los siguientes acuerdos [215]:

- La BSGC es la técnica más adecuada en la estadificación regional del cáncer de mama.

- Ante la falta de estudios prospectivos y aleatorizados sobre distintos aspectos de la BSGC, precisaron unos aspectos técnicos y un proceso de validación (ya comentados anteriormente) y una serie de criterios de indicación.

- Es recomendable disponer de un diagnóstico histológico de carcinoma para plantear la BSGC.

Los **criterios de indicación** de la BSGC son [215]:

- Se recomienda realizar en carcinomas infiltrantes de hasta 5 cm de diámetro máximo, con axila negativa (clínica y ecográfica con o sin punción aspiración con aguja fina).

- En los casos de tumores multifocales /multicéntricos, con más de un foco infiltrante, cuya extensión global no supere los 5 cm de diámetro incluyendo todos los focos observados en pruebas de imagen.

- En el carcinoma intraductal extenso (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomía.

- En los pacientes varones con carcinoma de mama están aceptadas las mismas indicaciones previas.

- La realización de una biopsia excisional previa no contraindica la realización de BSGC, siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de un mes.

- La realización de BSGC previa a tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora, es aceptable, con buen nivel de evidencia. No está indicada después de la terapia sistémica primaria, salvo en caso de ensayo clínico específico para el estudio y validación de la técnica.

- En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa, en mujeres gestantes y en pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma, no existe evidencia para recomendar la BSGC.

Criterios de exclusión o **contraindicación**:

- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- La existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio.

5.1.3.2. Inyección de radiotrazadores.

En los últimos años y dada la introducción de la BSGC en el tratamiento del cáncer de mama, han aparecido otros sistemas de marcaje de lesiones no palpables como la técnica del ROLL (Radioguided occult lesion) o el SNOLL (Sentinel node occult localization lesion).

El ROLL permite la localización de lesiones no palpables mediante la inyección de radiotrazador en la misma guiado por la imagen y la utilización de gammasondas en el quirófano. Habitualmente utiliza partículas de mayor tamaño para que permanezcan en la lesión.

El SNOLL permite la identificación del ganglio centinela además de la localización de lesiones no palpables. Para el SNOLL se utilizan partículas de menor tamaño a mayor dosis o combinadas con macropartículas.

5.1.3.3. Linfadenectomía axilar.

Hasta ahora la linfadenectomía axilar era la única alternativa para la estadificación ganglionar, y actualmente ha sido sustituida por la BSGC. Hoy día se realiza la linfadenectomía axilar en los siguientes casos:

- Cuando se demuestre afectación metastásica axilar por el estudio histológico previo.
- Ante un resultado de BSGC positivo para células tumorales.

- Ante la no detección del ganglio centinela.
- No indicación de la técnica (ver contraindicaciones de BSGC, apartado 5.1.3.1).

En la linfadenectomía axilar se extraen los ganglios linfáticos de los niveles axilares I y el II. No se extraen los ganglios linfáticos del nivel III debido al aumento del riesgo del linfedema, y a que no aporta mayor información pronóstica.

Una linfadenectomía axilar completa se asocia a un aumento del coste y a mayor morbilidad para la paciente. Las complicaciones agudas de la linfadenectomía incluyen infección, sangrado, formación de seromas y complicaciones crónicas como dolor postquirúrgico, disfunción del hombro y linfedema.

5.1.4. Reconstrucción de la mama.

La reconstrucción de la mama debe plantearse a todas las pacientes que requieran tratamiento quirúrgico de cáncer de mama que conlleve deformidad estética importante [219]. En el momento de iniciar la reconstrucción, la técnica de elección estará determinada por:

- Estadio de la enfermedad.
- Tratamientos quirúrgicos adyuvantes que pueda requerir.
- Factores individuales como edad, constitución y patologías de la paciente.

5.1.4.1. Técnicas de cirugía oncoplástica.

Están indicadas en aquellas mujeres intervenidas de cirugía conservadora con deformidad estética importante. Su objetivo es preservar la mama con resultados estéticos superiores a la mastectomía con reconstrucción inmediata.

Consisten en colgajos glandulares, resecciones con patrón de reducción mamaria y colgajos pediculados de reconstrucción.

5.1.4.2. Reconstrucción mamaria tras tratamiento quirúrgico.

La reconstrucción tras cirugía mamaria por carcinoma está indicada por motivos estéticos y psicológicos, relacionados con la percepción de la imagen corporal. Puede realizarse tras la mastectomía o tras un tratamiento conservador con pobres resultados estéticos.

Según el momento en el que se realice, puede ser inmediata (en el mismo acto quirúrgico del tratamiento) o diferida (en un segundo tiempo quirúrgico), que suele ser cuando se finalizan los tratamientos adyuvantes. Es frecuente que la reconstrucción de la mama tratada se acompañe de cirugía de simetrización de la mama contralateral (reducción, aumento o mastopexia).

En la reconstrucción de la mama pueden utilizarse técnicas con prótesis, expansores y prótesis, colgajo de dorsal ancho con o sin prótesis, colgajo TRAM pediculado, colgajos libres (microcirugía). La elección de la técnica reconstructiva depende de múltiples factores individuales como edad, constitución (de la mama y general), patología asociada y deseos de la paciente.

La reconstrucción inmediata realizada en pacientes con mastectomía tiene beneficios económicos, produce resultados estéticos superiores que la reconstrucción retardada y reduce la morbilidad psicológica asociada a la mastectomía [137].

5.2. Tratamiento sistémico.

La terapia sistémica para el cáncer de mama consiste en la administración de quimioterapia u otros agentes citotóxicos que sirven como medida de apoyo a otros tratamientos para aumentar su potencial curativo.

El objetivo de la quimioterapia adyuvante en las pacientes con estadios I-III de cáncer de mama es erradicar las posibles micrometástasis reduciendo el riesgo de recaída sistémica [220].

Existen varios tipos de terapia sistémica: como la quimioterapia, la hormonoterapia y los tratamientos biológicos.

Pueden administrarse como primera opción terapéutica, previo a la cirugía (tratamiento sistémico neoadyuvante) o como complemento a la cirugía (tratamiento sistémico adyuvante), administrada inmediatamente después de la cirugía, con inicio a las 6-8 semanas después de la cirugía.

5.2.1. Quimioterapia.

El tratamiento adyuvante es el tratamiento realizado posterior al tratamiento locorregional. Hasta hace pocos años existían dos regímenes de tratamiento, administrados en ciclos cada 3 semanas:

- CMF (ciclofosfamida/methotrexate/fluorouracil) y
- CAF (Ciclofosofamida/Doxorubicin/Fluorouracil).

Durante la década de los 90, los taxanos aparecieron como alternativa y con alta efectividad en el tratamiento del cáncer de mama. Hoy día utilizamos estas dos pautas:

- En la enfermedad de bajo riesgo se utilizan esquemas sin antraciclinas, como el CMF, y también es válido administrar esquemas cortos con antraciclinas.

- En el grupo de alto riesgo (ganglios linfáticos positivos y receptores hormonales negativos) la gama terapéutica es más amplia e incluye antraciclinas y taxanos. El uso de regímenes basados en antraciclinas en los

pacientes con ganglios positivos representa un beneficio en relación a la terapia solo con CMF [221].

5.2.1.1. Terapia sistémica adyuvante.

La terapia adyuvante se administra inmediatamente después de la cirugía, con inicio de 6-8 semanas después de la misma y como complemento a la cirugía.

Hoy día se clasifican los factores clínicos y patológicos capaces de discriminar a los pacientes con bajo o con alto riesgo de recidivar y así evitar tratamientos innecesarios o infraestimar la probabilidad de recidiva. El beneficio de la terapia adyuvante dependerá del riesgo de la paciente, por lo tanto los pacientes con ganglios positivos se beneficiarán de la terapia adyuvante de forma significativa, y pacientes con ganglios negativos apenas les aportará beneficio [222].

Los criterios de Sant. Gallen establecen distintos grupos de riesgo en los pacientes con ganglios negativos, planteando el tratamiento adyuvante más adecuado según el riesgo de la paciente (tabla 18) (X Conferencia Internacional de terapia adyuvante en el cáncer de mama, Sant Gallen 2009).

Tabla 18. Estratificación del riesgo en el cáncer de mama en pacientes con ganglios negativos.

FACTOR	RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Tamaño tumoral	T ≤ 1 cm	T > 1-2 cm	T > 2 cm
Estatus de los Receptores Estrógenos y/o Progestágenos	Positivos	Positivos	Negativos
Grado	Grado 1	Grado 1-2	Grado 2-3
Edad	≥ 35 años		< 35 años

En la tabla 19 se muestra el tratamiento adyuvante mas adecuado en función de los factores de riesgo clínicos y patológicos.

Tabla 19. Terapia adyuvante clasificada en función de los distintos factores de riesgo del paciente.

Premenopaúsica	Ganglios negativos	Buen pronóstico	-T <2cm - Bien diferenciado - Receptores hormonales positivos - Ausencia de permeación vascular y linfática	Vigilancia o Hormonoterapia con tamoxifeno durante 5 años.
		Mal pronóstico	- Indiferenciado (G2, G3) - T >2 cm - RE y PG, negativos - < 35 años - Erb-2 Neu positivo (++ o +++)	Si tiene alguno de los 4 primeros positivos: Quimioterapia más Hormonoterapia
	Ganglios positivos	Tratamiento Quimioterápico. Herceptin un año si Her-2 sobreexpresado Posteriormente Hormonoterapia si RH positivos		
Postmenopaúsica (< 75 años)	Ganglios negativos	Buen pronóstico	- Bien diferenciado - T < 2cm - RE y PG, positivos - Erb-2 Neu negativo	Vigilancia o Hormonoterapia.
		Mal pronóstico	- Indiferenciado - T > 2cm - RE y PG negativos - Erb-2 Neu positivo	Si tiene más de un factor positivo: -Quimioterapia más Hormonoterapia. Herceptin un año si Her-2 sobreexpresado
	Ganglios positivos	Tratamiento Quimioterápico Herceptin un año si Her-2 sobreexpresado Hormonoterapia, si R. hormonales positivos (RP y/o RE).		
Pacientes ancianas (<75 años)	Hormonoterapia. Quimioterapia si factores de mal pronóstico			

RE: Receptores Estrogénicos. RP: Receptores de Progesterona

5.2.1.2. Terapia Neoadyuvante.

Es el tratamiento sistémico (con o sin radioterapia asociada) como primera opción terapéutica, previo a la cirugía.

El tratamiento sistémico preoperatorio fue introducido inicialmente para el cáncer de mama localmente avanzado, con el fin de poder realizar tras el mismo una cirugía de rescate. Posteriormente, está ampliamente aceptado su uso en estadios precoces de la enfermedad, ya que puede mejorar el pronóstico de la paciente y aumentar las tasas de cirugía conservadora.

La utilización de la terapia sistémica puede permitir no sólo realizar una cirugía conservadora cuando estaba inicialmente indicada una mastectomía, sino que también puede ofrecer resultados cosméticos en casos de que la relación del tamaño del tumor respecto al tamaño de la mama no fuera adecuado.

Esta estrategia, además permite la evaluación de la eficacia del tratamiento, valorando la quimiosensibilidad del tumor in vivo, y permite la identificación de subgrupos de pacientes con diferentes pronósticos [223, 224]:

- Pacientes con una respuesta patológica completa que se benefician del tratamiento, tienen un excelente pronóstico.
- Pacientes con enfermedad residual o con enfermedad en los ganglios después de la terapia neoadyuvante, tienen peor pronóstico.

- Monitorización de la respuesta al tratamiento.

Es la valoración de la respuesta del tumor a la administración de la quimioterapia neoadyuvante. Puede monitorizarse de forma clínica, radiológica y patológica.

Se recomienda la utilización de los criterios propuestos por la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) para valoración de la respuesta radiológica (tabla 20).

Tabla 20. Valoración radiológica de la respuesta tumoral.

Tipo de Respuesta	Hallazgos radiológicos
<i>Respuesta completa</i>	No hay evidencia de tumor residual
<i>Respuesta parcial mayor</i>	Reducción del tamaño tumoral superior al 50%
<i>Respuesta parcial menor</i>	Reducción del tamaño tumoral inferior al 50%
<i>No respuesta</i>	No modificación del tamaño tumoral

Es importante correlacionar la respuesta radiológica con la respuesta patológica (Clasificación de Miller y Payne). La respuesta patológica siguiendo la escala de Miller y Payne es estratificada teniendo en cuenta la proporción entre tumor viable y los cambios postquimioterapia, evaluando por separado el grado de respuesta a nivel local y a nivel ganglionar (tabla 21 y 22).

La respuesta completa a la quimioterapia constituye un importante factor pronóstico y también los diferentes grados de respuesta parcial.

Tabla 21. Valoración de la respuesta patológica a nivel local.

GRADO	TIPO DE RESPUESTA	
<i>Grado 1</i>	No hay reducción en la celularidad.	No respuesta patológica
<i>Grado 2</i>	Reducción de hasta el 30%	Respuesta parcial
<i>Grado 3</i>	Reducción del 30-90%	Respuesta parcial
<i>Grado 4</i>	Reducción superior al 90%	Respuesta parcial
<i>Grado 5</i>	No se identifica celularidad o existe carcinoma in situ	Respuesta patológica completa

Tabla 22. Valoración de la respuesta a nivel regional.

TIPO DE RESPUESTA	
Tipo A	Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a la quimioterapia
Tipo B	Ganglios linfáticos positivos, sin cambios postquimioterapia
Tipo C	Ganglios linfáticos positivos, pero con evidencia de respuesta parcial
Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios postquimioterapia y sin afectación residual

5.2.1.3. Colocación de marcadores pretratamiento neoadyuvante.

Dado que los tumores pueden presentar una respuesta completa a la terapia neoadyuvante sistémica, es necesario el marcaje previo de los mismos, con el fin de facilitar la monitorización de tratamiento y la cirugía posterior. Puede marcarse la periferia o centro de la lesión mediante uno o varios marcadores. Para la colocación de los mismos puede utilizarse la guía ecográfica, estereotáxica o plantillas fenestradas.

5.2.2. Hormonoterapia.

La Hormonoterapia es un arma terapéutica muy eficiente en las pacientes con receptores hormonales positivos. El Tamoxifeno ha representado la terapia estándar en adyuvancia en pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos [225].

El NSABP P-1 (National Surgical Adjuvant Breast Project) en diversos ensayos sobre la quimioprevención con Tamoxifeno administrado durante 5 años, en pacientes ya intervenidas de cáncer de mama, demostraron una significativa reducción del riesgo de padecer cáncer de mama contralateral hasta en el 47% y una disminución de la recidiva del 49% [226, 227].

En la actualidad un inhibidor de la aromatasa como el Anastrozol, puede ser usado en primera línea en estos pacientes [228]. Otros inhibidores de la Aromatasa como el Anastrozol, Letrozol y Exemestane tienen excelente actividad antitumoral y un buen perfil de seguridad. Bloquean la producción periférica de estrógenos. El mayor riesgo que presentan los inhibidores de la aromatasa es la osteoporosis y el riesgo de fractura.

El ensayo ATAC (Arimidex y Tamoxifeno, solos o en combinación) demostró que el Anastrozol como tratamiento adyuvante en primera línea es tan efectivo como el Tamoxifeno con respecto a la supervivencia libre de enfermedad en postmenopáusicas, sensibles a hormonas y con tumores resecables [229].

Aún cuando no se ha definido la indicación de los Inhibidores de la Aromatasa o el modo secuencial Tamoxifeno- Inhibidores de Aromatasa, varios estudios han sugerido que los inhibidores de la Aromatasa serían una elección para tumores en estadios iniciales como los tumores Her2 Positivo, los cuales pudieran ser resistentes a Tamoxifeno [230].

5.2.3. Tratamientos biológicos.

El siguiente escalón en el tratamiento del cáncer de mama probablemente será el uso de terapias biológicas, administradas junto a la quimioterapia.

El primer medicamento fue el Trastuzumab (Herceptin®), un anticuerpo monoclonal anti-Her2, ya probado su efecto en el cáncer metastásico. Los criterios para la administración del Herceptin pasan por la realización de un examen inmunohistoquímico o prueba FISH previa para determinar la presencia indispensable de sobreexpresión del oncogen Her-2/neu.

Recientes ensayos clínicos han demostrado su utilidad como terapia adyuvante en estadios iniciales de la enfermedad, disminuyendo el riesgo de recidiva entre un 30% a un 50% para estos cánceres de alto grado [231].

Tiene importante actividad frente al tumor que sobreexpresa Her-2/neu, y combinado con la quimioterapia, suman su actividad.

Para el futuro podremos contar con el papel predictivo del perfil genético. Los trabajos con micromatrices (microarrays) permitirán establecer con mayor exactitud quienes deberán recibir un tratamiento más agresivo y seleccionar el régimen más apropiado.

El EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico) está presente en una elevada proporción de pacientes con cáncer de mama. La célula cancerosa secreta estos factores los cuales activan los receptores de membrana y permiten la regulación y proliferación autónoma. Por esta razón el EGFR se asocia con invasión, enfermedad avanzada, metástasis y pobres resultados con los tratamientos.

5.3. Tratamiento Radioterápico.

La radioterapia se basa en la radiación de alta frecuencia proveniente de fuentes externas o internas. Se utiliza un acelerador lineal que produce varias fuentes de energía (rayos-X, rayos Gamma, protones, electrones y neutrones). Habitualmente el tratamiento se realiza con haces de fotones con un megalovoltaje de 4 a 10 MV.

Es conocido desde hace tiempo el papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama. La radioterapia radical de forma exclusiva se reservaba hasta hace unos años a pacientes inoperables. Hoy día, las indicaciones de la radioterapia han ido cambiando y evolucionando, así ha disminuido su utilización postmastectomía de forma sistemática. Por el contrario, ha alcanzado un protagonismo considerable en el tratamiento conservador de los estadios iniciales y en el tratamiento radical exclusivo de los tumores localmente avanzados [232].

El fin del tratamiento es erradicar, con dosis moderadas de radiación, focos microscópicos de tumor que pudieran quedar después de la cirugía conservadora de la mama; proporcionar tasas de control local y supervivencia equivalentes a la mastectomía; y mejorar la calidad de vida de las pacientes minimizando las complicaciones, alcanzando un resultado cosmético aceptable [233].

5.3.1. Modalidades de tratamiento con radioterapia.

Existen varias modalidades de tratamiento, la **radioterapia complementaria a la cirugía**, que se utiliza como complemento de la cirugía de la mama, ya sea cirugía conservadora (tumorectomía, segmentectomía, cuadrantectomía) o como terapia adyuvante en las mastectomías. La finalidad del tratamiento es disminuir la recidiva locorregional.

La **radioterapia radical**, que se utiliza en el tratamiento de los tumores localmente avanzados e inoperables, o en las recidivas postmastectomías a nivel de la pared costal o áreas ganglionares.

La **radioterapia con fines paliativos**, en casos diseminados (metástasis óseas y cerebrales son los casos más frecuentes) así como en las recidivas locorregionales. Su objetivo es el control o la mejoría de los síntomas derivados de la enfermedad metastásica.

5.3.1.1. Radioterapia en el tratamiento conservador.

El objetivo prioritario de la irradiación tras cirugía conservadora es conseguir el control local con porcentajes semejantes a los de la cirugía radical, reduciendo la tasa de recaídas, tanto en la glándula mamaria como en las regiones linfáticas, las cuales se producen a causa de la multicentricidad y multifocalidad del cáncer de mama, así como por la presencia de restos tumorales no extirpados.

Son muchos los estudios que demuestran la efectividad de la irradiación para reducir la incidencia de nuevos tumores o recaídas locales tras cirugía conservadora. Varios ensayos aleatorizados publicados en el Lancet en el año 2000 con 20 años de seguimiento, en los cuales se apreció un aumento significativo de la tasa de recidiva local en ausencia de radioterapia con un factor de 3. El resultado global es un 68% de reducción relativa de la recidiva local (22% versus 7.2%) cuando se administra radioterapia (tabla 23) [232].

Tabla 23. Ensayos aleatorizados de cirugía conservadora con o sin radioterapia.

Ensayo	Número pacientes	Tamaño tumor (cm)	Ganglios (N)	Cirugía	Porcentaje de recidiva		Seguim.
					Cirugía Conservadora	Cirugía Conservadora y Radioterapia	
Swedish	381	<2 cm	N-	C	24%	9%	10 años
Milan 3	601	<2.5cm	N+/-	C	18%	2%	5 años
Ontario	837	<4 cm	N-	T	40%	18%	10 años
NSABP 06	1265	<4cm	N+/-	T	36%	17%	20 años
NSABP 21	1009	<1cm	N-	T	12%	6%	6 años
Scottish	556	<4cm	N+/-	EA	28%	6%	5 años
British	399	<5cm	N+/-	EA	35%	13%	5 años
BASO II	241	<2cm	N-	EA	5%	2%	4 años
West Midlands	707	<4cm	N-	EA	13%	4%	2 años

C: Cuadrantectomía; T:Tumorectomía; EA: Excisión amplia.

El volumen de irradiación se realiza en la totalidad de la glándula mamaria, con una dosis total de 45-50 Gy administrada en un espacio de tiempo entre 4½ semanas y 5½ semanas. Una dosis de radiación complementaria de 10-15 Gy se administra sobre el lecho quirúrgico

(sobreimpresión). El inicio de la radioterapia deber ser tan pronto como sea posible después de la cirugía y no más tarde de 12 semanas, salvo en el caso de aquellas pacientes que vayan a recibir tratamiento quimioterápico (hoy en día la mayoría).

En tumores localmente avanzados en los cuales se realiza cirugía conservadora, el volumen de riesgo también incluye las cadenas linfáticas regionales. Puede incluir ganglios linfáticos en axila, ganglio interpectoral de Rotter, ganglios supraclaviculares y de la cadena mamaria interna.

- Complicaciones o efectos secundarios de la Radioterapia:

- Entre las complicaciones más importantes de la radioterapia tenemos la morbilidad cardiaca, que incluye enfermedad de las arterias coronarias y cardiopatía isquémica, debido a la dosis de radiación que recibe el corazón.

- Otros efectos son el linfedema. La incidencia del linfedema alcanza del 2% al 37% y se relaciona con la extensión de la cirugía axilar y las regiones tratadas con radioterapia. En pacientes con disección axilar que no reciben radioterapia axilar, la incidencia del linfedema es del 10%. La suma de la radiación axilar y de las regiones supraclaviculares aumenta la incidencia en un 5% a 30%. La radiación en la axila en ausencia de disección axilar se asocia con menos del 5% de incidencia del linfedema [233].

- Otros efectos secundarios son la neumonitis, fracturas costales, plexopatía braquial, fibrosis pulmonar, carcinogénesis y cáncer de mama contralateral.

5.3.1.2. Radioterapia radical: pared costal y cadenas ganglionares.

La radioterapia locorregional administrada después de la mastectomía en la enfermedad localmente avanzada, muestra una disminución de la recidiva en la axila, en la fosa supraclavicular y en la pared costal.

Varios estudios han demostrado que pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, tumores localmente avanzados, afectación de piel o fascia pectoral, son los pacientes con mayor riesgo de recidiva local después de una mastectomía, con un riesgo del 25 al 30% [204]. La radioterapia de la pared costal en estos pacientes ha disminuido la recidiva local en menos del 10%. La pared costal y fosa supraclavicular es la localización más frecuente de recidiva, y la región axilar es la localización menos frecuente.

Pacientes con tumores menores a 2 cm y ganglios axilares negativos tienen un riesgo de recidiva local menor al 10%, y no parecen obtener beneficios con la radioterapia [234].

La radioterapia postoperatoria en la **pared costal** después de la mastectomía está indicada en [235-237]:

- Tumores mayores de 5 cm (T3) o
- Márgenes quirúrgicos positivos o
- Afectación de 3 o más ganglios linfáticos axilares (>N1)
- De 1 a 3 ganglios con extensión extracapsular.
- No se recomienda en pacientes con mastectomía con tumores menores de 5 cm (T1-T2) y ganglios axilares negativos (N0) y márgenes negativos [209].

- Fosa supraclavicular y ápex axilar.

Después de la mastectomía se realiza irradiación de los linfáticos de la fosa supraclavicular y del ápex axilar no diseccionado en la cirugía. Se realiza irradiación de cadenas ganglionares en las siguientes situaciones (apex axilar y fosa supraclavicular) [235, 236]:

- Número de ganglios afectos igual o superior a 4.
- Afectación de 1 a 3 ganglios en mujeres tanto premenopáusicas como postmenopáusicas.

- Cadena mamaria interna (CMI).

La cadena mamaria interna es el primer lugar de drenaje hasta en el 20% de los tumores. Los tumores centrales y mediales tienen una tasa más alta de drenaje a la cadena mamaria interna. La irradiación de la cadena mamaria interna es controvertido. No hay evidencia de indicación de radioterapia. Deberá irradiarse la CMI si se constata afectación metastásica macroscópicamente positiva [237].

- Axila.

El tratamiento específico de la región axilar es poco utilizado después de una disección de la axila. Se realiza irradiación de la axila cuando existe enfermedad residual tras linfadenectomía o cuando presenta afectación extracapsular extensa.

5.3.1.3. Radioterapia en la recidiva y en las metástasis. Radioterapia paliativa.

- Radioterapia en la recidiva local.

El término de recidiva locorregional “aislada” implica una recidiva de la enfermedad (reaparición de la enfermedad afectando a la glándula mamaria restante, la pared torácica o las áreas ganglionares regionales en pacientes no irradiadas previamente), y en ausencia de enfermedad a distancia. El tratamiento implica la realización de cirugía escisional seguida de radioterapia. También se emplea la radioterapia en pacientes que presentan una recidiva local irresecable.

Los pacientes que se han sometido a una mastectomía radical por cáncer de mama en estadio I y II presentan un 10-15% de riesgo de recidiva locorregional a nivel de la pared costal, en la axila, en los ganglios

supraclaviculares o en los ganglios de la mamaria interna. La localización más frecuente de recidiva es la pared costal seguida de la región supraclavicular.

En pacientes con recidiva aislada en la pared costal, la radiación es aplicada de forma directa en la pared costal y en región supraclavicular. En aquellas pacientes con recidiva en región supraclavicular, la radiación es directa en esta área y también se administra en la pared costal.

- Radioterapia en las metástasis.

Tiene como objeto el control o la mejora de los síntomas derivados de la enfermedad diseminada, que puede contribuir a mejorar la calidad de vida de la paciente. Son candidatas a tratamiento paliativo con radioterapia las pacientes afectas de:

Metástasis únicas o múltiples en sistema nervioso central (SNC), metástasis óseas, metástasis coroideas, metástasis cutáneas, metástasis ganglionares en región supraclavicular, metástasis endobronquiales. Las metástasis a nivel del cerebro y del hueso son clínicamente los lugares más importantes de afectación que requieren tratamiento con radiación.

La compresión de la medula espinal es una consecuencia de las metástasis óseas en la columna y es una indicación para radioterapia inmediata. Las indicaciones para la radioterapia paliativa de las metástasis óseas son el dolor, la disminución de la función, el riesgo de fractura, y la extensión a tejidos blandos causando compresión nerviosa [238].

5.3.2. Nuevas tendencias: Irradiación parcial de la mama.

La idea de la radiación parcial de la mama surge de las recidivas locales tras tratamiento conservador de mama, que son producidas en un 90% de los casos dentro del cuadrante donde se produjo el tumor primitivo. La irradiación se realiza en el lecho del tumor y sobre unos márgenes arbitrarios. Existen

diferentes formas para irradiar parcialmente la mama. Son tratamientos más cortos en el tiempo (entre 1 y 5 días), menos costosos y con menos complicaciones a largo plazo.

Las formas de administrar esta irradiación son diversas: mediante técnicas de radioterapia intra o perioperatoria, mediante braquiterapia de baja dosis (implantación temporal de fuentes radioactivas), braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis, y braquiterapia de alta dosis desarrollada con un sistema de catéter balón [239].

Actualmente hay abiertos varios estudios cuyos resultados nos podrán orientar sobre si existen diferencias en el control local cuando se irradia parcialmente la mama frente a la irradiación completa de la misma tras cirugía conservadora. Hoy por hoy, no se debe recomendar la utilización de irradiación parcial de la mama tras cirugía conservadora de un cáncer infiltrante de mama fuera de un ensayo clínico.

5.4. Perspectivas terapéuticas futuras.

Entre las perspectivas futuras para el tratamiento de los tumores de mama, disponemos de los tratamientos percutáneos mínimamente invasivos, como la radiofrecuencia, la crioablación y otras modalidades.

5.4.1. Ablación por radiofrecuencia.

La ablación por radiofrecuencia es una alternativa terapéutica percutánea en el cáncer de mama, que consigue la muerte celular por necrosis coagulativa tras la aplicación de calor. Requiere la inserción de una sonda percutánea en el centro del tumor, y se realiza con guía ecográfica habitualmente.

Jeffrey y cols en el año 1999, en un estudio con 5 pacientes con tumores localmente avanzados publicaron las primeras series de ablación por radiofrecuencia en la mama, demostrando un 80% de ablación del tumor y sin

complicaciones importantes [240]. Estudios posteriores realizados por Izzo y cols., en tumores T1 y T2, y posteriormente por Fornage y cols. en tumores menores a 2 cm, obtienen una tasa de resección completa del 94% y del 100% de los pacientes respectivamente [241, 242].

Autores como Earashi y cols. demuestran la utilidad de la tinción con NADH-diaforasa en el estudio patológico de la viabilidad de las células del tumor después de la ablación por radiofrecuencia [243].

Entre las limitaciones de la técnica tenemos la incompleta ablación del tumor, por dificultades de la técnica o por infraestimación del tamaño tumoral [244]. De ahí la importancia de poder monitorizar la eficacia del tratamiento por métodos de imagen, sobretodo si se desea que en un futuro sea la única alternativa terapéutica. Aquí juega un gran papel la RM, tanto en la selección de pacientes como en la monitorización del tratamiento.

Estudios recientes valoran la ablación del tumor mediante RM, que predice de forma fiable los hallazgos histológicos de la ablación, mostrando alteraciones de señal y menor grado de realce periférico en los tumores tratados [245].

Si bien es una técnica inicialmente utilizada para tumores inoperables, y actualmente es su única indicación aceptada, varios autores proponen esta técnica como única terapia en tumores en estadios iniciales. Esto actualmente no está aceptado fuera de ensayos clínicos, donde comparan la eficacia de la ablación con la cirugía posterior [246-248].

5.4.2. Crioablación.

Es una técnica de terapia percutánea que consiste en congelación del tumor mediante la creación de una capa de hielo con gas argón, el cual se introduce en el tumor mediante una aguja percutánea, habitualmente guiado

por ecografía. Las ventajas de la crioablación son que el frío sirve de anestesia, y como limitaciones de la técnica, la muerte celular suele ser menos efectiva.

La respuesta a la crioablación se puede monitorizar por RM [249]. Pfeleiderer y cols. realizaron crioablación en 16 pacientes con cáncer de mama, demostrando en 3 pacientes (19%) un resultado sin cáncer residual, en 2 pacientes (13%), un resultado sin cáncer invasivo residual, pero con componente CDIS residual, y en 11 pacientes (69%) obtuvieron una necrosis incompleta. Por lo que concluyen que la crioablación puede obliterar el componente invasivo de tumores pequeños, pero presenta dificultades en la ablación completa en tumores con componente in situ extenso [250].

5.4.3. High intensity focused ultrasound.

Es un método de ablación percutánea tumoral. Es un método de destrucción celular por necrosis coagulativa por calor, no invasivo, que no necesita la introducción de sondas en el interior del tumor.

El haz del ultrasonido puede dirigirse y focalizarse de forma precisa en el volumen tumoral deseado, determinado por la estructura anatómica del tumor en tres dimensiones. La ventaja es que el foco del ultrasonido puede cambiarse en tiempo real. La desventaja, es el mayor tiempo en realizar la técnica.

La RM es útil en la monitorización de los cambios que suceden durante la ablación focalizada por ultrasonido. Gianfelice y cols realizan la ablación por ultrasonido guiado por RM, en 12 pacientes con cáncer invasivo y obtienen cáncer residual en el 83% de los pacientes. El estudio fue bien tolerado por los pacientes, resultando dos pacientes con complicaciones de tipo quemaduras de piel, por lo que los autores concluyen que se podría aplicar en tumores de pequeño tamaño [251].

5.4.4. Ablación por Microondas.

Es una ablación percutánea realizada con frecuencias superiores a 900 MHz y requiere la inserción de una sonda en el interior del tumor, la cual produce la destrucción celular.

Gardner realizó ablación por microondas en 10 pacientes con cáncer de mama, demostrando una reducción del tamaño del tumor en la ecografía en el 60% de los pacientes, y una reducción del tumor en el estudio histológico en el 80% de los pacientes [252].

En otras series con 25 pacientes en los cuales se realizó ablación por microondas, demostraron una necrosis del tumor (con una media de 18 mm de diámetro) en el 68% de los pacientes en el estudio histológico [253].

6. SEGUIMIENTO DE PACIENTES INTERVENIDAS DE CÁNCER DE MAMA.

El objetivo del seguimiento en la paciente diagnosticada y tratada de cáncer de mama es la detección precoz de recidivas locales potencialmente curables o 2ª neoplasias en la mama ipsilateral o contralateral.

El objetivo del seguimiento también incluye la detección precoz de la enfermedad a distancia y tratamiento de las metástasis, así como la detección y tratamiento de los efectos 2º derivados del tratamiento quirúrgico, radioterápico y oncológico.

6.1. Control de la enfermedad locorregional.

Se considera que existe recidiva locorregional cuando se produce recurrencia tumoral en el resto de tejido mamario (en cirugía conservadora), a nivel subcicatricial (en mastectomía) o bien en las cadenas ganglionares de drenaje.

La mamografía continúa siendo el método de imagen más importante en la valoración de las enfermas intervenidas de cáncer de mama.

Ante una cirugía conservadora, se recomienda mamografía a los 6-8 meses de finalizada la radioterapia y debe continuarse con mamografía anual.

Cualquier mujer que ha padecido un cáncer de mama tiene un riesgo global entre 3 y 6 veces de padecer un segundo tumor primario de mama que la población general.

En los casos de mastectomía, debe incluir mamografía de la mama contralateral, ecografía del lecho de la mastectomía y de las regiones axilares. Si es técnicamente posible, se debe realizar mamografía del muñón de la mastectomía.

6.2. Control de la enfermedad a distancia.

El objetivo es diagnosticar enfermedad micrometastásica no detectada en el momento del diagnóstico y tratamiento.

Las metástasis del carcinoma mamario suelen ser a hueso (50-60%), pulmón (15-20%), pleura (10-20%), hígado (5-15%) y tejidos blandos (5-15%).

La anamnesis e Historia clínica debe ser guiada en función de los síntomas que podrían predecir una recidiva o metástasis.

En general se realiza cada 3-6 meses los tres primeros años tras el tratamiento y cada 6-12 meses hasta el 5º año, y después anualmente. Incluye exploración física global con especial atención al área locorregional (mama, pared torácica, ganglios axilares y supraclaviculares) buscando síntomas o signos que sugieran recurrencia o efectos secundarios del tratamiento. Además de una revisión ginecológica anual, radiografía de tórax anual, y estudio analítico completo anual con determinación de marcadores tumorales.

7. SITUACIONES ESPECIALES.

7.1. Cáncer de mama en el varón.

El cáncer de mama en el varón es una enfermedad rara, y la incidencia es aproximadamente un 1% de todos los cánceres de mama. La edad media de aparición es una década posterior a la aparición del cáncer de mama en la mujer, aproximadamente a los 60 años [254, 255].

Se consideran factores de riesgo la edad avanzada, la historia familiar (se asocia a mutación en el gen BRCA2), la exposición a hormonas femeninas, el síndrome de Klinefelter y la exposición a radiaciones ionizantes [33, 256, 257].

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (93%), seguido del carcinoma ductal in situ (3%) y el carcinoma papilar (2.5%).

La supervivencia por estadios es similar si se comparan estadios similares entre hombres y mujeres. El cáncer de mama en el varón tiene mucha tendencia a acompañarse de metástasis ganglionares, pero no siempre tiene metástasis hematógenas en el momento del diagnóstico. El pronóstico suele ser peor que en la mujer porque habitualmente el diagnóstico se realiza en estadios mas avanzados [257, 258].

Usualmente se presenta como una masa no dolorosa, dura a la palpación y mal definida debajo de la areola.

El tratamiento quirúrgico consiste en una mastectomía radical modificada. El tratamiento hormonal sólo se puede realizar con Tamoxifeno durante 5 años si los Receptores hormonales son positivos [259]. El tratamiento sobre la axila puede ser linfadenectomía axilar o la Biopsia selectiva de ganglio centinela, siguiendo las mismas indicaciones para la BSGC que en la mujer.

7.2. Cáncer de mama en el embarazo.

Se define como el cáncer que se diagnostica durante el embarazo, lactancia y hasta los 12 meses postparto. Aproximadamente el 3% de los cánceres de mama se diagnostican durante el embarazo, y su incidencia tiende a incrementarse por el aumento de la edad de las gestantes. Es el cáncer más frecuente en el embarazo.

Habitualmente se diagnostican en estadios más avanzados y tienen peor pronóstico (afectación ganglionar en 60-70% de los casos) [260]. Esto es debido a que los cambios fisiológicos de la mama durante el embarazo dificultan su diagnóstico clínico y radiológico.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal. Si se sospecha la existencia de una tumoración mamaria durante el embarazo la primera prueba a realizar será una ecografía, con biopsia percutánea ante la sospecha de malignidad.

En estadios localizados (estadios I y II), el tratamiento recomendable inicial sería la cirugía. En pacientes embarazadas, la mejor opción quirúrgica es la mastectomía radical modificada, dado que evitamos riesgos de resecciones incompletas. La cirugía conservadora es una indicación controvertida, hay autores que consideran que sería posible en el tercer trimestre, dejando la radioterapia para cuando finalice el embarazo [261].

La biopsia del ganglio centinela es en principio una contraindicación durante el embarazo. Sin embargo estudios realizados por el Instituto Europeo de Oncología muestran que podría aplicarse dicha técnica durante el embarazo, realizando protección específica y valorando en qué momento de la gestación se aplica, lo que no supondría un riesgo significativo para el feto [262].

La quimioterapia, durante el primer trimestre y con antimetabolitos está contraindicada. Durante el segundo y tercer trimestre puede utilizarse con bajo riesgo fetal. La radioterapia está totalmente contraindicada en el embarazo.

7.3. Cáncer de mama genético.

Entre el 15-20% de los cánceres de mama presentan asociación familiar y de éstos el 5-10% son de origen hereditario. Más de la mitad de los cánceres de mama hereditarios se deben a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, de transmisión autosómica dominante.

Los portadores de la mutación BRCA1 tienen un riesgo del 50-85% de padecer cáncer de mama y un 20-40% de padecer cáncer de ovario a lo largo de la vida (apartado 1.3.3.1). En portadoras de la mutación BRCA2 el riesgo de padecer cáncer de mama y ovario es del 10-20%. Los varones portadores del gen BRCA2 tienen un riesgo del 6% de padecer cáncer de mama.

Otros genes relacionados con el cáncer de mama hereditario son el p53 (síndrome de LiFraumeni), el PTEN (síndrome de Cowden), y otros menos frecuentes (apartado 1.3.3.2).

Entre las características de los carcinomas de mama hereditarios suelen tener una mayor incidencia en edades jóvenes, desde los 25-30 años, con mayor incidencia de tumores metacrónicos y contralaterales. Suelen ser tumores de alto grado histológico, con receptores hormonales y Her-2/neu negativos.

7.3.1. Medidas de prevención primaria en pacientes con factores de riesgo genéticos.

7.3.1.1. Cirugía profiláctica.

Mastectomía bilateral con reconstrucción y ooforectomía bilateral.

- La **mastectomía profiláctica** extirpa el tejido mamario de riesgo, y puede acompañarse de una reconstrucción inmediata para obtener mejores resultados estéticos. Varios autores han demostrado una significativa disminución del riesgo de cáncer de mama primario o secundario en pacientes que se han realizado mastectomía profiláctica (tabla 12 del apartado 3.1.1) [147-149]. Tanto Hartman y cols. como Meijers-Heijboer y cols., en sus estudios, demuestran una disminución del riesgo de cáncer de mama del 100% en pacientes portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2 [148, 149] (apartado 3.1.1).

- La **ooforectomía profiláctica bilateral** elimina la fuente de estimulación de estrógenos en el tejido mamario con el beneficio adicional de disminuir el riesgo de cáncer de ovario y de cáncer de mama en pacientes portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2 [263] (apartado 3.1.1.). La reducción del riesgo de cáncer de mama con la ooforectomía se ha demostrado hasta un 50% [150, 151].

La determinación del riesgo y el seguimiento debe realizarse en unidades específicas que integren consejo genético, laboratorio para diagnóstico de mutaciones, valoración ginecológica y equipos multidisciplinares para diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

7.3.1.2. Quimioprolaxis.

Los datos respecto al uso del Tamoxifeno como agente quimiopreventivo en los portadores de mutaciones de BRCA son limitados y controvertidos. Reduce la incidencia de cáncer de mama en portadores de mutaciones BRCA2 hasta en un 66%. Narod y cols publicaron una protección significativa contra el cáncer contralateral en mujeres portadoras de BRCA1 que desarrollaron un cáncer invasivo. Demostraron un efecto menor en mujeres con mutación BRCA2 [155].

El tratamiento en tumores que expresan receptores estrogénicos positivos tiene mayor efecto que los que tienen receptores negativos. Sin embargo, el

75% de los tumores asociados con BRCA1 presentan receptores negativos, por lo que la terapia con Tamoxifeno tiene menor efecto.

7.3.2. Medidas de prevención secundaria en pacientes con factores de riesgo genéticos.

En las pacientes portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, se recomienda realizar exploración física de la mama de forma mensual, realización de mamografía cada 6-12 meses comenzando a los 25 años [264].

Debido a la limitada sensibilidad de la mamografía en la detección del cáncer de mama en mujeres jóvenes menores de 40 años, es necesario complementar con RM anual comenzando a los 25 años.

Existen diversos estudios que demuestran que la RM puede ayudar a detectar un cáncer de mama oculto en la mamografía en la población de riesgo (apartado 2.4.6). La RM proporciona una alta sensibilidad (90-100%) comparada con la mamografía sola (sensibilidad del 25 al 59%) o la mamografía y ecografía juntas (sensibilidad del 49 al 67%) [86, 106, 265, 266].

7.4. Cáncer de mama oculto.

Es el carcinoma que se manifiesta con adenopatías axilares, con confirmación histológica de metástasis de origen mamario y sin evidencia de tumor primario por los métodos convencionales (exploración física, mamografía y ecografía mamaria). Su incidencia oscila entre el 0.3% y el 1.5% de las neoplasias malignas de la mama.

La mastectomía ha sido el tratamiento tradicionalmente indicado, aunque aproximadamente en un tercio de los casos no se confirmaba el tumor en la pieza quirúrgica.

La RM y el PET pueden identificar el tumor primario en un porcentaje importante de casos, en los que es posible realizar cirugía conservadora [11, 124, 125, 267].

7.5. Cáncer de mama localmente avanzado.

Constituye el 20% de los carcinomas de mama. Su frecuencia se reduce marcadamente en los programas poblacionales de cribado (un 5%). El carcinoma de mama localmente avanzado incluye estadios IIB y III del AJCC.

7.5.1. El carcinoma inflamatorio.

Es un subtipo caracterizado por la presencia de infiltración de los linfáticos dérmicos por células tumorales. Presenta baja incidencia, entre el 1-6% de todos los cánceres de mama. El sistema TNM lo clasifica como T4d, estadio IIIB [268].

Se caracteriza por su agresividad y mal pronóstico. La afectación ganglionar es el factor pronóstico más importante, que oscila entre un 46-100% en el momento del diagnóstico.

La imagen radiográfica demuestra un aumento del grosor de la piel por edema linfático, asimetría de los linfáticos subdérmicos y aumento difuso de la densidad de la glándula sin evidencia de tumor intramamario. Desde el punto de vista diagnóstico, es importante determinar la extensión a piel y pared torácica. El carcinoma inflamatorio puede plantear diagnóstico diferencial con procesos inflamatorios benignos, por lo que requiere confirmación histológica. El tratamiento de elección es la quimioterapia neoadyuvante para reducción del tamaño tumoral.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.

Actualmente, y dada la existencia de múltiples alternativas terapéuticas para el cáncer de mama, las tendencias en esta enfermedad, van encaminadas hacia un tratamiento individualizado, basado en las características propias de cada paciente, ya que de esta forma se conseguirán las mejores tasas de curación al tiempo que mayor calidad de vida para las pacientes.

En este contexto cobra gran importancia la correcta estadificación locorregional de las pacientes pretratamiento, para lo cual es necesario conocer el tamaño exacto del tumor, la posibilidad de multifocalidad o multicentricidad, la posible afectación de estructuras vecinas y el estado de los ganglios linfáticos regionales.

La extensión de la mamografía de screening ha hecho posible el diagnóstico de tumores de pequeño tamaño, sin afectación ganglionar, impulsando el desarrollo de técnicas terapéuticas menos agresivas en el tratamiento del cáncer de mama, como la cirugía conservadora frente a la mastectomía o la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) frente a la linfadenectomía axilar.

Estas técnicas sin duda mejoran la calidad de vida de las pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama, evitando la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar. No obstante, la BSGC es una técnica que consume recursos, tiempo de quirófano, necesita de un equipo de profesionales cualificados y coordinados y no está exenta de riesgos, ya que es posible la existencia de falsos negativos de la misma. Por lo tanto, es importante seleccionar de forma adecuada a las pacientes candidatas a la técnica, evitándola en aquellas con afectación ganglionar.

La exploración física de la axila ha sido durante mucho tiempo la única prueba que nos permitía sospechar la afectación metastásica axilar de forma preoperatoria. La valoración ecográfica de la axila, mejora la caracterización

ganglionar axilar, con la posibilidad de realizar estudio citohistológico de los ganglios sospechosos o dominantes.

Si bien en los últimos años se ha extendido en múltiples centros la utilización de la ecografía y estudio citológico en la valoración axilar de pacientes con cáncer de mama, éste presenta una sensibilidad no muy elevada y necesita de un patólogo experto. La biopsia percutánea axilar con aguja gruesa mejoraría los resultados, pero ha sido menos utilizada.

En el presente trabajo se incluye un número importante de pacientes con cáncer de mama, a las cuales se les ha realizado valoración ecográfica axilar y biopsia percutánea con aguja gruesa de los ganglios sospechosos y/o ganglios benignos.

Por lo tanto, planteamos la siguiente hipótesis:

La biopsia percutánea axilar con aguja gruesa podría conseguir mayor precisión diagnóstica que el estudio citológico, posiblemente sin complicaciones importantes, y probablemente tendrá un gran impacto en el manejo de pacientes, ya que permitiría seleccionar de forma más adecuada la actitud terapéutica de cada caso (por ejemplo evitando biopsias selectivas de ganglio centinela en los casos positivos para malignidad), aspecto clave en el desenlace de la enfermedad, en la calidad de vida de las pacientes y en la optimización de recursos de una Unidad de Mama.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos concretos.

1- Valorar la precisión diagnóstica de la ecografía axilar en la detección de metástasis axilares ganglionares.

2- Valorar las características morfológicas ecográficas de los ganglios axilares patológicos y sus respectivos valores predictivos positivos.

3- Valorar la precisión diagnóstica de la biopsia percutánea axilar con aguja gruesa ecodirigida en la detección de metástasis axilares ganglionares.

4- Valorar la precisión diagnóstica de ambas pruebas de forma conjunta (ecografía axilar y biopsia percutánea axilar) en la detección de metástasis axilares.

5- Valorar el impacto de la ecografía axilar y la biopsia percutánea de los ganglios sospechosos en el manejo de pacientes con cáncer de mama, especialmente en la selección de pacientes candidatos de BSGC.

6- Valorar las complicaciones de la biopsia percutánea ganglionar axilar.

7- Valorar el impacto de estas pruebas en la orientación diagnóstica de las pacientes con metástasis de otras localizaciones a nivel axilar.

8- Valorar la mejora de la precisión diagnóstica de la biopsia percutánea en los distintos periodos del estudio.

9- Valorar la relación entre la precisión diagnóstica de la biopsia percutánea ganglionar axilar y el tamaño de las metástasis ganglionares.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE PACIENTES.

Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes que de forma consecutiva fueron derivados a la Unidad de Mama del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba con la sospecha de cáncer de mama, o con un diagnóstico percutáneo del mismo, durante el periodo comprendido entre octubre 2006 y diciembre 2008.

Todos los pacientes disponían de diagnóstico histológico del tumor. Se excluyeron pacientes sin ecografía axilar y sin confirmación definitiva del estado axilar (BSGC / LA).

2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO.

En todos los pacientes se siguió el protocolo de diagnóstico y estadificación pretratamiento del cáncer de mama establecido en nuestro centro.

Todas las pruebas necesarias para el diagnóstico y estadificación locorregional de la paciente se realizaron de forma secuencial e integrada, trabajando en “acto único” y por el mismo radiólogo responsable de la paciente.

2.1. Diagnóstico del paciente.

Las pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes con sospecha de cáncer de mama han sido mamografía bilateral, ecografía mamaria y axilar bilateral, biopsia percutánea del tumor mamario, biopsia percutánea axilar, resonancia mamaria dinámica bilateral, reevaluación mamográfica y ecográfica y biopsia ante la detección en resonancia de lesiones adicionales.

2.1.1. Mamografía.

El estudio diagnóstico comenzó por una mamografía en las pacientes asintomáticas o con anormalidad palpable y:

- Edad mayor a 35 años.
- Edad mayor a 30 años y antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado (madre o hermana).
- Antecedentes personales de cáncer de mama.

La mamografía se realizó con un mamógrafo digital, marca Hologic, modelo Lorad Selenia, con dos proyecciones mamográficas de cada mama: craneo-caudal, marcando el lateral externo de la proyección, y oblicuo mediolateral a 45° siguiendo la dirección del músculo pectoral, marcando la porción más superior de la proyección.

En el caso de visualizarse lesiones dudosas en las proyecciones mamográficas convencionales, se realizaron otras proyecciones complementarias como compresiones localizadas, proyecciones magnificadas, rodadas o proyecciones laterales.

Las mamografías fueron valoradas por uno de los cinco radiólogos de la unidad de mama (con experiencia en el diagnóstico de la patología mamaria desde 4 hasta 15 años). Para la visualización de las mamografías se utilizó una estación de trabajo de la marca BARCO, con un monitor doble, de alta definición de 5 megapixels.

Se describieron y caracterizaron las lesiones mamográficas detectadas según el sistema BI-RADS (tabla 7 y 8 de la introducción), y en casos de categorías BI-RADS 3, 4 y 5, se completó el estudio con ecografía mamaria y/o biopsia percutánea de la lesión.

2.1.2. Ecografía mamaria.

Se comenzó el estudio con ecografía en:

- Pacientes sintomáticas \leq a 35 años sin antecedentes familiares de 1º grado.
- Pacientes sintomáticas \leq a 30 años con antecedentes familiares de 1º grado.

La ecografía se realizó con un ecógrafo Esaote, modelo myLab70. Se utilizó una sonda lineal multifrecuencia de 7.5-10 MHz y un gel transónico marca Telic, para transmisión de ultrasonidos.

La ecografía se realizó de ambas mamas, colocando a la paciente en decúbito supino en la camilla de exploración, con los brazos elevados y en ambas posiciones oblicuas para valoración de los cuadrantes externos. Se aplicó una cierta cantidad de gel sobre el área seleccionada y se realizó un barrido con la sonda ecográfica de todos los cuadrantes de la mama, en forma transversal y oblicua, insistiendo en las zonas con anormalidad palpable o alteraciones visualizadas en la mamografía.

Se describieron y caracterizaron las lesiones ecográficas detectadas según el sistema BI-RADS ecográfico (tabla 9 y 10 de la introducción), y en casos de categorías BI-RADS 4 y 5, se completó el estudio con mamografía bilateral, si no se hubiera realizado previamente. En los casos de categorías BI-RADS 3, 4 y 5, se realizó además el estudio histológico de la lesión mediante biopsia percutánea.

2.1.3. Biopsia percutánea del tumor mamario.

Se realizó biopsia percutánea en las lesiones BI-RADS 3, 4 y 5.

En todas las lesiones visibles por ecografía la biopsia percutánea fue realizada con aguja gruesa y guiada por ecografía, y en el resto de lesiones, fundamentalmente en casos de microcalcificaciones, distorsiones glandulares o

asimetrías mamarias, la biopsia se realizó guiada por estereotaxia y con sistema de vacío.

2.1.3.1. Biopsia percutánea guiada por ecografía.

Se utilizó una aguja gruesa modelo Acecut Leleman, Hirayanagi-cho, Japan, con calibre 14G, avance automático, y longitud de muestra de 22 mm.

Se informó a la paciente de la técnica del procedimiento, las complicaciones, riesgos de la prueba y se recogió el consentimiento informado escrito.

La paciente fue colocada sobre la camilla de exploración en decúbito supino o en decúbito lateral con los brazos elevados.

Se localizó el punto de abordaje guiado por ecografía, se limpió y desinfectó la zona, se inyectó anestesia local subdérmica (5cc de lidocaína local) y tras realizar una pequeña incisión en la piel, se introdujo manualmente y de forma paralela a la pared torácica, la aguja de biopsia para la toma de muestras, visualizando la punta de la aguja en todo momento, la cual se colocó en el borde de la lesión. Se realizó la toma de muestras en dos pasos (avance de la aguja y corte). Se tomaron varias muestras de la lesión (una media de 5 muestras).

Tras retirar la aguja de biopsia, se comprimió enérgicamente sobre la zona biopsiada para evitar la posibilidad de sangrado o hematoma. Las muestras se colocaron en formol y se enviaron al patólogo, previo etiquetado de las mismas.

2.1.3.2. Biopsia percutánea guiada por estereotaxia.

Se utilizó un equipo de estereotaxia digital con mesa prono, marca Lorad, modelo Stereoguide Multicare Platinum. La biopsia se realizó con una

aguja percutánea asistida por vacío, Mammotome, marca Johnson & Johnson, modelo Ethicon Endo-surgery, con calibre 11G.

- Tras informar a la paciente de la técnica del procedimiento, se recogió el consentimiento informado por escrito.

- La paciente fue colocada en posición decúbito prono en un sentido u otro de la mesa según la mama a biopsiar.

- La mama fue comprimida discretamente con una pala de compresión fenestrada eligiendo el abordaje más corto a la lesión.

- Inicialmente se realizó una proyección mamográfica confirmando que la lesión se encontraba en la ventana de la pala.

- Posteriormente se realizaron dos proyecciones estereotáxicas a 45 grados que permitieron la localización de la lesión.

- Se fijó el mismo punto de la lesión a biopsiar en ambas proyecciones estereotáxicas del monitor, lo que nos aportó unas coordenadas X, Y, Z, que se transmitieron a la mesa prono.

- Una vez localizada la lesión, se limpió y desinfectó la zona y se inyectó anestesia local subdérmica.

- Se colocó el sistema de biopsia asistido por vacío en la diana (coordenadas X e Y) hasta la profundidad marcada (valor "Z").

- Se tomaron las muestras (una media de 12 muestras) y se comprobaron mediante una radiografía de los cilindros obtenidos en el caso de microcalcificaciones.

- Se comprobó la presencia o ausencia de microcalcificaciones en el lecho mamario mediante dos proyecciones estereotáxicas.

- Se dejó un marcador postbiopsia en el lecho mamario en los casos que no quedaron calcificaciones en el lecho de la biopsia y en las distorsiones biopsiadas. El marcador utilizado fue modelo Micromark II, de la marca Johnson & Johnson, Ethicon endo-surgery, LLC.

Las muestras se colocaron en formol, previo etiquetado de las mismas y se enviaron al patólogo. Posteriormente y tras retirar la aguja se comprimió la zona biopsiada para evitar la posibilidad de sangrado o hematoma.

2.1.3.3. Estudio histológico del tumor mamario.

Las muestras se conservaron en formol al menos durante 6 horas. Posteriormente los cilindros obtenidos se procesaron y se incluyeron en parafina en su totalidad. Se realizaron 2 ó 3 cortes de 5 micras y se tiñeron con Hematoxilina-Eosina para su examen al microscopio.

Tras el procesado y tinción de las muestras de biopsia percutánea mamarias, el patólogo informó de la presencia o no de células tumorales.

En los casos de carcinoma mamario, se realizaron técnicas de inmunohistoquímica (IH) del tumor: receptores de estrógenos y progesterona del tumor, estudio de sobreexpresión/amplificación de c-Erb-2/neu y ki-67.

Ante la duda del origen del tumor (primario o metastásico), se determinaron citoqueratinas. Para diferenciar entre tumor in situ e infiltrante, se determinaron marcadores mioepiteliales, y para diferenciar el carcinoma ductal del lobulillar, se determinó la E-cadherina.

El patólogo clasificó las muestras según las categorías diagnósticas de la Guía Europea de garantía de calidad en cribado mamográfico, publicadas por el NCCBSP (National Coordinating Committee for Breast Cancer Pathology) (tabla 24).

Tabla 24. Clasificación y categorías de las muestras histológicas de biopsia percutánea.

CATEGORÍAS	CLASIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS	HALLAZGOS	RECOMENDACIONES
B1	Normal o no interpretable	Muestra insuficiente, no representativa o no valorable por incidentes técnicos.	<i>Seguimiento habitual para la edad.</i>
B2	Lesiones benignas	Fibroadenoma, cambio fibroquístico, proliferaciones intraductales sin atíпия, ectasia ductal, adenosis esclerosante, absceso, necrosis grasa.	<i>Seguimiento habitual para la edad.</i>
B3	Lesiones benignas, de potencial biológico incierto.	Proliferaciones intraductales atípicas, neoplasia lobulillar, lesiones fibroepiteliales con hiper celularidad estromal, lesiones papilares, cicatriz radial/lesión esclerosante compleja, lesiones tipo mucocele.	<i>Evaluar posibilidad de biopsia escisional diferida o seguimiento.</i>
B4	Sospechoso de malignidad	Material con probable carcinoma pero con problemas técnicos derivados de artefacto por compresión, de fijación o inclusión defectuosa, células neoplásicas sobre material hemático y proliferación intraductal sospechosa pero escasamente representada en la biopsia.	<i>Repetir BAG o BAV o biopsia escisional diferida.</i>
B5	Maligna	Neoplasia lobulillar variante pleomórfica o con necrosis, CDIS, carcinoma infiltrante, y otras neoplasias malignas.	<i>Tratamiento según subcategoría y estadio clínico.</i>

2.2. Estadificación pretratamiento.

Tras la confirmación histológica del tumor maligno de mama obtenido mediante biopsia percutánea, se procedió al estudio de extensión locorregional y al estudio de extensión a distancia y se redactó un informe radiológico con las pruebas diagnósticas realizadas.

2.2.1. Estudio de extensión locorregional.

El estudio de extensión locorregional consistió en una valoración ecográfica ganglionar regional, biopsia axilar en casos sospechosos, resonancia mamaria bilateral y estudio de lesiones adicionales vistas en resonancia.

2.2.1.1. Valoración ganglionar regional.

La valoración ganglionar regional se realizó mediante una ecografía axilar bilateral con un equipo Esaote, modelo myLab 70, y con sonda lineal multifrecuencia 7,5-10 MHz, valorando los niveles axilares I, II y III, las cadenas supra e infraclavicular, la cadena mamaria interna, así como la presencia de ganglios intramamarios.

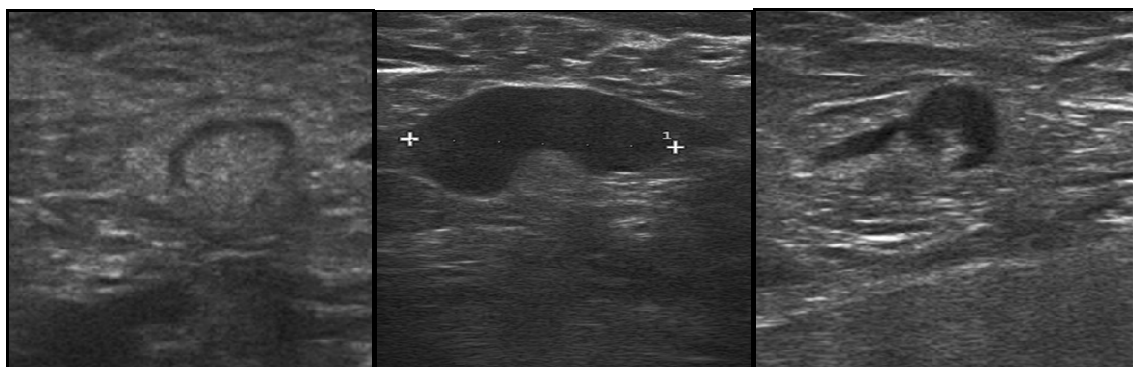
Se valoró la presencia o no de ganglios axilares, la localización de los mismos y las características morfológicas, identificando los ganglios normales (cortical fina periférica e hilio graso central) como *negativos*, y los ganglios sospechosos para malignidad, como *positivos*, clasificando éstos últimos en distintos grupos según las siguientes características (figura 1):

- Engrosamiento difuso cortical (mayor a 3 mm de grosor).
- Engrosamiento focal nodular.
- Engrosamiento cortical multinodular.
- Ausencia del hilio graso.

Se realizó biopsia percutánea guiada por ecografía en los casos de ganglios sospechosos para malignidad, biopsiando el ganglio axilar con mayor sospecha.

En el caso de ganglios normales, se realizó biopsia percutánea axilar del ganglio dominante, considerando éste el ganglio de mayor tamaño o el de posición más caudal en la axila, intentando identificar el ganglio centinela.

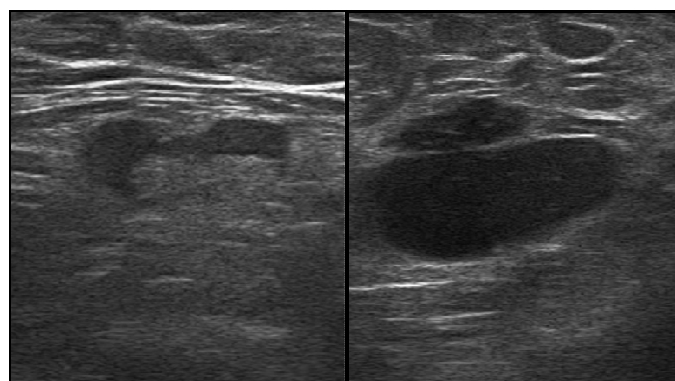
Figura 1. Características morfológicas de ganglios axilares. Ganglio normal (1A). Ganglio con engrosamiento difuso cortical (1B). Engrosamiento focal nodular de la cortical (1C). Engrosamiento cortical multinodular (1D). Ausencia del hilio graso (1E).



1 A

1 B

1 C



1 D

1 E

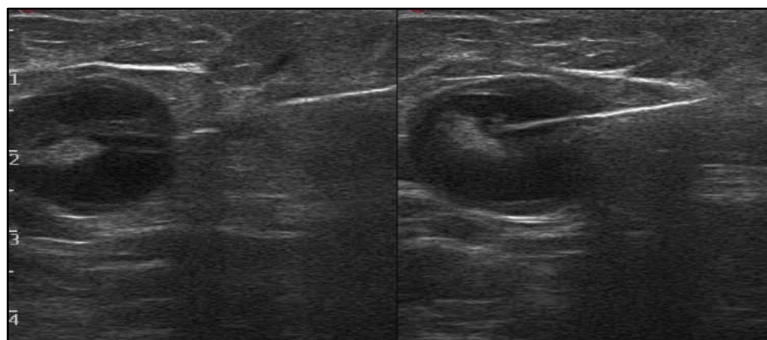
2.2.1.2. Biopsia percutánea de los ganglios axilares.

Se utilizó una aguja gruesa modelo Acecut Leleman, Hirayanagi-cho, Japan, con calibre 14G, avance automático, y longitud de muestra de 11 o 22 mm. dependiendo de la localización y tamaño del ganglio, así como distancia del ganglio a los vasos axilares.

Se realizó tras obtener el consentimiento informado del paciente. En muchos casos, la biopsia percutánea axilar se realizó junto a la biopsia del tumor.

Se colocó a la paciente en decúbito supino con los brazos elevados, y discretamente oblicua, elevando con una almohadilla la axila a biopsiar. Tras localizar el punto de abordaje en la piel, se limpió y desinfectó la zona con un antiséptico local. Se administró anestesia local subdérmica (5cc de lidocaína) y se introdujo la aguja de biopsia en la axila, realizando la biopsia con guía ecográfica y visualizando la punta de la aguja en todo momento, se tomaron varias muestras (3-5) de la cortical del ganglio (figura 2).

Figura 2. Biopsia ganglionar axilar.



La toma de muestras se obtuvo en dos pasos (avance de la aguja y corte) y se comprobó que la aguja atravesó la cortical del ganglio.

Las muestras se colocaron en un frasco con formol para su envío al patólogo. Posteriormente, se comprimió la zona de punción y se valoraron la presencia de complicaciones como dolor local, hematoma u otras.

2.2.1.3. Estudio histológico de los ganglios axilares.

Tras el procesado y tinción de las muestras de biopsia percutánea ganglionar, el patólogo informó de la identificación o no del ganglio linfático, de la presencia o no de células tumorales, y si éstas correspondían a carcinoma de mama o a células tumorales de otra estirpe.

En los casos con duda sobre el origen del tumor primario, se determinaron marcadores de inmunohistoquímica: citoqueratinas y antígeno leucocitario común.

2.2.1.4. Resonancia Magnética bilateral.

La Resonancia mamaria bilateral se realizó con un equipo de la marca General Electric modelo ACGD Sigma LX, de 1.5 Teslas. Se estudiaron ambas mamas, con una antena especial de mamas y con la paciente colocada en decúbito prono.

Para la introducción del contraste, se utilizó una bomba inyectora de la marca Medrad, modelo Spectris solaris.

Se realizaron las siguientes secuencias: un localizador en tres planos (TR: 89.1, TE: 1.4, FOV: 48); una secuencia T2 en plano coronal (TE: 120; TR: 5325) con grosor de corte de 2 mm, y FOV variable según tamaño de la mama; y una secuencia dinámica 3D, coronal, de 4 mm de grosor y solapamiento, con TR: 8.9, TE: 4.2, flip angle: 25. La primera secuencia del estudio dinámico se realizó sin contraste, y posteriormente se inyectaron 0.4 ml de contraste gadolinio/por kg. de peso (Dotarem®) a una velocidad de 2 ml/seg, seguido de suero fisiológico. A los 20 segundos se realizaron el resto de secuencias del estudio dinámico con gadolinio (4 secuencias). Posteriormente se procesó una

sustracción de la imagen, sustrayendo la secuencia inicial sin contraste de la 1º secuencia del dinámico con contraste. El estudio se envió a una estación de trabajo, donde se reconstruyeron las imágenes, se visualizaron en distintos planos y permitió una valoración morfológica de la lesión, así como una valoración cinética del contraste, realizando curvas de captación y de lavado del contraste en las distintas lesiones detectadas.

Se caracterizaron las lesiones según el sistema BI-RADS para RM (tabla nº 11 de la introducción). Se valoró el tamaño y extensión tumoral, la existencia de componente intraductal extenso, la relación con el complejo areola-pezones, la afectación del músculo pectoral, así como la presencia de focos adicionales o afectación de la mama contralateral, no detectados previamente por los métodos convencionales.

2.2.1.5. Reevaluación y biopsia por Resonancia.

Ante la presencia de focos adicionales en resonancia, se realizó una reevaluación mamográfica y/o ecográfica, “ecografía second look”, intentando localizar y biopsiar dichos focos. Los focos adicionales vistos exclusivamente en resonancia y con características BI-RADS 3, 4 ó 5, se biopsiaron mediante RM.

La biopsia guiada por RM se realizó con el mismo equipo de RM y bomba de inyección de contraste comentada en el apartado 2.2.1.4.

El sistema de biopsia utilizado fue un sistema compatible con RM, modelo NOAS. La aguja percutánea de la biopsia utilizada fue un sistema asistido por vacío, marca Suros modelo ATEC Trimark TD, de calibre 11G. Para marcar la zona biopsiada se utilizó un marcador modelo Biopsy Site Marker marca Suros modelo ATEC Trimark TD.

Se recogió el consentimiento informado escrito de la paciente.

La paciente se situó en decúbito prono en la mesa de RM, colocando la mama a biopsiar en la antena especial de mama, con un sistema de

compresión. Este sistema consta de dos palas de compresión, una medial contra la cual la mama es colocada, y la pala lateral que conlleva una rejilla y permite la introducción de la aguja.

Se colocó un localizador compuesto por vitamina E en el lateral de la piel de la mama donde se esperaba iba a estar situada la lesión según la RM diagnóstica realizada previamente.

Se realizaron las siguientes secuencias: un localizador en tres planos, una secuencia dinámica 3D de 4mm de grosor, con los mismos parámetros descritos en el apartado 2.2.1.4. La primera secuencia del estudio dinámico se realizó sin contraste, y posteriormente se inyectaron 0.4 ml de contraste gadolinio/ kg. de peso (Dotarem®) a una velocidad de 2 ml/seg, seguido de suero fisiológico. A los 20 segundos se realizó una secuencia del estudio dinámico con gadolinio. Posteriormente se procesó la sustracción de las imágenes.

Se revisaron las imágenes y se realizaron las modificaciones oportunas hasta comprobar que la lesión y el marcador coincidían en las coordenadas x e y. Posteriormente, se inyectó anestesia local, se introdujo un obturador y se comprobó que la punta del obturador coincidía con la lesión mediante la realización de otra secuencia en plano coronal, semejante a la del estudio dinámico. Se calculó la profundidad desde la piel a la lesión y se colocó la aguja de biopsia percutánea asistida por vacío, realizando la biopsia y obteniendo una media de 12 muestras. A continuación, se volvió a introducir el obturador y se realizó una secuencia postexamen (secuencia coronal del dinámico).

Las muestras se colocaron en formol y se enviaron al servicio de anatomía-patológica. En el lecho de biopsia se colocó un marcador compatible con RM. Posteriormente se comprimió la zona de la mama biopsiada.

2.2.2. Informe radiológico.

Se elaboró un informe conjunto de todas las pruebas realizadas y se redactó en una plantilla específica para pruebas de imagen de mama disponible en el programa informático “Gestor de Informes” del Hospital.

El informe radiológico de pruebas de imagen de mama englobó los siguientes aspectos:

- Datos de filiación de la paciente.
- Servicio y médico petionario.
- Información clínica y pruebas aportadas.
- Motivo de consulta.
- Relación de pruebas realizadas.
- Descripción de los hallazgos radiológicos: número de lesiones, tamaño, localización, número de focos y características de los mismos, siguiendo las recomendaciones del sistema BIRADS.
- Grado de sospecha o categoría BIRADS.
- Biopsia percutánea y resultado anatomopatológico de la biopsia.
- Recomendación sobre el manejo de la paciente basada en el grado de sospecha o categoría BIRADS.

2.2.3. Estudio de extensión a distancia.

El estudio de extensión a distancia se realizó en los carcinomas infiltrantes con estadios II, III o IV, y en función del riesgo de recaída. Consistió en la realización de las siguientes pruebas:

- Radiografía de tórax.
- Ecografía abdominal.
- Gammagrafía ósea: en tumores mayores a 3 cm de tamaño y/o con ganglios positivos.
- Marcadores tumorales: Ca 15.3 y CEA.

- TAC toracoabdominal: en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado o con una afectación superior a 4 ganglios a nivel axilar.

3. VALORACIÓN CLÍNICA.

3.1. Valoración en consulta de cirugía.

Se realizó una valoración clínica prequirúrgica, considerando:

Exploración física mamaria: Se valoró si el tumor era palpable o no, la relación del tamaño de la mama con el tamaño del tumor, la existencia o no de inversión del pezón, signos inflamatorios en la mama o de adenopatías en las cadenas ganglionares.

Se realizó una valoración del estado general de la enferma, descartando o confirmando la presencia de contraindicaciones para la cirugía, radioterapia, o tratamiento sistémico.

4. VALORACIÓN EN EL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE MAMA.

El Comité Multidisciplinar de Mama valoró todos los casos diagnosticados de cáncer de mama con las pruebas diagnósticas y de estadificación pretratamiento de la paciente para la decisión del tratamiento.

El equipo multidisciplinar estuvo formado por Cirujanos Generales, Cirujanos plásticos, Médico Nuclear, Oncólogos Médicos, Oncólogos Radioterapeutas, Radiólogos, Ginecólogo y Anatomo-Patólogos. Se reunió todas las semanas.

La selección del enfoque terapéutico adecuado dependió de la localización y tamaño del tumor (tumor único, multifocal o multicéntrico, componente intraductal asociado), el tamaño de la mama, el perfil

inmunohistoquímico, la valoración pronóstica y la actitud de la paciente sobre la preservación de la mama.

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento del Cáncer de mama incluyeron: la Cirugía Conservadora (Tumorectomías o Técnicas de Cirugía Oncoplástica) seguida de la Radioterapia, y la Mastectomía radical/simple con/sin Reconstrucción mamaria (diagrama 2).

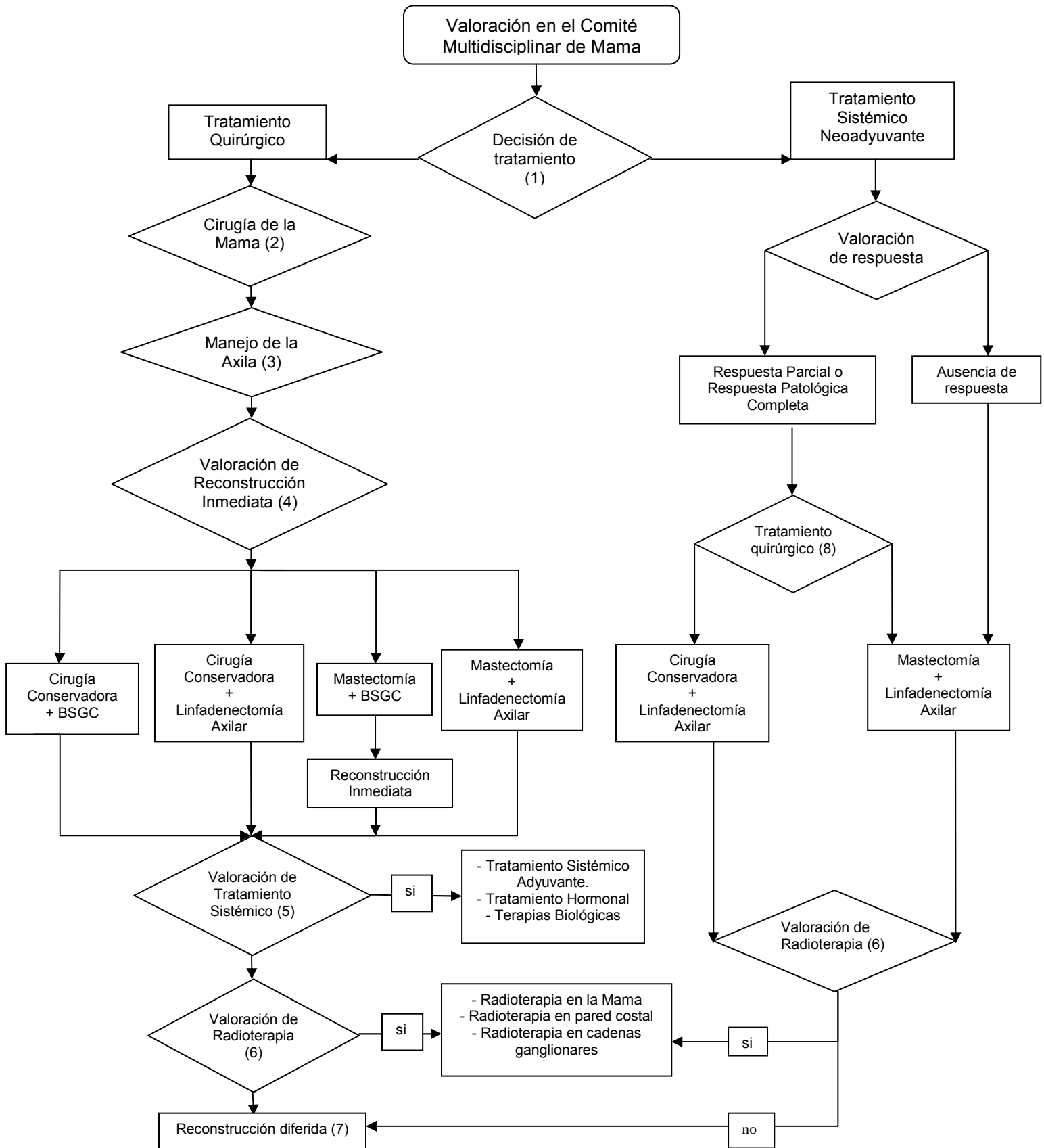
Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de la axila, incluyeron la BSGC o linfadenectomía axilar, según las indicaciones en cada caso reflejadas en la introducción (apartado 5.1.3.), y teniendo en cuenta los resultados de la valoración ecográfica de la axila y biopsia percutánea axilar en los casos que se realizó (diagrama 2).

En estadios localmente avanzados y en las pacientes con mayor probabilidad de respuesta patológica completa: pacientes triple negativo (receptores estrógenos y progesterona negativos, y Her-2 negativo) y en fenotipo HER-2 positivo, la indicación inicial fue tratamiento sistémico neoadyuvante (diagrama 2).

1. La decisión del tratamiento inicial para la paciente con cáncer de mama (tratamiento quirúrgico o tratamiento sistémico neoadyuvante) se basó en la valoración clínica de la paciente, valoración de las pruebas de imagen, el tamaño del tumor, la estadificación locorregional, la valoración pronóstica y el perfil inmunohistoquímico.

2. El tipo de cirugía en la mama (tratamiento conservador o mastectomía) se decidió en función de la valoración de pruebas diagnósticas y estadificación locorregional, la relación tamaño de la mama / tamaño tumoral, la multicentricidad, la presencia de componente intraductal extenso, la afectación del complejo areola-pezón y músculo pectoral, así como la actitud de la paciente sobre la preservación de la mama. Se realizó cirugía conservadora en los casos que se preveía resección con márgenes y buen resultado cosmético, y no existieron contraindicaciones de radioterapia posterior.

Diagrama 2. Decisión del tratamiento de la paciente.



3. El manejo de la axila (BSGC / LA) se determinó por la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, el resultado de la biopsia axilar y estadificación locorregional.

4. En los casos de mastectomía, se realizó reconstrucción mamaria inmediata cuando se cumplieron las indicaciones del protocolo del centro y no se preveía tratamiento radioterápico posterior.

5. La valoración del tratamiento sistémico se realizó en función del perfil inmunohistoquímico de la paciente (receptores estrógenos, receptores de progesterona y expresión de Her-2), factores pronósticos y estadificación locorregional.

6. La valoración de la administración de radioterapia se determinó por el tipo de cirugía realizada (siempre que se realizó cirugía conservadora), el estadio tumoral, la presencia de márgenes afectos, el número y localización de ganglios afectos.

7. En las pacientes con mastectomía o con deformidad estética importante se valoró la posibilidad de reconstrucción mamaria diferida en función de la edad, situación clínica de la paciente, tratamientos administrados y actitud de la paciente.

8. La decisión del tratamiento después de la terapia sistémica neoadyuvante se determinó por la valoración de la respuesta del tumor al tratamiento administrado, la relación tumor residual / tamaño de la mama, multifocalidad y pronóstico de la paciente.

5. VALORACION PRETRATAMIENTO.

5.1. Valoración en consulta de mama.

Una vez presentada la paciente en el comité de mama se reevaluó en la consulta de mama, se presentaron y comentaron las alternativas propuestas en el comité, y se solicitó estudio preanestésico.

En los casos en los que el comité planteó una reconstrucción inmediata, la paciente fue revisada por el cirujano plástico. Se realizó una valoración de la paciente examinando factores individuales como la edad, la morfología de la mama, patologías asociadas, actitud de la paciente sobre la preservación de la mama y estadio de la enfermedad.

5.2. Valoración en consulta de preanestesia.

Se realizó un estudio preanestésico, que incluyó analítica completa con estudio de coagulación, radiografía de tórax, electrocardiograma y valoración por el servicio de Anestesia del riesgo quirúrgico-anestésico.

6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE.

6.1. Tratamiento quirúrgico de la mama.

6.1.1. Cirugía conservadora.

En las pacientes candidatas a cirugía conservadora, la intervención realizada fue tumorectomía o cuadrantectomía, en función del tamaño del tumor, tamaño de la mama y localización del tumor.

La tumorectomía consistió en una exéresis amplia del tumor, con márgenes de al menos 10 mm, con conservación del parénquima mamario restante.

La cirugía oncológica de la mama se realizó en aquellas situaciones en las que la cirugía conservadora podría dejar deformidades importantes de la mama. Consistió en la realización de diferentes tipos de plastias o remodelaciones mamarias, incluyendo las resecciones con patrón de reducción mamaria.

La cuadrantectomía consistió en la extirpación del cuadrante donde se encontraba el tumor. Conllevó la resección de piel y de la fascia posterior. Solo se practicó en casos excepcionales, como ante la imposibilidad de administrar tratamiento de radioterapia posterior, en mamas muy grandes, o en tumores cercanos a la piel.

Las incisiones que se realizaron en la cirugía conservadora de la mama fueron de varios tipos según la localización del tumor. Las más habituales fueron incisiones que siguieron las líneas de Langher de la piel, generalmente concéntricas y siempre utilizando la incisión más estética posible. En tumores situados en los cuadrantes inferiores y externos, se realizaron incisiones radiales o submamarias. Cuando el tumor infiltró la piel, se completó con una extirpación cutánea adecuada.

El cirujano marcó el lecho tumoral con clips de titanio para orientar el seguimiento y la radioterapia posterior. Se dejaron drenajes en el lecho cuando la zona intervenida fue muy grande, surgieron problemas de hemostasia o la paciente presentó riesgo de sangrado elevado.

En los casos de cirugía conservadora de la mama y lesiones no palpables, se procedió previamente a la cirugía, al marcaje de la lesión mediante un sistema aguja-arpón:

6.1.1.1. Marcaje con sistema arpón-aguja.

El marcaje de la lesión mediante el sistema aguja-arpón se realizó bien guiada por ecografía o por mamografía. En ambos casos, se utilizó una aguja-arpón de la marca COOK, modelo DXRBL-19.5-9.0-S, de 9 cm de longitud. Se llevó a cabo un día o unas horas previamente a la cirugía.

El marcaje fue guiado por ecografía en los tumores visibles por ese método. Se informó a la paciente del procedimiento y se la colocó en la camilla de exploración en decúbito supino o lateral. Se localizó la lesión mediante ecografía y se eligió un punto de entrada lateral a la lesión. Se marcó la piel, se desinfectó y se administró anestesia local subdérmica. Se introdujo el sistema aguja-arpón de forma percutánea, atravesando la lesión con guía ecográfica, y abriendo posteriormente el sistema aguja-arpón. Se realizó una proyección mamográfica para confirmar la posición del arpón y su relación con la lesión.

Se pintó la piel suprayacente a la lesión mamaria y se aportó la distancia desde la piel suprayacente a la lesión, y desde la entrada del arpón en la piel a la lesión.

En el resto de los casos no visibles por ecografía, el marcaje de la lesión se realizó mediante mamografía, utilizando palas de compresión con múltiples fenestraciones circulares. Se informó a la paciente del procedimiento. Se realizaron inicialmente dos proyecciones mamográficas (craneocaudal y lateral) de la mama a marcar, con palas de compresión normales, para localizar el punto de abordaje más cercano desde la piel a la lesión.

Posteriormente se realizó una proyección mamográfica con la pala fenestrada, confirmando que la lesión se encontraba en una de las fenestraciones de la misma. Se calcularon las coordenadas x e y, lo cual nos permitió elegir el punto de entrada en la piel. Se desinfectó el punto de entrada, se inyectó anestesia local subdérmica y se atravesó la mama con el sistema aguja-arpón.

Posteriormente se descomprimió la mama y se realizó una proyección mamográfica ortogonal a la de colocación inicial. Se comprobó que la lesión fue atravesada por el arpón, y se abrió el sistema aguja-arpón.

El radiólogo envió un informe al cirujano indicando la posición del arpón en relación a la lesión, la distancia de la lesión al punto de entrada del arpón y la distancia de la piel suprayacente a la lesión.

6.1.1.2. Marcaje de piezas quirúrgicas.

Las piezas quirúrgicas extraídas en la intervención del tumor se marcaron con hilos de sutura, identificando cada uno de los 6 bordes de la pieza. El margen macroscópico más próximo al tumor se marcó con una grapa para el control radiológico.

6.1.1.3. Estudio radiológico de la pieza quirúrgica.

Se realizó el control radiológico de la pieza operatoria mediante dos proyecciones ortogonales y un control ecográfico. Se informó al cirujano de la presencia de la lesión en la pieza, la distancia a los márgenes y el estado del arpón.

6.1.2. Mastectomía.

Los tipos de mastectomías realizados fueron mastectomía radical modificada, mastectomía simple y mastectomía conservadora de piel.

6.1.2.1. Mastectomía radical modificada, tipo Madden.

Conllevó una exéresis de toda la glándula mamaria en bloque y linfadenectomía axilar de los tres niveles de Berg, con preservación de los músculos pectorales menor y mayor. La incisión conllevó la extirpación de la totalidad de la placa areolar mamaria.

Se utilizó una incisión horizontal y fusiforme, oblicua hacia arriba y hacia fuera. El acceso axilar se realizó a través de la misma incisión y se practicó un vaciamiento en bloque de los tres niveles. Se dejaron dos drenajes de aspiración, uno en el lecho de mastectomía y otro a nivel axilar.

6.1.2.2. Mastectomía simple.

Consistió en la extirpación de toda la glándula mamaria sin linfadenectomía axilar, a través de una incisión horizontal. Conllevó la extirpación del complejo areola pezón y del tejido subcutáneo.

Se dejó un drenaje de aspiración en el lecho de mastectomía. En las mastectomías simples se marcó la zona axilar y el borde superior de la mama.

6.1.2.3. Mastectomía preservadora de piel.

Consistió en la extirpación de toda la glándula mamaria sin linfadenectomía axilar. Se realizó mediante una incisión horizontal y fusiforme, algo oblicua, con extirpación del complejo areola pezón y tejido subcutáneo, conservando la máxima cantidad posible de piel.

Se realizó en las pacientes en las cuales se iban a reconstruir en el mismo acto quirúrgico. Se completó con una reconstrucción inmediata de la mama mediante prótesis expansora.

6.1.3. Reconstrucción de la mama.

6.1.3.1. Reconstrucción mamaria inmediata.

Se realizó en el mismo tiempo quirúrgico que la mastectomía.

Se realizó en todos los casos que cumplieron las indicaciones del protocolo del centro y no se preveía tratamiento de radioterapia posterior:

- Edad menor de 60 años
- Estadios iniciales de la enfermedad.
- Pacientes con indicación de mastectomía.
- BSGC negativa.
- Índice de masa corporal menor de 35
- Sin patologías asociadas de riesgo ni hábitos que contraindiquen la cirugía de elección (tabaco, alcohol y otras dependencias).

La técnica de la reconstrucción inmediata consistió en la colocación de un expansor tisular (implante vacío) en la zona de la mastectomía (área retropectoral), el cual se fue rellenando periódicamente en el postoperatorio inmediato con suero fisiológico a través de un mecanismo valvular hasta su total expansión. Posteriormente y a los 4 meses de su colocación, se recambió a un implante definitivo con prótesis de silicona y forma anatómica.

6.2. Manejo de la axila.

Se realizó Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) siempre que estuvo indicada, siguiendo las indicaciones del apartado 5.1.3.1 de la introducción.

6.2.1. BSGC.

El proceso de la BSGC fue realizado en nuestro Centro por especialistas (cirujanos, médicos nucleares y patólogos) que superaron el periodo de aprendizaje de la técnica y que fueron reconocidos por la Subcomisión Clínica de Cáncer de mama estar acreditados para la técnica.

En nuestro Protocolo se diferenciaron 3 etapas:

- **Administración del radiofármaco:** El radiofármaco utilizado fue el ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina y la dosis administrada de 3-4 mCi (111-148 MBq). Se realizó entre 18 y 24 horas antes de la intervención quirúrgica, utilizando la vía intramamaria profunda (peritumoral).

En las lesiones no palpables, la inyección se realizó asistida mediante ecografía o mamografía, por parte del Radiólogo y en la Unidad de Mama. Si la lesión era palpable, se llevó a cabo por palpación en el servicio de Medicina Nuclear y fue realizada por el Médico Nuclear.

- **Estudio linfogammagráfico:** Se llevó a cabo en el servicio de Medicina Nuclear. Se realizaron varias proyecciones para localizar el GC. Una vez localizado el ganglio o los ganglios centinelas, se marcó con tinta su posición en la piel para determinar la zona de incisión quirúrgica.

- **Detección intraoperatoria del GC:** Se llevó a cabo conjuntamente por el Cirujano y el mismo Médico Nuclear que realizó e interpretó la linfogammagrafía, el cual utilizó una sonda de detección gamma intraoperatoria modelo Europrobe. Se biopsiaron todos los ganglios centinelas del estudio linfogammagráfico y aquellos otros que presentaron una actividad superior al 10% de la máxima alcanzada por el centinela de mayor actividad. También se biopsiaron aquellos ganglios que por sus características macroscópicas fueron sospechosos, aún cuando no presentaron actividad significativa.

Los ganglios centinelas extraídos se enviaron al patólogo para su estudio intraoperatorio, y otros ganglios con menor actividad o baja probabilidad de metástasis por el aspecto que presentaron o de pequeño tamaño, se enviaron al patólogo para estudio diferido.

6.2.2. Linfadenectomía axilar.

Se realizó linfadenectomía axilar cuando la paciente presentaba evidencia de metástasis axilar, la BSGC fue positiva, el radiofármaco no mostró migración en el estudio linfogammagráfico o cuando no cumplía las indicaciones para la

realización de la técnica de BSGC. Se siguieron las indicaciones del apartado 5.1.3.3 de la introducción.

En los casos indicados, se realizó vaciamiento ganglionar de los tres niveles de Berg. La disección axilar respetó los nervios serrato mayor y del dorsal ancho, así como el pedículo vascular.

En las mastectomías, la incisión permitió la linfadenectomía axilar. En los tratamientos conservadores se recurrió a una incisión paraaxilar separada de la incisión del tumor. En los tumores muy laterales, de los cuadrantes superoexternos, o de la prolongación axilar, la incisión radial de la tumorectomía se prolongó hasta la axila.

Se dejó un drenaje axilar que se exteriorizó por la base de la axila.

7. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.

El informe anatomopatológico confirmó el diagnóstico de carcinoma in situ o invasivo, aportó información de la estadificación tumoral, factores pronósticos y predictivos, así como el estadio postquirúrgico.

7.1. Descripción anatomopatológica del tumor mamario.

7.1.1. Descripción macroscópica del tumor mamario.

La descripción macroscópica del tumor mamario fue variable según correspondió a una tumorectomía, cuadrantectomía o mastectomía. Se realizó una fijación adecuada de las muestras.

La descripción macroscópica del tumor incluyó:

- Identificación de la muestra, estado de la misma, tamaño y procedimiento quirúrgico (tipo de escisión).
- Comprobación de las marcas de hilos de sutura con los bordes de las piezas quirúrgicas.
- Tamaño y número de tumores identificables o en su caso aspecto del área marcada (biopsias con arpón).
- Aspectos macroscópicos del tumor: consistencia, aspecto mucoso y delimitación.
- Identificación de los márgenes y distancia del tumor al borde más próximo.
- Descripción del resto del tejido mamario así como de la piel y el pezón (en mastectomías). Se comprobó la existencia de músculo o tumor en la superficie profunda.

7.1.2. Descripción microscópica del tumor mamario.

7.1.2.1. Descripción microscópica en el carcinoma infiltrante.

La descripción microscópica del carcinoma infiltrante incluyó:

- Lateralidad de la mama y procedimiento quirúrgico.
- Tipo histológico tumoral, según la clasificación de la OMS (tabla 3 de la introducción).
- Tamaño del tumor.
- Grado histológico en los carcinomas ductales (escala de Scarf-Bloom-Richarson) (apartado 1.5.1.3 de la introducción).
- Distancia a los bordes de resección.
- Infiltración de piel o pezón.
- Invasión vascular angiolinfática peritumoral.
- Componente tumoral in situ: extensión, localización, y distancia al borde quirúrgico.
- Grado nuclear y patrón histológico.
- Presencia o ausencia de microcalcificaciones y su localización.

- Resultado de inmunohistoquímica: receptores hormonales (estrógenos y progesterona), Her-2/neu (por herceptest o FISH) y ki-67.

7.1.2.2. Descripción microscópica en el carcinoma in situ.

La descripción microscópica del carcinoma in situ incluyó:

- Lateralidad de la mama y procedimiento quirúrgico.
- Tipo histológico: ductal o lobulillar.
- Patrón histológico (sólo en CDIS).
- Grado nuclear (en CDIS) y presencia o no de necrosis de tipo comedocarcinoma.
- Tamaño.
- Distancia de los bordes del CDIS al margen.
- Presencia o ausencia de microcalcificaciones y su localización.

7.2. Estudio anatomopatológico de la cirugía axilar.

7.2.1. Estudio anatomopatológico del Ganglio Centinela.

El patólogo realizó un estudio intraoperatorio y un estudio diferido del ganglio centinela (GC).

7.2.1.1. Estudio intraoperatorio del GC.

Se realizaron cortes longitudinales de 1.5 a 2 mm de grosor del ganglio o ganglios centinela/s recibidos en fresco. Se midieron los ejes transversal, longitudinal y anteroposterior de los ganglios.

Se obtuvieron improntas citológicas de los diferentes cortes y se tiñeron con Giemsa para su valoración intraoperatoria. Se escogió la sección más representativa del ganglio (con mayor cantidad de tejido linfóide) y se realizó tinción con Hematoxilina-eosina tras fijación por congelación.

El patólogo informó de la presencia o ausencia de células tumorales.

7.2.1.2. Estudio diferido del GC.

Los ganglios recibidos se incluyeron en parafina tras la fijación en formol. El estudio del ganglio centinela se completó con cortes seriados de 200 micras de grosor de los diferentes bloques, y posteriormente se realizó tinción con Hematoxilina-eosina e Inmunohistoquímica de forma alternativa en la totalidad de los bloques.

El patólogo informó de la presencia o ausencia de metástasis, el número de ganglios metastásicos respecto al total de ganglios extraídos, la localización dentro del ganglio, y el tamaño de las metástasis clasificándolas en:

- Macrometástasis si fueron > 2 mm de tamaño.
- Micrometástasis si midieron entre 0.2 mm a 2 mm.
- Células tumorales aisladas o submicrometástasis, menores a 0.2 mm de tamaño.

7.2.2. Estudio anatomopatológico de piezas de linfadenectomía axilar.

Se realizaron cortes longitudinales del tejido adiposo axilar con grosor de 2-3 mm. Se aislaron e incluyeron todos los ganglios remitidos. En caso de que un ganglio mostrase metástasis, sólo se incluyó un corte representativo del mismo para su valoración.

El patólogo determinó:

- Número de ganglios aislados.
- Número de ganglios metastásicos respecto al total de ganglios extraídos.
- Tamaño de la metástasis mayor.
- La existencia de extensión extracapsular ganglionar.
- Si los ganglios estaban fusionados entre sí o fijados a otras estructuras.

8. TRATAMIENTO SISTÉMICO.

8.1. Tratamiento sistémico adyuvante.

En función de los factores de riesgo clínicos y patológicos de la paciente (edad, tamaño tumoral, tipo y grado histológico, márgenes y afectación ganglionar), y del perfil inmunohistoquímico (receptores de estrógenos y progesterona y expresión de Her-2/neu.), se administró tratamiento adyuvante postquirúrgico individualizado en cada caso. El tratamiento comenzó entre 6 y 8 semanas después de la cirugía.

Se administró tratamiento Hormonal en todas aquellas pacientes con cáncer de mama cuyos tumores mostraron expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) en más del 50% de las células.

Se administró tratamiento de Quimioterapia en todas aquellas pacientes con cáncer de mama que tuvieron riesgo de recidiva: tumores mayores de 1 cm y/o grado II-III y/o ganglios positivos y/o receptores hormonales negativos y/o edad inferior a 35 años y/o triple negativos, o pacientes con her-2 positivo.

En pacientes que mostraron receptores hormonales positivos, se administró tratamiento de quimioterapia seguido de tratamiento hormonal.

Se administró tratamiento biológico anti-Her-2 en las pacientes con cáncer de mama y tumores Her-2 positivos, determinados mediante inmunohistoquímica con Herceptest, que mostraron una tinción en más del 30% de las células, o bien que mostraron amplificación del gen mediante hibridación in situ con fluoresceína (FISH).

En pacientes que mostraron her-2 positivo, se administró tratamiento de quimioterapia concomitante al tratamiento anti-Her-2.

8.1.1. Tratamiento Hormonal.

En pacientes premenopáusicas con sobreexpresión de receptores de estrógenos y progesterona, el tratamiento consistió en Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años. Se añadieron Análogos de LHRH en casos de protección ovárica.

En las pacientes postmenopáusicas con sobreexpresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), se administraron Inhibidores de la Aromatasa durante 5 años en casos de alto riesgo tromboembólico, o bien tratamiento combinado secuencial Tamoxifeno durante 2-3 años seguido de Inhibidores de la Aromatasa hasta los 5 años, en los casos de alto riesgo de osteopenia.

8.1.2. Tratamiento de Quimioterapia.

El tratamiento consistió en la administración de Antraciclina más Taxanos. Los fármacos y dosis administradas fueron:

- Ciclofosfamida 600 mg/m², 4Epirubicina 75 mg/m² y 5Fluoracilo 600 mg/m² en la primera dosis y de forma intravenosa (1º ciclo).

- Se repitió la misma pauta y dosis de tratamiento (Ciclofosfamida, 4Epirubicina y 5Fluoracilo) cada 21 días y de forma intravenosa, hasta completar 6 ciclos de tratamiento.

- A las 3 semanas de finalizar el anterior tratamiento, se administró Taxol 100 mg/m² intravenoso. Se continuó de forma semanal con la administración de Taxol 100 mg/m² durante 8 semanas.

8.1.3. Tratamientos Biológicos.

En las pacientes que sobreexpresaron Her-2, se administró Trastuzumab según la pauta y dosis:

- Trastuzumab en dosis 4 mg/ kg de peso y de forma intravenosa en la primera dosis (dosis de carga).
- Posteriormente, se administró Trastuzumab en dosis 2 mg/kg de peso de forma semanal e intravenosa durante 8 semanas (dosis de mantenimiento).
- A los 21 días de finalizar el anterior tratamiento, se administró Trastuzumab trisemanal en dosis de 6 mg/kg de peso durante 1 año.

8.2. Tratamiento Sistémico Neoadyuvante.

Se administró tratamiento sistémico neoadyuvante en las siguientes situaciones:

- No resecabilidad del tumor.
- Citorreducción para cirugía conservadora.
- Mayor probabilidad de respuesta patológica completa: pacientes triple negativas (RE-, RP-, Her-2 negativas, y aquellas con sobreexpresión de Her-2).

No se administró tratamiento neoadyuvante en:

- Tumores bien diferenciados con alta expresión de ambos receptores hormonales (estrógenos y progesterona).
- Carcinomas lobulillares.

Previo al inicio del tratamiento neoadyuvante, se realizó un marcaje de la lesión.

8.2.1. Marcaje pretratamiento.

Se utilizó un marcador de la marca Somatex, modelo Tumark Professional. El marcaje pretratamiento se realizó guiado por ecografía en todos los casos. La paciente se colocó en la camilla de ecografía, se localizó el punto de abordaje en la piel, se inyectó anestesia local y se colocaron uno o dos marcadores percutáneos y guiados por ecografía, en la periferia de la lesión.

8.2.2. Tratamiento administrado.

El tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con ausencia de sobreexpresión Her-2, consistió en la administración de Antraciclinas y Taxanos, según la pauta:

- Ciclofosfamida 600 mg/m², 4Epirubicina 75 mg/m² y 5Fluoracilo 600 mg/m² en la primera dosis y de forma intravenosa (1º ciclo).

- Se repitió la misma pauta y dosis de tratamiento (Ciclofosfamida, 4Epirubicina y 5Fluoracilo) cada 21 días y de forma intravenosa, hasta completar 6 ciclos de tratamiento.

- A las 3 semanas de finalizar el anterior tratamiento, se administró Taxol 100 mg/m² intravenoso. Se continuó de forma semanal con la administración de Taxol 100 mg/m² durante 8 semanas.

En las pacientes con sobreexpresión Her-2, el tratamiento sistémico neoadyuvante consistió en: Antraciclinas, Taxanos y Trastuzumab, según la pauta:

- Ciclofosfamida 600 mg/m², 4Epirubicina 90 mg/m², 5Fluoracilo 600 mg/m² y Trastuzumab 4 mg/kg peso en la primera dosis y de forma intravenosa (1º ciclo).

- Se repitió la misma pauta y dosis de tratamiento (Ciclofosfamida, 4Epirubicina, 5Fluoracilo y Trastuzumab) cada 21 días y de forma intravenosa, hasta completar 4 ciclos de tratamiento.

- A las 3 semanas de finalizar el anterior tratamiento, se administró Taxol 100 mg/m² y Trastuzumab 2 mg/kg peso de forma intravenosa. Se continuó de forma semanal con la administración de Taxol y Trastuzumab con la misma dosis durante 8 semanas.

8.2.3. Monitorización del tratamiento neoadyuvante.

La monitorización al tratamiento sistémico neoadyuvante se realizó con una valoración clínica y una valoración radiológica.

8.2.3.1. Valoración clínica.

Se realizó por parte del Oncólogo Médico. Previo a cada ciclo de tratamiento, se evaluó la respuesta del tumor primario y región axilar mediante palpación y exploración física.

Se valoraron cambios en el tamaño tumoral y estado de los ganglios axilares, para detectar precozmente la presencia de progresión, regresión o estabilidad de la enfermedad.

8.2.3.2. Valoración radiológica.

Se evaluó la respuesta al tratamiento por medio de técnicas de imagen, utilizándose las mismas que al diagnóstico: mamografía unilateral (lateralidad del tumor), ecografía mamaria y axilar, y RM mamaria bilateral.

Se informó de la respuesta radiológica del tumor y respuesta a nivel axilar siguiendo el esquema de los criterios propuestos por la UICC (tabla 20 de la introducción).

8.2.3.3. Reestadificación postratamiento clínico-radiológica.

Se realizó con las últimas pruebas diagnósticas efectuadas a la paciente (mamografía, ecografía y RM mamaria). Se reestadificó junto a la valoración clínica del Oncólogo.

8.2.4. Valoración en el Comité Multidisciplinar de Mama.

Con la nueva reestadificación del tumor, se planteó cada caso en el Comité de Mama para reevaluación y decisión más adecuada del tratamiento de la paciente.

Ante la sospecha de progresión de la enfermedad, confirmado clínica y radiológicamente, se reevaluó la actitud terapéutica en la subcomisión clínica,

planteando un tratamiento sistémico alternativo o tratamiento quirúrgico en cada caso.

8.2.5. Valoración patológica.

Fue realizada por el patólogo. Consistió en el análisis macroscópico y microscópico de la pieza quirúrgica después del tratamiento sistémico neoadyuvante y de la cirugía.

El patólogo valoró los posibles cambios histopatológicos y citomorfológicos del tumor en respuesta al tratamiento sistémico y estratificó la respuesta patológica en base a la proporción de tumor viable y cambios postquimioterapia.

Evaluó por separado el grado de respuesta patológica local del tumor y el grado de respuesta regional de los ganglios axilares. Utilizó la clasificación de Miller y Payne (tablas 21 y 22 de la introducción).

9. TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA.

La radioterapia fue administrada con un Acelerador lineal modelo Elekta. Se utilizaron fotones de alta energía.

El tratamiento de radioterapia comenzó a las 4-6 semanas de la cirugía cuando la paciente no necesitó tratamiento sistémico.

Si se administró tratamiento sistémico, la radioterapia se inició entre las 3-4 semanas de finalizar el mismo.

Se realizó una Tomografía Computerizada de simulación previa al inicio de la radioterapia. Se colocó a la paciente en la misma posición en la cual posteriormente iba a ser irradiada y se realizó un tatuaje de los puntos de referencia. Posteriormente se efectuó el TC de simulación de las zonas a tratar,

incluyendo la región supraclavicular en caso de tratamiento sobre las cadenas ganglionares.

9.1. Radioterapia en el tratamiento conservador.

Se realizó irradiación de la mama según las siguientes indicaciones:

- Cirugía conservadora de la mama.
- Ausencia de enfermedad del tejido conectivo.

Se irradió todo el tejido mamario restante (dosis 45-50 Gy), con fraccionamiento estándar (180-200 cGy por sesión, 5 fracciones semanales).

Posteriormente, se realizó sobreimpresión del lecho del tumor, con dosis de 10-20 Gy y con fraccionamiento estándar (180-200 cGy por sesión, 5 fracciones semanales). La dosis dependió del estado de los márgenes. Si los márgenes libres de tumor fueron > 10mm, se irradió con una dosis de 10 Gy, si los márgenes libres fueron entre 1-10mm, la dosis administrada fue de 16 Gy. Si los márgenes fueron < 1mm, se administró una dosis de 20 Gy.

9.1.1. Irradiación de cadenas ganglionares.

Se siguieron los mismos criterios que se especifican en el apartado de radioterapia radical (apartado 9.2.2.).

9.2. Radioterapia radical: pared costal y cadenas ganglionares.

9.2.1. Radioterapia de la pared torácica.

Se irradió el lecho mamario y pared costal en las siguientes situaciones:

- Tumores mayores de 5 cm.
- T4.
- Bordes quirúrgicos escasos o afectos.
- Afectación de 1-3 ganglios en mujeres premenopáusicas.

- Afectación de 4 o más ganglios en postmenopaúsicas.
- Afectación extracapsular extensa.

Las contraindicaciones para la administración de radioterapia fueron las mismas que en el apartado de cirugía conservadora.

Se irradió la pared costal con dosis de 45-50 Gy y fraccionamiento de 200 cGy por sesión, 5 veces por semana. En casos de márgenes positivos o enfermedad residual se administró una sobreimpresión con campos reducidos de 10-20 Gy.

Los límites superior e inferior se tomaron como prolongación de la mama contralateral, y los límites interior y externo fueron simétricos a los límites de la otra mama.

9.2.2. Irradiación de las cadenas ganglionares.

Se irradiaron las cadenas ganglionares en las siguientes situaciones:

9.2.2.1. Apex axilar y fosa supraclavicular.

- Afectación de 1-3 ganglios en mujeres premenopaúsicas y postmenopaúsicas.
- Número de ganglios afectados mayor o igual a 4 en postmenopaúsicas.

9.2.2.2. Axila completa y/o fosa supraclavicular.

- Enfermedad residual tras vaciamiento.

9.2.2.3. Cadena mamaria interna.

- Afectación metastásica macroscópicamente positiva.

Se utilizaron dosis de 45-50 Gy, con fraccionamiento estándar (180-200 cGy por sesión, 5 fracciones semanales). Se irradió mediante un campo anterior directo para el ápex axilar, región supraclavicular y la cadena ganglionar interna.

10. RECONSTRUCCIÓN MAMARIA DIFERIDA.

La reconstrucción mamaria diferida se ofreció a las pacientes con mastectomía y sin reconstrucción inmediata, con edad menor de 60 años y ausencia de contraindicación médica u oncológica, y siempre al finalizar los tratamientos administrados (radioterapia y/o tratamiento sistémico).

Para ello, fue remitida a la consulta de Cirugía Plástica cuando finalizó los tratamientos oncológicos: al año de finalizar el tratamiento de radioterapia y a los 6 meses de finalizar el tratamiento sistémico.

Tipos de reconstrucción diferida utilizadas:

- Técnicas de reconstrucción mamaria mediante **prótesis / expansores**.

Se utilizaron expansores tisulares con posterior recambio a un implante definitivo con prótesis. Solo se utilizó en casos que la paciente no recibió radioterapia.

- Técnicas de reconstrucción mamaria mediante **colgajos autólogos**.

Se realizó en aquellas situaciones en las cuales la paciente había recibido radioterapia. Se utilizó bien una transposición del músculo dorsal ancho o bien técnicas de microcirugía, las cuales consistieron en la obtención de un colgajo libre con vasos perforantes del pedículo epigástrico, con o sin sacrificio del músculo recto abdominal.

Se eligió un tipo u otro según morfología de la mama intervenida, del tamaño de la mama contralateral, morfología del abdomen y voluntad de la paciente.

- **Transposición del músculo dorsal.** Se realizó mediante la traslación al tórax de la totalidad o parte del músculo dorsal ancho con una isla de piel y tejido celular subcutáneo con una dimensión adecuada a la zona a implantar.

Precisó de colocación de prótesis o expansor para obtener volumen adecuado. Se utilizó en pacientes delgadas, jóvenes y con escaso volumen mamario.

- **Técnicas de microcirugía (DIEP/TRAM libre).** Consistieron en la obtención de un colgajo libre con técnicas de microcirugía.

Se realizó una traslación al tórax, de piel y grasa de la zona dadora, generalmente del abdomen, utilizando un colgajo de los vasos perforantes del pedículo profundo epigástrico inferior (DIEP) y sin sacrificio muscular.

O bien sacrificando parte del músculo recto abdominal, trasladándolo al tórax y utilizando como pedículo vascular la arteria y vena epigástrica inferior profunda (TRAM libre) para conseguir una vascularización adecuada. Los vasos de la mamaria interna se utilizaron como vasos receptores.

Se utilizó en pacientes que presentaron un volumen tisular abdominal importante, o en pacientes con lesiones del pedículo del músculo dorsal, o realización de toracotomía previa homolateral.

- Técnicas para la reconstrucción del **complejo areola pezón**. Siempre fueron realizadas de forma diferida cuando la mama reconstruida alcanzó su forma y posición final. La reconstrucción del pezón se realizó mediante colgajos locales, y la reconstrucción de la areola, con micropigmentación.

11. SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE.

11.1. Seguimiento de la paciente intervenida de cáncer de mama.

El seguimiento de la paciente intervenida de cáncer de mama se realizó por parte del oncólogo médico y del oncólogo radioterapeuta. El seguimiento se ajustó en función del riesgo de recaída local o sistémica así como para el control de posibles complicaciones tardías de los tratamientos realizados.

En la siguiente tabla se muestran las pruebas que se realizaron durante el seguimiento de la paciente en función del estadio tumoral (tabla 25).

Tabla 25. Seguimiento de la paciente intervenida de cáncer de mama.

<p><u>Pacientes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ 	<p>- Revisión anual con Mamografía.</p>	
<p><u>Pacientes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T <1cm, N0. • T₂ (<3cm), N0 y postmenopáusicas. 	<p><u>Durante 1º-2º años</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión clínica cada 6 meses. - Radiografía de tórax anual. - Analítica completa cada 6 meses. - Mamografía anual. 	<p><u>3º-5º años y sucesivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión clínica anual. - Radiografía de tórax anual. - Analítica completa anual. - Mamografía anual.
<p>Si Tratamiento con Tamoxifeno: Revisión ginecológica anual.</p>		
<p><u>Resto de pacientes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Premenopáusicas con T >1cm. • Pacientes con ganglios positivos. • Tumores localmente avanzados. 	<p><u>Durante 1º-2º años</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión clínica cada 4 meses - Radiografía de tórax cada 6 meses. - Analítica completa cada 4 meses. - Mamografía anual. 	<p><u>3º-5º años y sucesivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión clínica cada 6 meses. - Radiografía de tórax anual - Analítica completa cada 6 meses. - Mamografía anual.

11.2. Seguimiento de la paciente con enfermedad metastásica.

El seguimiento de la enfermedad metastásica se realizó por parte del Oncólogo médico, adecuando la periodicidad de las consultas necesarias en cada caso (de forma semanal, quincenal o mensual) para la valoración de respuesta al tratamiento y posibles efectos secundarios o toxicidad al tratamiento.

Para determinar la extensión de la enfermedad metastásica, y en ausencia de síntomas, se realizó un examen físico, TC abdominal, gammagrafía ósea, radiografía de tórax y analíticas completas con determinación de marcadores tumorales (CEA y Ca 15.3), repitiéndose periódicamente según la exploración física y evolución de la enfermedad metastásica.

En los casos con síntomas específicos como déficit neurológicos, síntomas respiratorios o síntomas de compresión medular, se realizaron las pruebas radiológicas (TC cráneo, TC torácico, RM medular) o de medicina nuclear (PET) necesarias para buscar evidencia de metástasis.

En la valoración del funcionamiento de los órganos, se determinaron test en sangre de función hepática, función renal, función pulmonar o cardiaca.

12. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

12.1. Análisis descriptivo de variables.

La valoración estadística se realizó mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 15.0 para Microsoft Windows XP. Se recogieron los datos de forma retrospectiva a partir de las Historias Clínicas de los pacientes, informatizadas en el Hospital.

Se ha elaborado una hoja de recogida de datos, recogiendo entre otras variables: edad y sexo de los pacientes, antecedentes personales y antecedentes familiares de cáncer de mama, motivo de consulta, hallazgos mamográficos del tumor clasificándolos según el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System), hallazgos ecográficos del tumor y características ecográficas de los ganglios axilares, hallazgos en la RM, biopsias percutáneas del tumor y su resultado histológico, biopsias percutáneas de los ganglios axilares y su resultado histológico, complicaciones de la biopsia percutánea, cirugía realizada en la mama y en la axila, tratamiento sistémico adyuvante y neoadyuvante administrado, resultado anatomopatológico del tumor y de los ganglios axilares, número de ganglios extraídos en la BSGC y en la linfadenectomía axilar, número de ganglios metastásicos, y tamaño de las metástasis (tablas 26, 27, 28, 29 y 30).

Se describe la media y desviación típica para la variable continua: edad, utilizando una representación gráfica de tipo diagrama de barras. Se describe la frecuencia absoluta y el porcentaje para las siguientes variables cualitativas: antecedentes familiares y personales de cáncer de mama, síntomas que la paciente presentó al diagnóstico, hallazgos en la mamografía, localización y lateralidad del tumor, y hallazgos en la ecografía mamaria. En ellos se ha utilizado una representación gráfica de tipo diagrama de sectores.

Se describe la frecuencia absoluta y el porcentaje para las siguientes variables cualitativas: características morfológicas de la ecografía axilar

ganglionar, biopsias percutáneas mamarias, biopsias percutáneas axilares, resultado histológico de las biopsias mamarias y de las biopsias axilares, el número de ganglios axilares biopsiados y el número de biopsias percutáneas axilares repetidas, las complicaciones de la biopsia percutánea axilar. Se valora la frecuencia y porcentaje de los hallazgos en RM y la reevaluación de los focos adicionales visualizados en RM.

Se realiza una correlación entre los resultados de la biopsia axilar en los distintos hallazgos ecográficos de los ganglios axilares y su estudio histológico. Se describe la frecuencia absoluta y porcentaje de los distintos tratamientos quirúrgicos realizados a nivel mamario, de los resultados de la BSGC intraoperatoria, BSGC diferida y linfadenectomía axilar, de los pacientes con reconstrucción inmediata, de los pacientes con tratamiento sistémico adyuvante y tratamiento neoadyuvante así como la respuesta radiológica, del resultado anatomopatológico del tumor, de la cirugía axilar y estadio TNM. Se realiza una correlación entre los resultados de la BSGC intraoperatoria con el resultado de la BSGC diferida.

Tabla 26. Características del paciente.

-Edad al diagnóstico -Sexo	Antecedentes personales de cáncer mama	Antecedentes familiares de cáncer mama	Motivo de consulta
	-No tiene -Si tiene: <ul style="list-style-type: none"> • Mastectomía +BSGC • Mastectomía +LA • Tumorectomía+BSGC • Tumorectomía+LA • Mastectomía • Tumorectomía 	-No tiene -Si tiene: <ul style="list-style-type: none"> • 1º grado (madre, hermana) • 2º grado (abuela, tía) 	-Antecedentes Personales cáncer mama. -Antecedentes Familiares cáncer mama. -Factores de Riesgo -Nódulo -Mastalgia -Secreción -Derivada de UDPCM -Hallazgos otro centro -Búsqueda de tumor 1º -Biopsia positiva cáncer mama -Screening -Retracción piel o pezón -Nódulo axilar

BSGC: Biopsia selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía Axilar.
 UDPCM: Unidad de Detección Precoz Cáncer de Mama

Tabla 27. Características de los métodos diagnósticos.

Métodos diagnósticos de imagen					
Características mamográficas	Lateralidad del tumor	Focalidad del tumor	Características ecográficas del tumor	Características ecográficas axilares	RM
-Nódulo -Microcalcificaciones -Densidad asimétrica -Distorsión glandular -Nódulo axilar -Mamografía normal -No se realiza mamografía.	-Mama Derecha -Mama Izquierda -Bilateral -Axila derecha -Axila izquierda	-Único -Multifocal -Multicéntrico -Bilateral	-Ecografía normal -Nódulo sólido -Nódulo sólido-quistístico -Área hipoecogénica -Nódulo axilar	-Ganglios inespecíficos o dominante -Engrosamiento cortical difuso -Engrosamiento focal nodular -Engrosamiento cortical multinodular -Ausencia del hilio graso.	-No se realiza -Tumor único -Sin alteraciones -Focos adicionales: • Reevaluación y biopsia por ecografía, estereotaxia o RM.

RM: Resonancia Magnética

Tabla 28. Características del diagnóstico histológico percutáneo del tumor y de los ganglios axilares.

Diagnóstico histológico percutáneo y anatomopatológico				
Biopsia percutánea del tumor	Resultado A-P del tumor	Biopsia percutánea axilar	Complicaciones biopsia axilar	Resultado A-P axilar
-BAG por ecografía -BAV por estereotaxia -Aporta diagnóstico histológico del tumor	-Carcinoma Ductal Infiltrante -Carcinoma Lobulillar Infiltrante -Carcinoma Ductal in situ -Carcinoma Infiltrante -Carcinoma Ductal microinvasivo	-No se realiza -Sí se realiza: • Número de ganglios biopsiados • Acto único con la biopsia del tumor	-No complicaciones -Dolor local -Hematoma -Reacción vasovagal -Neumotórax -Otros	-Metástasis de cáncer mama -Ganglio linfático sin signos de malignidad -No se reconoce ganglio linfático -Ganglio sin metástasis, con hiperplasia folicular

BAG: Biopsia percutánea con aguja gruesa. BAV: Biopsia percutánea asistida por vacío.
A-P: Anatomopatológico

Tabla 29. Tratamiento de la mama y de la axila.

Cirugía realizada en la mama y axila	BSGC intraoperatoria	BSGC diferida	Tratamiento Sistémico Adyuvante	Tratamiento Sistémico Neoadyuvante	Reconstr. Inmediata
-BSGC -Tumorectomía -Tumorectomía+ BSGC -Tumorectomía+LA -Mastectomía -Mastectomía+ BSGC -Mastectomía+LA	-No se realiza -Resultado positivo -Resultado negativo -No migración de radiotrazador -Nº ganglios GC extraídos	-Negativo para malignidad • Ganglio sin metástasis • Aisladas células tumorales -Positivo para malignidad • Micrometástasis • Macrometástasis	-Tratamiento Quimioterapia -Tratamiento Hormonal -Tratamiento Biológico	-No -Sí, respuesta completa -Sí, respuesta parcial -Sí, no respuesta	-Si -No

BSGC: Biopsia selectiva de Ganglio Centinela. GC: Ganglio Centinela.
LA: Linfadenectomía Axilar

Tabla 30. Estudio anatomopatológico postquirúrgico del tumor y de la axila.

Resultado Anatomopatológico del tumor	Grado diferenciación del tumor	Resultado cirugía axilar	Estadio TNM
-Carcinoma Ductal Infiltrante -Carcinoma Lobulillar Infiltrante -Carcinoma Ductal in situ -Carcinoma Infiltrante -Carcinoma Ductal Microinvasivo -Respuesta patológica completa	-Bien diferenciado -Moderadamente diferenciado -Pobremente diferenciado -No consta	-No metástasis axilar -Metástasis de cáncer mama -Nº ganglios extraídos en la LA -Nº ganglios positivos en la LA -Tamaño de las metástasis ganglionares	-Valoración pT -Valoración pN -Estadio

LA: Linfadenectomía Axilar

12.2. Análisis de pruebas diagnósticas.

Se correlacionan los resultados obtenidos mediante la ecografía y la biopsia percutánea axilar con el estado ganglionar histológico (considerado como gold estándar) obtenido por la biopsia selectiva del ganglio centinela y/o por la linfadenectomía axilar, realizando tablas de contingencia 2x2, y obteniendo los índices diagnósticos e intervalos de confianza al 95% de la ecografía y biopsia percutánea axilar: Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN) y Exactitud diagnóstica (tabla 31 y tabla 32).

Tabla 31. Resultados de la ecografía axilar.

	BSGC /LA Positiva	BSGC /LA Negativa
Ecografía Positiva	VP	FP
Ecografía Negativa	FN	VN

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo
BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía Axilar

Tabla 32. Resultados de la biopsia percutánea axilar.

	BSGC /LA Positiva	BSGC /LA Negativa
Biopsia axilar Positiva	VP	FP
Biopsia axilar Negativa	FN	VN

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo
BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía Axilar

Se han calculado los siguientes índices diagnósticos:

Sensibilidad (S): Proporción de individuos enfermos que presentan un resultado positivo. Se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{VP}{(VP + FN)}$$

VP: verdadero positivo; FN: falso negativo;

Especificidad (E): Proporción de individuos sin la enfermedad que presentan un resultado negativo. Se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{VN}{(FP + VN)}$$

FP: falso positivo; VN: verdadero negativo

Valor predictivo del resultado positivo (VPP): Indica la probabilidad de padecer la enfermedad si el test es positivo. Refleja la proporción de enfermos que va a diagnosticar el test. Se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{VP}{(VP + FP)}$$

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo;

Valor predictivo del resultado negativo (VPN): Indica la probabilidad de no padecer la enfermedad si el test es negativo. Refleja la proporción de sanos que va a diagnosticar el test. Se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{VN}{(VN + FN)}$$

FN: falso negativo; VN: verdadero negativo

Precisión diagnóstica o Exactitud: Probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a los pacientes. Se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{(VP + VN)}{(VP + FP + VN + FN)}$$

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo

Se han calculado los valores predictivos de cada una de las características morfológicas de los ganglios (engrosamiento difuso cortical, engrosamiento focal, engrosamiento cortical multinodular, ausencia de hilio graso y ganglio normal) al correlacionarlo con el estado ganglionar histológico definitivo, así como los intervalos de confianza al 95% según la siguiente tabla (tabla 33).

Tabla 33. Valores predictivos de las características morfológicas ecográficas de los ganglios axilares.

Ecografía Axilar	BSGC / LA		Valor Predictivo
	Positivo	Negativo	
Engrosamiento cortical difuso	VP	FP	VPP= VP/VP+FP
Engrosamiento cortical focal o nodular	VP	FP	VPP= VP/VP+FP
Engrosamiento multinodular cortical	VP	FP	VPP = VP/VP+FP
Ausencia del hilio graso central	VP	FP	VPP= VP/VP+FP
Ganglio normal o negativo	FN	VN	VPN= VN/VN+FN

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo;

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía Axilar

Se han calculado los índices diagnósticos para ambas pruebas conjuntas, considerando para ello como prueba positiva aquellos pacientes que tienen una o ambas pruebas positivas, y como prueba negativa, los que tienen ambas pruebas negativas. Se ha correlacionado con el estado ganglionar histológico (BSGC /LA) (tabla 34).

Tabla 34. Resultados de ambas pruebas conjuntas (ecografía y biopsia percutánea axilar).

	BSGC /LA Positiva	BSGC /LA Negativa
Ecografía y/o Biopsia axilar Positiva	VP	FP
Ecografía y Biopsia axilar Negativa	FN	VN

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo
BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía Axilar

Se ha valorado si existen diferencias significativas entre la ecografía y la biopsia percutánea axilar en aquellos pacientes que tienen ambas pruebas, utilizando la prueba de Mc Nemar para datos apareados, y considerando como nivel de significación estadística un valor de p menor a 0.05 (tabla 35).

Tabla 35. Diferencias entre ambas pruebas (ecografía y biopsia percutánea axilar).

Índices diagnósticos	Biopsia Axilar	Ecografía	Valor p
Sensibilidad	VP/VP+FN	VP/VP+FN	Valor p
Especificidad	VN/VN+FP	VN/VN+FP	Valor p
Valor Predictivo Positivo	VP/VP+FP	VP/VP+FP	Valor p
Valor Predictivo Negativo	VN/VN+FN	VN/VN+FN	Valor p

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo

Se ha valorado si existen diferencias significativas entre la biopsia percutánea axilar y ambas pruebas conjuntas (ecografía y biopsia percutánea axilar), utilizando la prueba Mc Nemar para datos apareados, considerando estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05.

Tabla 36. Diferencias entre la biopsia percutánea axilar y ambas pruebas en conjunto.

Índices diagnósticos	Biopsia Axilar	Ambas pruebas en conjunto	Valor p
Sensibilidad	VP/VP+FN	VP/VP+FN	Valor p
Especificidad	VN/VN+FP	VN/VN+FP	Valor p
Valor Predictivo Positivo	VP/VP+FP	VP/VP+FP	Valor p
Valor Predictivo Negativo	VN/VN+FN	VN/VN+FN	Valor p

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo

Se han descrito los tamaños de las metástasis axilares de los falsos negativos de la biopsia axilar y de los verdaderos positivos de la misma.

Se han analizado si existen diferencias significativas en los índices diagnósticos de la biopsia axilar entre el periodo comprendido de octubre 2006 a diciembre 2008, respecto al periodo enero 2008 a diciembre 2008, utilizando pruebas de chi-cuadrado para datos independientes, y aceptándose como nivel de significación estadística un valor de p menor a 0,05 (tabla 37).

Se ha valorado el impacto de la biopsia percutánea axilar en el manejo de pacientes.

Tabla 37. Índices diagnósticos de la ecografía y biopsia axilar percutánea en los distintos periodos.

Índices diagnósticos	Octubre 2006 – Diciembre 2007		Enero 2008 – Diciembre 2008		Valor p	
	Biopsia	Ecografía	Biopsia	Ecografía	Biopsia	Ecografía
Sensibilidad	VP/VP+FN	VP/VP+FN	VP/VP+FN	VP/VP+FN	Valor p	Valor p
Especificidad	VN/VN+FP	VN/VN+FP	VN/VN+FP	VN/VN+FP	Valor p	Valor p
Valor Predictivo Positivo	VP/VP+FP	VP/VP+FP	VP/VP+FP	VP/VP+FP	Valor p	Valor p
Valor Predictivo Negativo	VN/VN+FN	VN/VN+FN	VN/VN+FN	VN/VN+FN	Valor p	Valor p

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo

Se ha valorado el porcentaje de biopsias selectivas de ganglios centinelas ahorrados a partir de los pacientes inicialmente candidatos (tumores infiltrantes, únicos o multifocales y menores a 3 cm. de tamaño) que tenían biopsia percutánea axilar positiva. Se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Pacientes con tumor único menor de 3 cm. y biopsia percutánea positiva}}{\text{Pacientes candidatos (tumores únicos y menores de 3 cm)}}$$

Se ha analizado el porcentaje de reconstrucciones inmediatas realizadas en pacientes con biopsia percutánea axilar negativa. Se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Pacientes con reconstrucción mamaria inmediata}}{\text{Pacientes con mastectomía y resultado negativo en la biopsia axilar percutánea}}$$

Se ha realizado una correlación del tamaño tumoral con el resultado de la biopsia percutánea axilar.

RESULTADOS

1. POBLACIÓN DE PACIENTES.

1.1. Pacientes del estudio.

Durante el periodo del estudio, se han valorado 662 pacientes en la Unidad de Mama del H.U. Reina Sofía mediante ecografía axilar, 13 de ellas con cáncer de mama bilateral, correspondiendo por tanto a 675 regiones axilares estudiadas (diagrama 3).

Se han realizado 291 biopsias percutáneas axilares, mostrándose el resultado en la tabla 38.

Para la valoración de la precisión diagnóstica de la ecografía y la biopsia percutánea axilar se excluyeron 88 casos sin confirmación histológica de la axila (BSGC / LA) (tabla 39), quedando finalmente 587 casos con valoración ecográfica y 253 biopsias percutáneas axilares.

Diagrama 3. Pacientes del estudio.

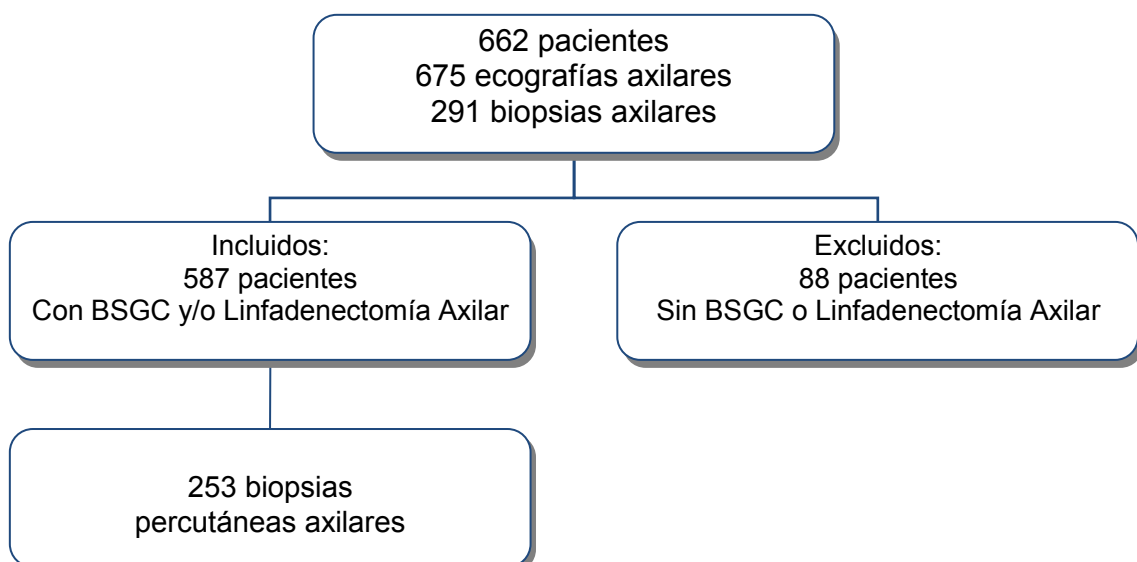


Tabla 38. Biopsias percutáneas axilares realizadas durante el periodo del estudio.

291 biopsias percutáneas axilares	134 positivas para malignidad (46.1%)	122 metástasis de carcinoma de mama	10 recidiva axilar
		12 metástasis de otras localizaciones	4 metástasis de cáncer de pulmón
			1 metástasis de adenocarcinoma de colon
			1 hemangiopericitoma
			1 metástasis de liposarcoma
			2 linfoma B (figura 3)
			1 metástasis de melanoma (figura 4)
			1 metástasis de leucemia linfoide crónica
			1 metástasis de carcinoma de ovario
			157 negativas (53.9%)

Tabla 39. Pacientes excluidos en la valoración de la precisión diagnóstica de la ecografía y biopsia percutánea axilar.

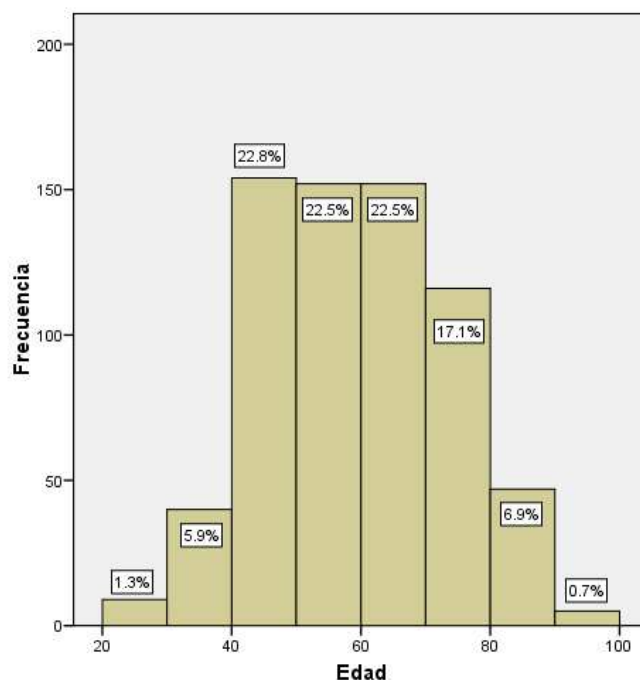
	Pacientes	Tratamiento realizado	
88 casos excluidos del estudio	4 se operaron en otro centro		
	13 carcinoma in situ	Se realizó cirugía solo de la mama	
	14 metástasis de otras localizaciones	Tratamiento de su patología de base.	
	44 edad avanzada o estadio IV	Tratamiento hormonal o paliativo	
	13 recidivas de carcinoma de mama	10 localización axilar	Tratamiento paliativo
		3 muñón-cicatriz de mastectomía	Se realizó cirugía solo de la mama

1.2. Edad y sexo al diagnóstico.

La edad de los pacientes del estudio fue desde 23 hasta 94 años, con una media de 58.9 años (gráfico 1). El mayor porcentaje correspondió al grupo de edad de 40 a 50 años, con un 22.8%.

De todos los pacientes, 4 fueron varones (0.7%) y el resto, 583 mujeres (99.3%).

Gráfico 1. Edad de los pacientes.



Media= 58.9
Desviación Típica=14.38
N=587

1.3. Antecedentes personales.

21 pacientes (3.5%) presentaron antecedentes personales de cáncer de mama. En la tabla 40 se muestra la intervención quirúrgica previa de estas pacientes (tabla 40):

Tabla 40. Antecedentes personales de cáncer de mama y tratamiento quirúrgico previo.

Tratamiento quirúrgico previo	Nº pacientes	Porcentaje
Sin antecedentes personales de cáncer de mama	566	96.4%
Mastectomía y Linfadenectomía axilar	9	1.5%
Tumorectomía y Linfadenectomía axilar	7	1.2%
Tumorectomía	5	0.8%

1.4. Antecedentes familiares.

En 18 pacientes (3%) se demostraron antecedentes familiares de cáncer de mama: en 16 pacientes (2,7%) de 1º grado (madre, hermana o hija), y en 2 pacientes (0,3%) de 2º grado (abuela, tía materna o paterna) (tabla 41).

Tabla 41. Antecedentes familiares de cáncer de mama.

Antecedentes familiares de cáncer de mama	Nº pacientes	Porcentaje
Sin antecedentes	569	96.9%
1º grado	16	2.7%
2º grado	2	0.3%

1.5. Presentación clínica.

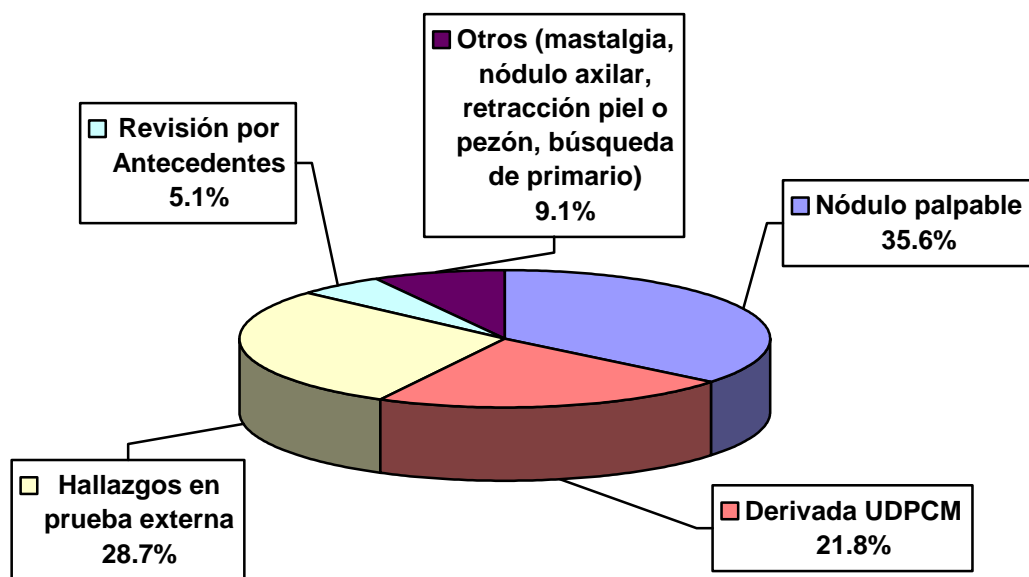
El motivo de consulta por el que los pacientes acudieron a nuestra Unidad de Mama, se encuentra reflejado en la tabla 42 y gráfico 2. El síntoma más frecuente fue el nódulo palpable (35.6%). Le sigue en frecuencia las pacientes derivadas de Unidades de Detección Precoz del Cáncer de Mama (UDPCM) para completar estudio (21.8%).

Tabla 42. Síntomas de presentación.

Síntomas de presentación	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Nódulo palpable	209	35.6%
Hallazgos en prueba externa	168	28.7%
Derivación de UDPCM	127	21.8%
Otros (mastalgia, nódulo axilar, retracción de piel)	53	9.1%
Revisión por antecedentes personales o familiares	30	5.1%

UDPCM: Unidad de Detección Precoz del Cáncer de Mama

Gráfico 2. Síntomas de presentación.



2. DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE.

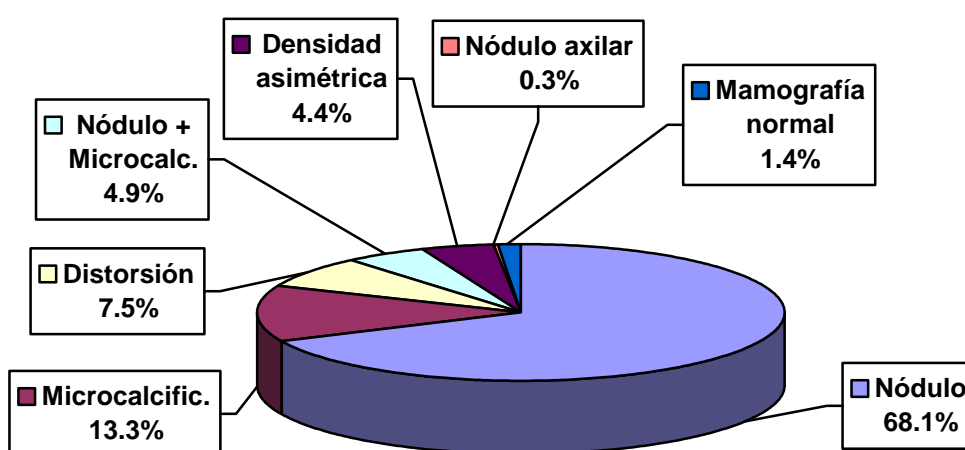
2.1. Hallazgos mamográficos.

Los hallazgos mamográficos más frecuentes fueron la presencia de nódulo en 400 casos (68.1%), seguido de microcalcificaciones con un 13.3%. El nódulo axilar como único hallazgo mamográfico se observó en 2 pacientes (0.3%) (tabla 43 y gráfico 3).

Tabla 43. Hallazgos mamográficos.

<i>Hallazgos mamográficos</i>	<i>Frecuencia absoluta</i>	<i>Porcentaje</i>
Nódulo	400	68.1%
Microcalcificaciones	78	13.3%
Distorsión glandular	44	7.5%
Nódulo + Microcalcificaciones	29	4.9%
Densidad asimétrica	26	4.4%
Mamografía normal	8	1.4%
Nódulo axilar	2	0.3%

Gráfico 3. Hallazgos en la mamografía.



2.2. Hallazgos ecográficos.

Los hallazgos en la ecografía mamaria han sido los siguientes: el nódulo sólido ha sido el hallazgo más frecuente (78.7%), seguido del área hipoecogénica (8.7%). La ecografía fue normal en un 11.4% de los casos (tabla 44 y gráfico 4).

Tabla 44. Hallazgos ecográficos.

Hallazgos ecográficos	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Nódulo sólido	462	78.7%
Ecografía normal	67	11.4%
Área hipoecogénica	51	8.7%
Nódulo sólido-quístico	2	0.3%

Gráfico 4. Hallazgos ecográficos.

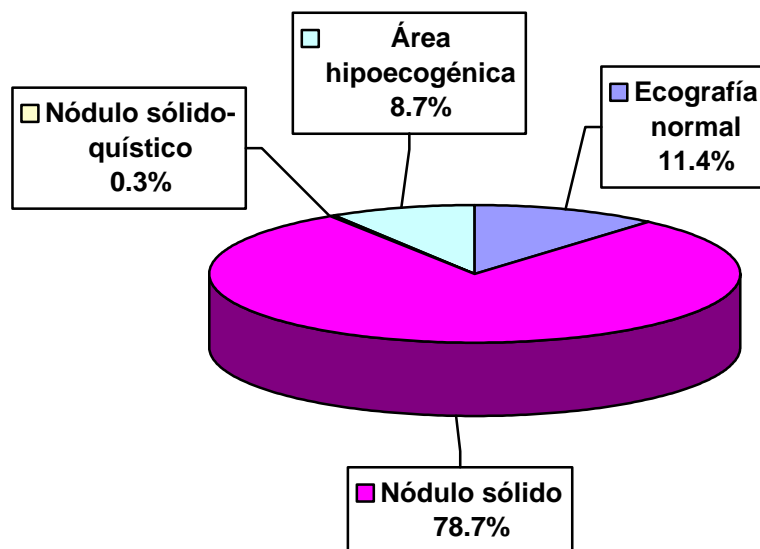


Figura 3. Paciente de 70 años de edad, sin antecedentes de interés, que consultó por la existencia de un nódulo axilar palpable. Se realizó mamografía bilateral (Fig. 3A y Fig. 3B) sin demostrar alteraciones, ecografía mamaria y axilar bilateral (Fig. 3C), la cual confirmó la existencia de un nódulo sólido hipoecogénico en axila derecha. La biopsia percutánea con aguja gruesa y guía ecográfica de dicho nódulo confirmó un Linfoma B.

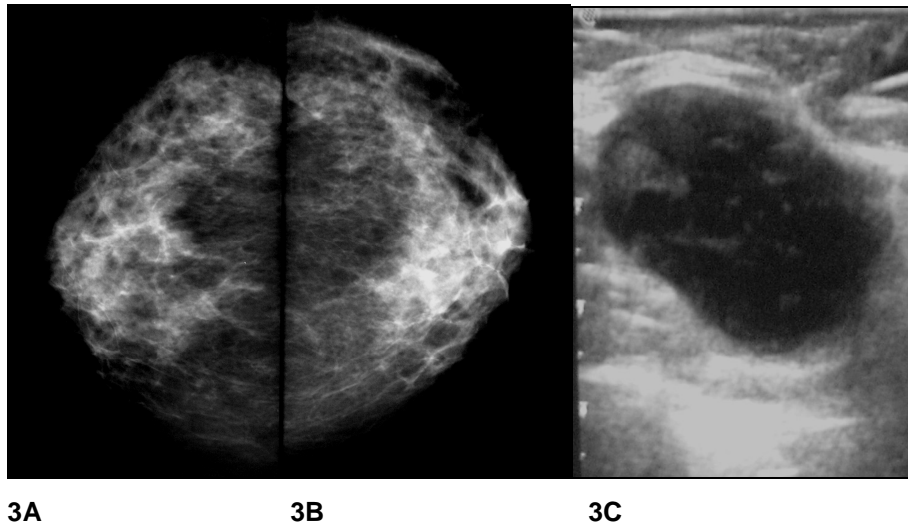
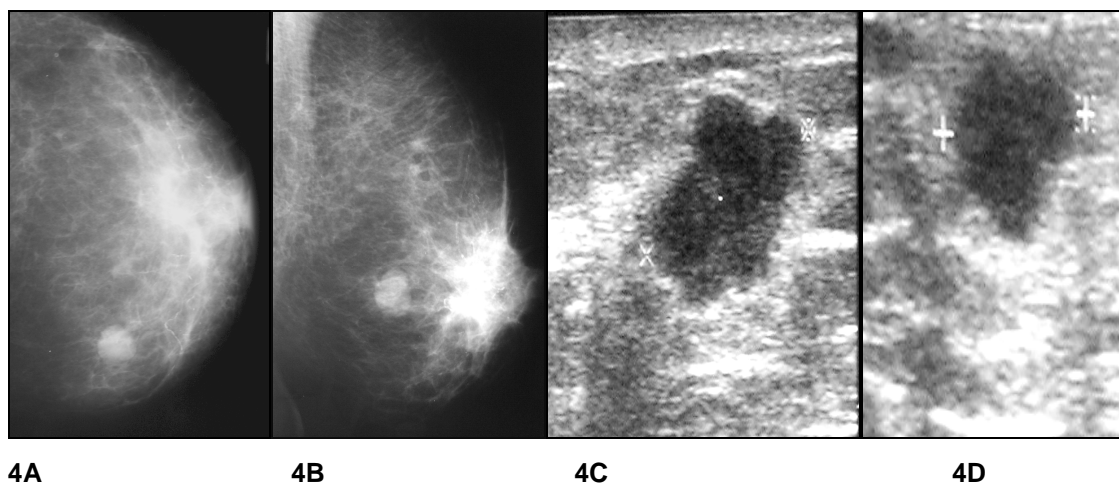


Figura 4. Paciente de 61 años, intervenida de melanoma, consultó por presentar un nódulo palpable en mama izquierda. En la mamografía realizada (Fig. 4A y Fig. 4B) se visualizó un nódulo sólido y de bordes lobulados. Se realizó ecografía mamaria y axilar, presentando un nódulo sólido hipoecogénico y lobulado en la mama (Fig. 4C), y otro con semejantes características en la axila (Fig. 4D). La biopsia percutánea del tumor mamario y del nódulo axilar demostró metástasis de melanoma.



2.3. Lateralidad y localización del tumor.

Respecto a la lateralidad del tumor, en 279 pacientes (47.6%) se localizó en la Mama Derecha y en 307 pacientes (52.3%) en la Mama Izquierda. El cáncer fue bilateral en 13 pacientes (2.2%) y en un paciente se localizó en axila izquierda (0.2%).

La distribución por cuadrantes del tumor fue la siguiente (tabla 45):

Tabla 45. Distribución por cuadrantes de los tumores.

Localización	Nº pacientes (porcentaje)	Localización	Nº pacientes (porcentaje)
cuadrante superoexterno	209 pacientes (37.4%)	unión de cuadrantes superiores	54 pacientes (9.2%)
cuadrante inferoexterno	36 pacientes (6.1%)	unión de cuadrantes externos	63 pacientes (10.7%)
cuadrante inferointerno	37 pacientes (6.3%)	unión de cuadrantes inferiores	26 pacientes (4.4%)
cuadrante superointerno	54 pacientes (9.2%)	unión de cuadrantes internos	22 pacientes (3.7%)
retroareolar	71 pacientes (12.1%)	unión de cuadrantes centrales	15 pacientes (2.6%)

De los tumores mamarios del estudio, la mayoría eran únicos, representando un 82.2%. En 13 casos (2.2%), el cáncer de mama fue bilateral (tabla 46).

Tabla 46. Focalidad del tumor.

<i>Focalidad del tumor</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Tumores únicos	483 pacientes	82.2%
Tumores multifocales	64 pacientes	10.4%
Tumores multicéntricos	27 pacientes	4.5%
Tumores bilaterales	13 pacientes	2.2%

2.4. Biopsia percutánea del tumor mamario.

11 biopsias percutáneas mamarias (87%) se realizaron en nuestra unidad y en 76 casos (12.9%) la aportaban de otro centro (tabla 47).

- En 428 pacientes (74.9%) se realizó biopsia percutánea guiada por ecografía.

- En 83 pacientes (14.2%) se realizó biopsia percutánea asistida por vacío, y guiada por estereotaxia.

- El resto, 76 pacientes aportaban el diagnóstico percutáneo de cáncer de mama (en todos los casos correspondían a biopsias percutáneas guiadas por ecografía) cuando acudieron a nuestro centro.

Tabla 47. Biopsia percutánea del tumor mamario.

<i>Biopsia percutánea del tumor mamario</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Guiada por ecografía*	428	74.9%
Guiada por estereotaxia	83	14.2%
Aportaban diagnóstico percutáneo del tumor	76	10.9%

*Los 4 pacientes varones del estudio con cáncer de mama se diagnosticaron mediante biopsia percutánea guiada por ecografía.

2.5. Estudio histológico del tumor mamario.

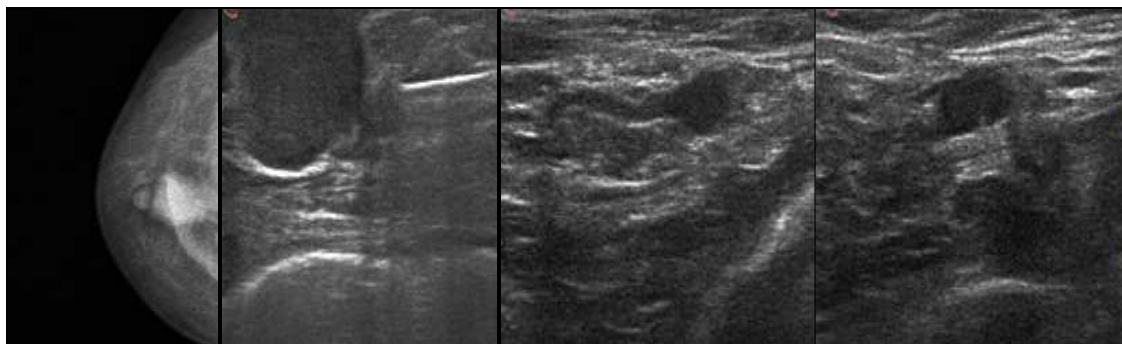
El resultado anatomopatológico de las biopsias percutáneas mamarias se presenta en la tabla 48. En el 76.1% de los casos el diagnóstico percutáneo fue Carcinoma Ductal Infiltrante seguido del Carcinoma Ductal in situ con un 9.8% de los casos.

Tabla 48. Resultado anatomopatológico de las biopsias percutáneas mamarias.

Resultado anatomopatológico de las biopsias mamarias	Nº pacientes	Porcentaje
Carcinoma Ductal Infiltrante*	447 casos	76.1%
Carcinoma Ductal in situ	58 casos	9.8%
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	38 casos	6.4%
Carcinoma Ductal Microinvasivo	25 casos	4.2%
Carcinoma Infiltrante	19 casos	3.2%

*Los 4 pacientes varones del estudio presentaron un Carcinoma ductal infiltrante en el estudio anatomopatológico (figura 5).

Figura 5. Varón de 80 años que consultó por nódulo palpable en la mama. Se realizó mamografía bilateral (Fig. 5A) demostrando un nódulo mal definido. En la ecografía mamaria (Fig. 5B) se visualizó un nódulo sólido, y en la ecografía axilar (Fig. 5C y 5D), un engrosamiento focal nodular de la cortical del ganglio linfático. El diagnóstico percutáneo demostró un carcinoma ductal infiltrante y metástasis axilar. El tratamiento fue mastectomía radical y linfadenectomía axilar, siendo el estadio definitivo IIA (T1cN1a).



5A

5B

5C

5D

3. ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO DE LOS PACIENTES.

3.1. Ecografía axilar.

Los hallazgos morfológicos de la ecografía axilar ganglionar son los que se demuestran en la tabla 49. La ecografía axilar normal fue el hallazgo más frecuente, mostrando ganglios con cortical fina periférica e hilio graso conservado, en el 68.3% de los pacientes.

La ecografía axilar con ganglios patológicos representó el 31.7% de los casos (figura 6), siendo la alteración más frecuente el engrosamiento cortical difuso observado en un 17.5% de los pacientes del estudio, seguido de la ausencia del hilio graso, en un 9.9% de los pacientes.

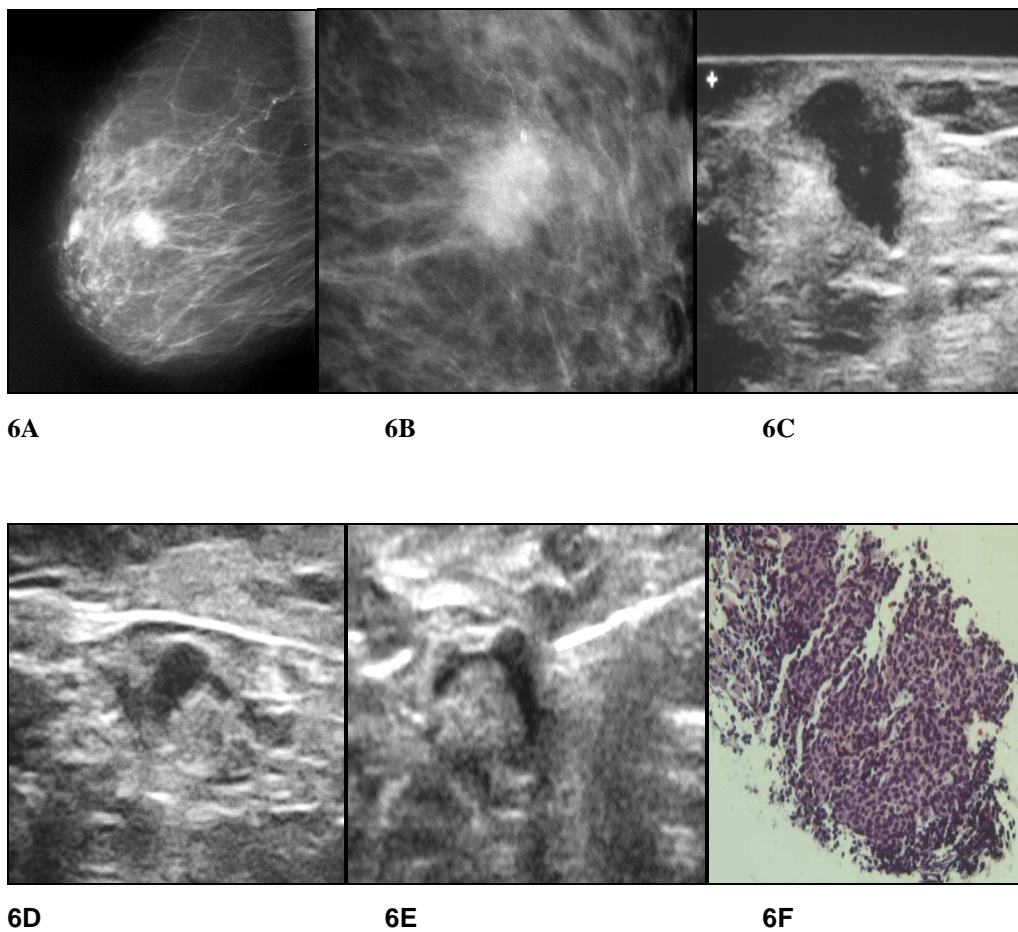
Tabla 49. Hallazgos ecográficos de los ganglios axilares.

Hallazgos ecográficos	Nº pacientes	Porcentaje
Ganglios normales	401 pacientes	68.3%
Engrosamiento difuso cortical	103 pacientes	17.5%
Ausencia del hilio graso	58 pacientes	9.9%
Engrosamiento focal cortical	15 pacientes	2.6%
Engrosamiento cortical multinodular	10 pacientes	1.7%

3.2. Biopsia percutánea de los ganglios axilares.

Se realizaron 253 biopsias percutáneas de ganglios axilares, con resultado positivo para malignidad en 105 casos (41.5%) y negativo para malignidad en 148 casos (58.5%).

Figura 6. Paciente de 75 años de edad que consultó por nódulo en mama derecha. Se realizó mamografía bilateral (Fig. 6A y 6B), que demostró un nódulo mal delimitado en la mama. La ecografía mamaria (Fig. 6C) y axilar (Fig. 6D) confirmó un nódulo hipoecogénico, de morfología irregular, altamente sospechoso para malignidad en mama derecha, y un ganglio axilar derecho, con engrosamiento focal de la cortical. Se realizó biopsia percutánea con aguja gruesa y guía ecográfica tanto del nódulo mamario como del ganglio axilar (Fig. 6E), confirmándose el diagnóstico de carcinoma de mama y metástasis axilar ganglionar. Tinción con Hematoxilina-eosina que muestra células tumorales en el ganglio linfático (Fig. 6F). El tratamiento realizado fue tumorectomía y linfadenectomía axilar, siendo el estadio definitivo IIIA (T1cN2a).



En la tabla 50 se muestra la correlación entre el resultado de la biopsia axilar en los distintos hallazgos ecográficos y el resultado definitivo (BSGC / LA) (tabla 50).

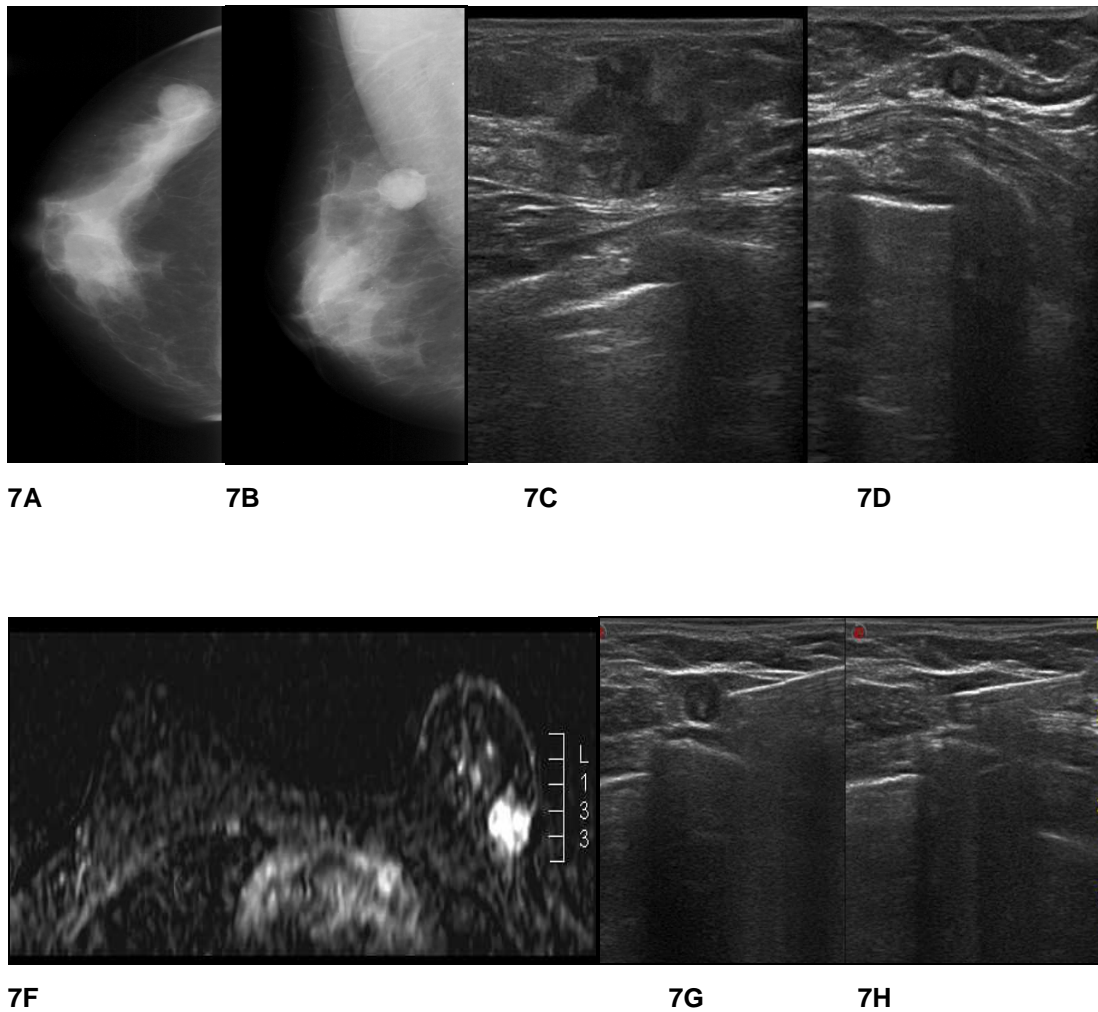
Tabla 50. Correlación entre los resultados de la biopsia axilar en los distintos hallazgos ecográficos de los ganglios axilares y su estudio histológico.

Hallazgos ecográficos	Resultado de la biopsia axilar	Resultado de la cirugía axilar (BSGC / LA)
Engrosamiento difuso cortical	48 positivos (53.9%)	48 positivos (53.9%)
	41 negativos (46%)	16 positivos (17.9%)
		25 negativos (28%)
Ausencia del hilio graso	33 positivos (84.6%)	33 positivos (84.6%)
	6 negativos (15.3%)	4 positivos (10.2%)
		2 negativos (5.1%)
Engrosamiento focal cortical	9 positivos (64.2%)	9 positivos (64.2%)
	5 negativos (35.7%)	2 positivos (14.2%)
		3 negativos (21.4%)
Engrosamiento cortical multinodular	8 positivos (80%)	8 positivos (80%)
	2 negativos (20%)	1 positivo (10%)
		1 negativo (10%)
Ganglios dominantes	7 positivos (6.9%)	7 positivos (6.9%)
	94 negativos (93%)	24 positivos (23.7%)
		70 negativos (69.3%)
Ganglios intramamarios	3 positivos (50%)	3 positivos (50%)
	3 negativos (50%)	1 positivo (16.6%)
		2 negativos (33.3%)

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía Axilar

De las 253 biopsias axilares, en 185 pacientes (73.1%) la biopsia percutánea del tumor mamario se realizó al mismo tiempo que la biopsia percutánea de la axila (en acto único); y en 72 pacientes (28.4%), el diagnóstico percutáneo de la axila fue posterior al del tumor.

Figura 7. Paciente que consultó por nódulo palpable en la mama izquierda. Se realizó mamografía bilateral (Fig. 7A y 7B), demostrando un nódulo de bordes mal definidos, sospechoso de malignidad. La ecografía mamaria (Fig. 7C) demostró un nódulo sólido, irregular, y en la ecografía axilar (Fig. 7D), se visualizó un ganglio intramamario de características ecográficas normales. Se realizó RM mamaria bilateral (Fig. 7E), no visualizándose otros focos. La biopsia percutánea del nódulo y del ganglio intramamario (Fig. 7F, 7G y 7H) demostraron un carcinoma ductal infiltrante en la mama y metástasis de carcinoma. El tratamiento fue mastectomía y linfadenectomía axilar, con metástasis en 3 de los 15 ganglios axilares disecados, siendo el estadio definitivo IIA (T2N1a).



El número de ganglios biopsiados en la axila fueron desde 1 hasta 3 ganglios, mostrando en la tabla 51 el resultado anatomopatológico de los mismos (tabla 51).

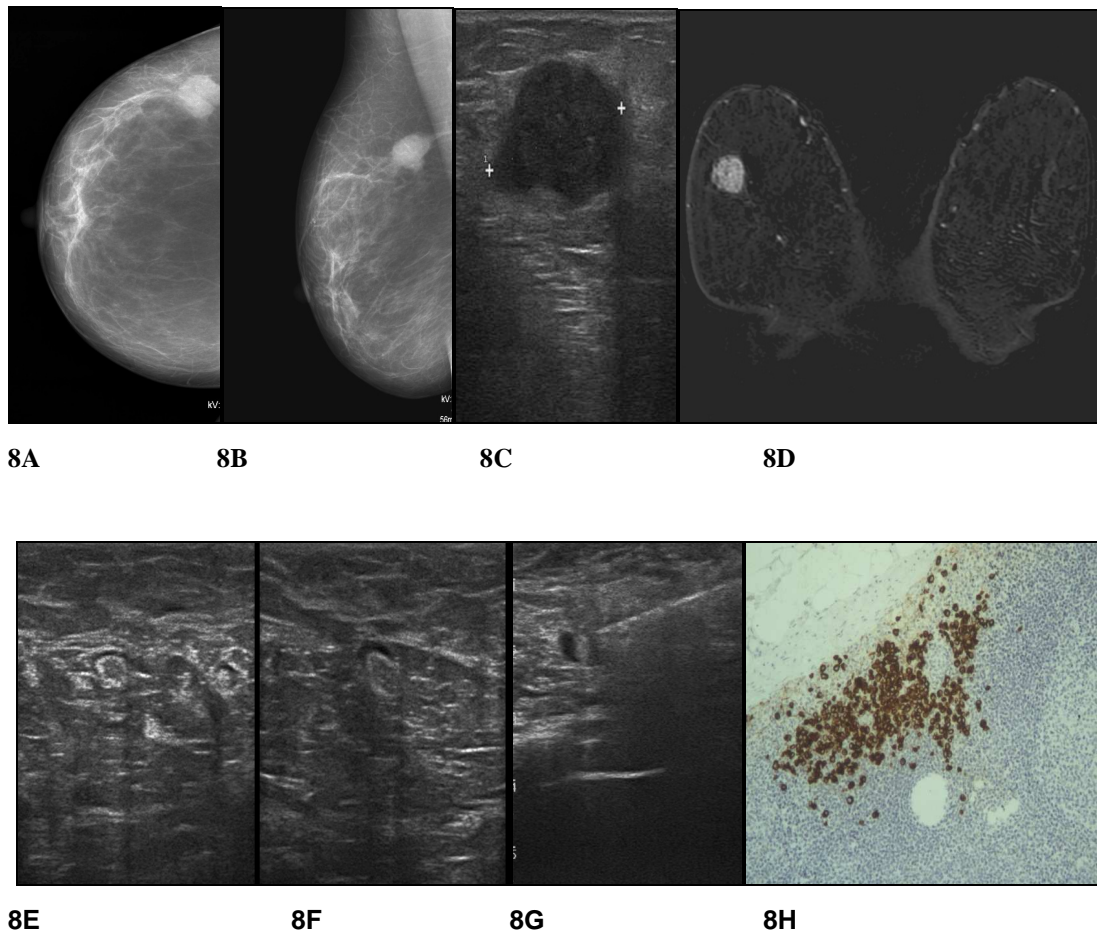
Tabla 51. Número de ganglios axilares biopsiados y resultado histológico.

Número de ganglios axilares biopsiados	Nº pacientes (porcentaje)	Resultado de la biopsia axilar	Resultado de la cirugía axilar (BSGC / LA)
1 ganglio	240 pacientes (94.8%)	97 positivos (40.4%)	97 positivos
		143 negativos (59.6 %)	46 positivos
			97 negativos
2 ganglios	12 pacientes (4.7%)	Ambos positivos 3 pacientes (25%)	3 positivos
		1 positivo y 1 negativo 5 pacientes (41.6%)	5 positivos
		Ambos negativos 4 pacientes (33.3%)	1 positivo 3 negativos
3 ganglios	1 paciente (0.3%)	Negativo en los 3 ganglios	1 negativo

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía Axilar

De las 12 pacientes con dos ganglios biopsiados, en 4 de las pacientes (33.3%), la biopsia percutánea axilar de uno de los ganglios correspondió a ganglio en localización intramamaria, y el otro ganglio biopsiado, en localización axilar (figura 7 y figura 8).

Figura 8. Paciente de 45 años que consultó por nódulo en mama derecha. En la mamografía realizada (Fig. 8A y 8B) presentó un nódulo lobulado, de bordes mal definidos, sospechoso de malignidad. La ecografía mamaria (Fig. 8C) demostró un nódulo sólido y lobulado, y en la RM de ambas mamas (Fig. 8D), no se visualizaron otros focos. La ecografía axilar (Fig. 8E y 8F) demostró ganglios linfáticos axilares e intramamarios con morfología inespecífica. La biopsia percutánea del ganglio axilar y del intramamario (Fig. 8G) demostró metástasis de carcinoma de células grandes en ambos ganglios. Técnica de Inmunohistoquímica (Fig. 8H) demostrando un nido de células tumorales subcapsulares. El tratamiento inicial fue quimioterapia neoadyuvante, siendo el estadio definitivo después de la cirugía (tumorectomía y linfadenectomía axilar) un estadio I (T1aN0 postquimioterapia).



3.2.1. Estudio histológico de las biopsias percutáneas axilares.

El resultado anatomopatológico de las biopsias percutáneas axilares es el que se muestra en la tabla 52.

Tabla 52. Resultado anatomopatológico de las biopsias percutáneas axilares (N=253 biopsias axilares).

Resultado anatomopatológico de las biopsias percutáneas axilares		Nº pacientes	Porcentaje
Biopsias axilares con resultado negativo para malignidad (N=148)	Ganglio linfático sin signos de malignidad	93 casos	36.7 %
	Resultado negativo, sin reconocer ganglio linfático	47 casos	18.5 %
	Ganglio linfático con hiperplasia folicular reactiva	8 casos	3.1 %
Biopsias axilares con resultado positivo para malignidad (N=105)	Metástasis de cáncer de mama	105 casos	41.5 %

Se han repetido 6 biopsias percutáneas axilares (2.3%) en nuestra serie, 3 de ellas (50%) por falta de correlación radiopatológica y otras 3 (50%) por ausencia de tejido linfoide en el resultado anatomopatológico de la biopsia percutánea del ganglio.

3.2.4. Complicaciones de la biopsia percutánea axilar.

2 pacientes (0.6%) han presentado complicaciones inmediatas y leves, que correspondieron a hematomas leves, y cedieron con medidas locales.

3.3. Resonancia Magnética.

Se realizó RM bilateral en 493 pacientes (figura 9), en los cuales se encontraron los siguientes hallazgos (tabla 53):

Tabla 53. Hallazgos en la RM bilateral de mamas.

<i>RM bilateral</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Tumor único	429	73%
No se realizó RM	94	16%
Focos adicionales	56	9.5%
Sin alteraciones en la RM	8	1.3%

3.3.1. Reevaluación de focos adicionales.

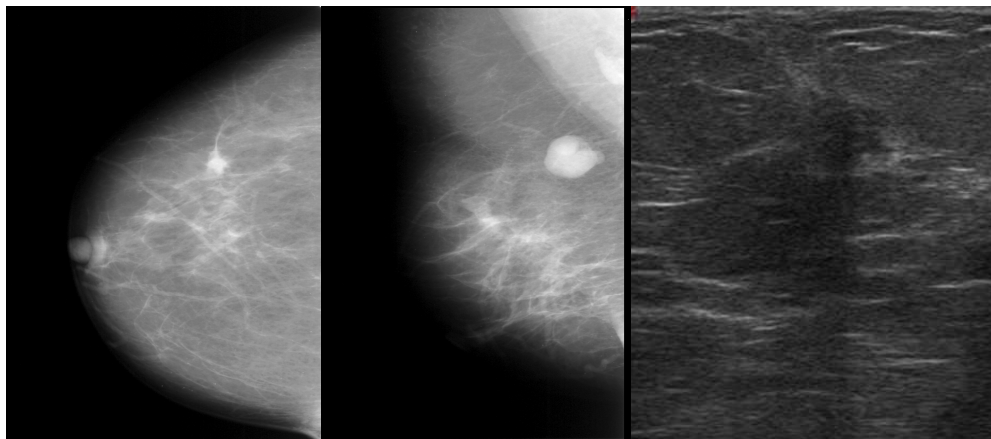
Se realizó una reevaluación de todos los focos adicionales visualizados en la RM bilateral de mamas (56 focos) mediante ecografía y nueva valoración de la mamografía.

- En la reevaluación con mamografía se encontraron 2 focos. Se realizó biopsia percutánea asistida por vacío y guiada por estereotaxia de los mismos.
- En la reevaluación con ecografía se detectaron 49 focos. Posteriormente se realizó biopsia percutánea guiada por ecografía y confirmación histológica de los mismos.
- Cinco focos no se detectaron en la reevaluación por estos métodos, realizando biopsia percutánea guiada por RM de los mismos (tabla 54).

Tabla 54. Reevaluación de focos adicionales y resultado histológico.

<i>Focos adicionales visualizados en RM</i>	<i>Reevaluación y biopsia percutánea</i>	<i>Resultado de la biopsia percutánea</i>
56 focos adicionales	49 focos (81.6%): biopsia guiada por ecografía	16 positivos 33 negativos
	2 focos (3.3%): biopsia guiada por estereotaxia	1 positivo 1 negativo
	5 focos (8.3%): biopsia guiada por RM	1 positivo 4 negativos

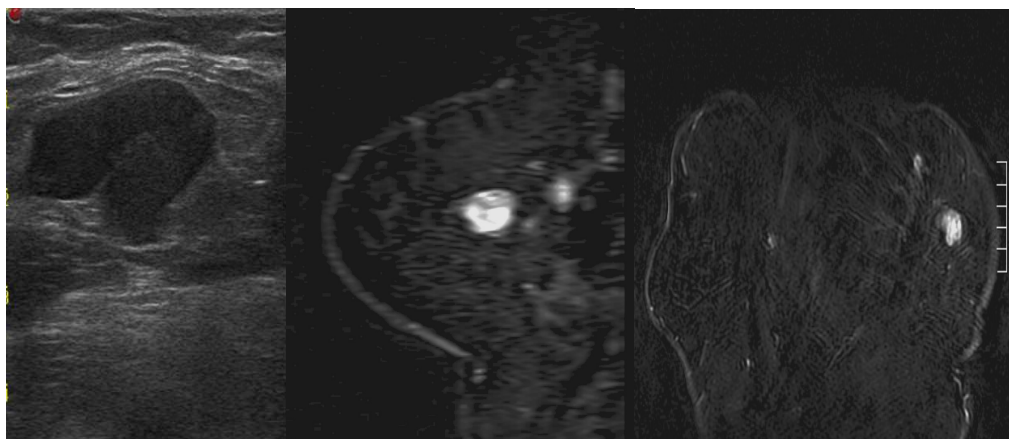
Figura 9. Paciente que en una mamografía de screening presentó un nódulo mal delimitado de 15 mm de tamaño (proyección CC) (Fig. 9A) y un ganglio axilar muy aumentado de tamaño (proyección OBL) (Fig. 9B). Se realizó ecografía mamaria (Fig. 9C) demostrando un nódulo sólido irregular, y en la ecografía axilar (Fig. 9D), un ganglio axilar con engrosamiento difuso de la cortical y desplazamiento del hilio graso. La biopsia percutánea mamaria demostró un carcinoma ductal infiltrante en mama izquierda y la biopsia axilar, metástasis ganglionar. En la RM de ambas mamas (Fig. 9E y Fig. 9F) se visualizó el nódulo biopsiado y ganglios sospechosos. El tratamiento fue mastectomía y linfadenectomía axilar presentando en el estudio histológico definitivo un estadio IIA (T1cN1a).



9A

9B

9C



9D

9E

9F

4. VALORACIÓN EN EL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE MAMA.

La valoración en el Comité de Mama y decisión del tratamiento se realizó en todos los pacientes del estudio (587 pacientes). En la tabla 55 se demuestra el tratamiento realizado en los pacientes de la serie (tabla 55).

Tabla 55. Manejo del paciente.

Manejo del paciente			Nº pacientes (porcentaje)	
Tratamiento quirúrgico	Tumorectomía + BSGC		192 pacientes (28.4%)	
	Tumorectomía + Linfadenectomía axilar		70 pacientes (10.3%)	
	Mastectomía + BSGC		90 pacientes (13.3%) (67 pacientes con reconstrucción Inmediata)	
	Mastectomía + Linfadenectomía axilar		172 pacientes (25.4%)	
Tratamiento sistémico neoadyuvante	Posteriormente cirugía	Tumorectomía + Linfadenectomía axilar	63 pacientes (9.3%)	17 pacientes
		Mastectomía + Linfadenectomía axilar		46 pacientes
Total 587	100%			

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.

5. TRATAMIENTO DEL PACIENTE.

5.1. Tratamiento quirúrgico de las pacientes.

Se realizó cirugía mamaria y axilar en los 587 pacientes de nuestro estudio. El tipo de cirugía realizada fue el siguiente (tabla 56):

Tabla 56. Tratamiento quirúrgico realizado en los 587 pacientes.

<i>Tipo de cirugía</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Mastectomía y Linfadenectomía axilar*	218 pacientes	37.1%
Tumorectomía y BSGC	192 pacientes	32.7%
Mastectomía y BSGC	90 pacientes	15.3%
Tumorectomía y Linfadenectomía axilar	87 pacientes	14.8%

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.

*Los 4 pacientes varones del estudio se trataron con mastectomía y linfadenectomía axilar.

5.2. Reconstrucción inmediata.

De los pacientes con mastectomía (262 pacientes), se completó la intervención con reconstrucción mamaria inmediata en 67 pacientes, correspondiendo a un 25.5% de los pacientes con mastectomía, y a un 74.4% de los pacientes con mastectomía y BSGC negativa.

5.3. Manejo quirúrgico de la axila.

5.3.1. BSGC intraoperatoria.

Se realizó BSGC en 347 pacientes (59.1%). Los resultados anatomopatológicos en la BSGC intraoperatoria fueron los siguientes (tabla 57):

Tabla 57. Resultado de la BSGC intraoperatoria.

Resultado BSGC intraoperatoria	Nº casos (porcentaje)	Actitud
Negativo para malignidad	292 (84.1%)	Ninguno
Positivo para malignidad*	50 (14.4%)	Linfadenectomía axilar
No migración del radiotrazador	5 (1.4%)	Linfadenectomía axilar

*En un paciente varón se realizó BSGC con resultado positivo para malignidad, completándose con linfadenectomía axilar.

En 55 casos (15.8%), la BSGC intraoperatoria se completó con linfadenectomía axilar, en 5 casos por no migración del radiotrazador y en 50 casos, por presentar un resultado positivo para malignidad.

El número de ganglios extraídos en la BSGC intraoperatoria fue desde 1 ganglio hasta 8 ganglios, con una media de 2.2 ganglios.

5.3.2. BSGC diferida.

El estudio anatomopatológico de la BSGC diferida se realizó en todos los casos (342 casos), excepto en los que no migró el radiotrazador (5 casos), obteniendo los siguientes resultados (tabla 58).

5.3.3. Linfadenectomía axilar.

La linfadenectomía axilar se realizó en 305 pacientes. En 50 pacientes, se había realizado previamente BSGC con resultado positivo para malignidad, y en 5 casos, el trazador de la BSGC no migró.

Obtuvimos los siguientes resultados:

- Resultado negativo para malignidad en 84 pacientes (27.5%).
- Resultado positivo para malignidad en 221 pacientes (72.4%).

Tabla 58. Correlación del resultado de la BSGC intraoperatoria con el resultado de la BSGC diferida.

Resultado de la BSGC intraoperatoria	Resultado de la BSGC diferida		Nº casos (porcentaje)	Actitud
Negativo para malignidad 292 casos	Negativo para malignidad	Ganglio linfático sin metástasis	266 (91.2%)	Ninguno
		Células tumorales aisladas	9 (3%)	Se consideró negativo para malignidad
	Positivo para malignidad	Macrometástasis	10 (3.4%)	Linfadenectomía axilar
		Micrometástasis	7 (2.4%)	Ninguno
Positivo para malignidad 50 casos	Positivo para malignidad		50 (100%)	Linfadenectomía axilar
No migra 5 casos	No se realiza BSGC diferida		5 (100%)	Linfadenectomía axilar

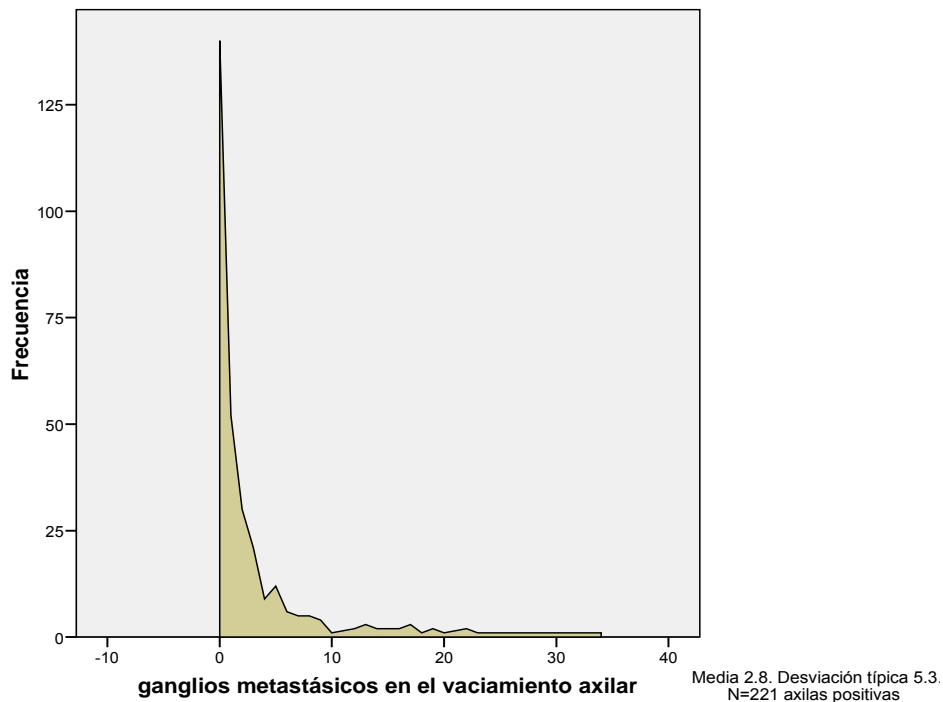
BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.

El número de ganglios extraídos en la linfadenectomía axilar fue desde 1 ganglio a 34 ganglios, con una media de 14 ganglios.

El número de ganglios metastásicos obtenidos en las 221 axilas positivas para malignidad, fueron desde 1 ganglio hasta 34 ganglios metastásicos, con una media de 2.8 ganglios positivos (gráfico 5).

En 28 pacientes (26.6%) con biopsia percutánea axilar positiva, sólo se encontró un único ganglio metastásico en la linfadenectomía axilar realizada (figura 10).

Gráfico 5. Esquema de los ganglios metastásicos de la linfadenectomía axilar.

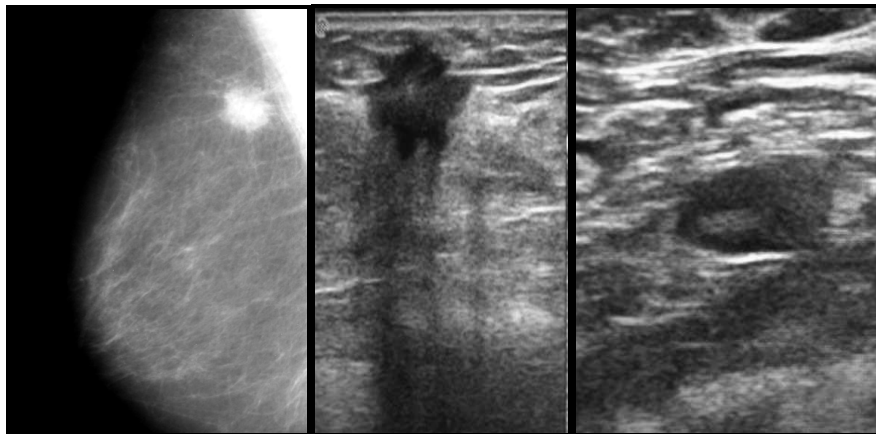


El tamaño de las metástasis de los ganglios axilares positivos para malignidad fue desde 0.2 mm hasta 190 mm, con una media de 12.2 mm de tamaño (tabla 59).

Tabla 59. Tamaño de las metástasis de la linfadenectomía axilar.

Micrometástasis 34 casos (15.3%)	Macrometástasis 160 casos (72.3%)			
0.2mm ≤ 2mm	2mm < 5mm	5mm < 10mm	10mm < 20mm	≥ 20mm
34 (15.3%)	24 (10.8%)	46 (20.8%)	47 (21.2%)	43 (19.4%)

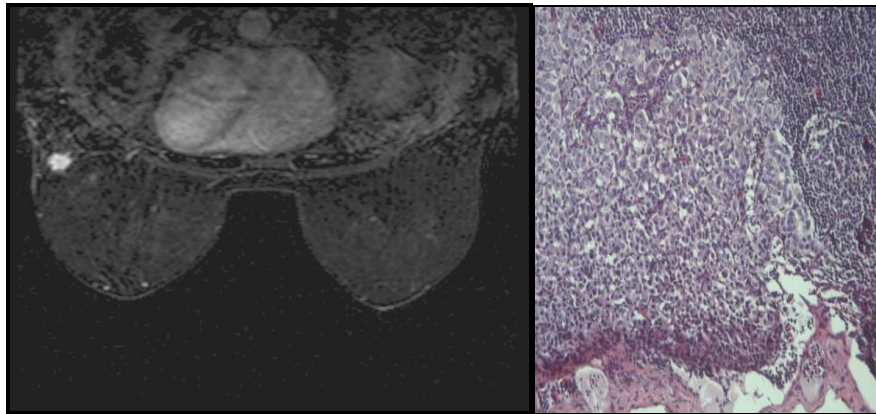
Figura 10. Paciente que consultó por nódulo en mama izquierda. En la mamografía realizada (Fig. 10A) presentó un nódulo espiculado, altamente sospechoso de malignidad, sólido y de bordes angulados en la ecografía mamaria realizada (Fig. 10B). La ecografía axilar (Fig. 10C) demostró un ganglio con engrosamiento focal nodular de la cortical. En la RM bilateral de mamas (Fig. 10D) no se visualizaron otros focos. La biopsia percutánea del nódulo y del ganglio axilar demostró un carcinoma ductal infiltrante con metástasis axilar. El tratamiento fue tumorectomía y linfadenectomía axilar, siendo el estadio definitivo IIA (T1cN1a). El ganglio biopsiado fue el único ganglio afectado en la linfadenectomía axilar. Tinción de Hematoxilina-eosina (Fig. 10E) que demostró un ganglio linfático con metástasis subcapsular e intraparenquimatosa.



10A

10B

10C



10D

10E

5.4. Tratamiento Sistémico Adyuvante.

Después de la cirugía, y según los factores de riesgo individuales y el perfil inmunohistoquímico, recibieron tratamiento sistémico adyuvante 524 pacientes (89.2%) el cual se muestra en la tabla 60.

Tabla 60. Tratamiento sistémico adyuvante administrado.

Tratamiento sistémico	Nº pacientes	Porcentaje
Tratamiento Hormonal	193 pacientes	36.8%
Tratamiento Quimioterapia + Hormonal	167 pacientes	31.8%
Tratamiento Quimioterapia	77 pacientes	14.6%
Vigilancia	31 pacientes	5.9%
Tratamiento Quimioterapia + Hormonal + Biológico anti-Her-2	27 pacientes	5.1%
Tratamiento Quimioterapia + Biológico anti-Her-2	16 pacientes	3%
Tratamiento Hormonal + Biológico anti-Her-2	13 pacientes	2.4%

5.5. Tratamiento Sistémico Neoadyuvante.

Se administró tratamiento sistémico neoadyuvante en 63 pacientes (9.3%) (figura 11). Posteriormente se realizó cirugía en la mama y linfadenectomía axilar en todos los pacientes. La respuesta radiológica obtenida al finalizar el tratamiento fue la siguiente (tabla 61):

Tabla 61. Respuesta radiológica y tratamiento quirúrgico realizado.

Respuesta radiológica	Nº pacientes (porcentaje)	Tratamiento quirúrgico realizado
Respuesta parcial	34 pacientes (53.9%)	Mastectomía + Linfadenectomía axilar 28 pacientes
		Tumorectomía + Linfadenectomía axilar 6 pacientes
No respuesta	21 pacientes (33.3%)	Mastectomía + Linfadenectomía axilar 18 pacientes
		Tumorectomía + Linfadenectomía axilar 3 pacientes
Respuesta completa	8 pacientes (12.6%)	Tumorectomía + Linfadenectomía axilar 8 pacientes

6. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.

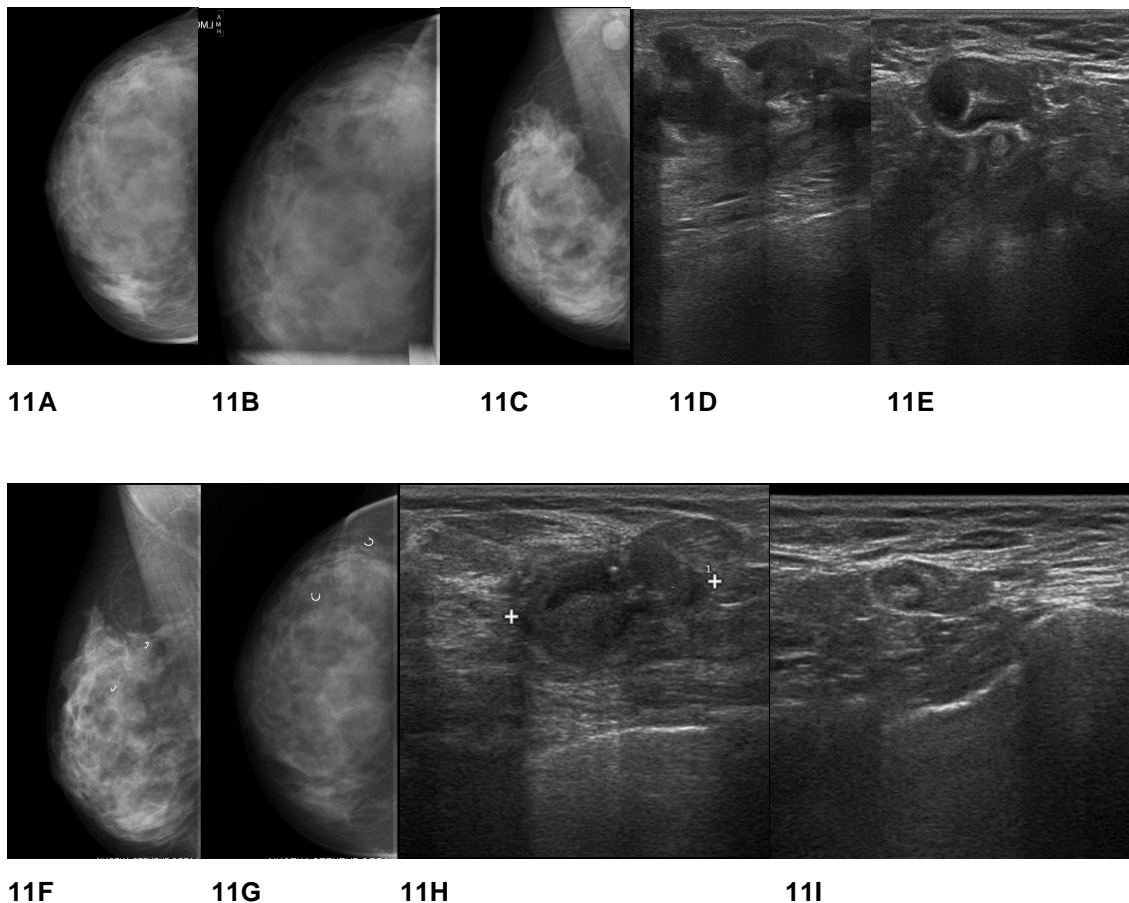
El tipo histológico de los tumores del estudio (587 pacientes) se muestra en la tabla 62.

Tabla 62. Tipo histológico de los tumores del estudio.

Tipo histológico	Nº casos (porcentaje)
Carcinoma Ductal Infiltrante*	465 (79.2%)
Carcinoma Ductal in situ	56 (9.5%)
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	45 (7.6%)
Carcinoma Ductal Microinvasivo	10 (1.7%)
Respuesta Patológica Completa	8 (1.3%)
Carcinoma Infiltrante	3 (0.5%)
Total 587	

*Los 4 varones del estudio presentaron un Carcinoma Ductal infiltrante.

Figura 11. Paciente que consultó por nódulo. En la mamografía realizada (Fig. 11A y Fig. 11B) se visualizó un nódulo asociado a microcalcificaciones pleomórficas, así como ganglios aumentados de tamaño (proyección OBL) (Fig. 11C). La ecografía mamaria (Fig. 11D) y axilar (Fig. 11E) demostró un nódulo sólido e irregular en la mama, y a nivel axilar, ganglios con engrosamiento difuso de la cortical. La biopsia percutánea con aguja gruesa demostró un carcinoma ductal infiltrante con carcinoma in situ en el nódulo mamario, y metástasis de carcinoma de mama en el ganglio axilar. La inmunohistoquímica del tumor presentó receptores hormonales estrógenos y progesterona negativos, y Herceptest negativo. El tratamiento inicial fue quimioterapia neoadyuvante con Antraciclinas (Ciclofosfamida, 4 Epirrubicina y 5Fluoracilo) durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Taxanos durante 8 semanas. Presentó una respuesta parcial en la mama, mostrando en la mamografía y ecografía mamaria (Fig. 11F, 11G y 11H), discreta disminución del tamaño tumoral, y a nivel axilar, una respuesta parcial, visualizándose ganglios patológicos en la ecografía axilar (Fig. 11I). La cirugía realizada fue una mastectomía y linfadenectomía axilar, siendo el estadio definitivo IIIA (T2N2a) postquimioterapia.



El grado histológico de los tumores del estudio se presenta en la tabla 63.

Tabla 63. Grado histológico de los tumores del estudio.

Grado histológico	Nº casos (porcentaje)
Bien diferenciado	150 (25.5%)
Moderadamente diferenciado*	190 (32.3%)
Pobremente diferenciado [†]	174 (29.6%)
No consta	73 (12.4%)
Total 587	

*Dos varones presentaron un grado moderadamente diferenciado.

[†]Dos varones presentaron un grado pobremente diferenciado.

El tamaño anatomopatológico de los tumores del estudio (pT) se muestra en la tabla 64.

Tabla 64. Tamaño pT de los tumores del estudio.

Tamaño Tumoral (pT)		Nº casos	Porcentaje
pT0(r)		8	1.3%
pTis		56	9.5%
pT1	pT1mi	10	1.7%
	pT1 (2-10mm)	83	14.1%
	pT1 (11-20mm)*	174	29.6%
pT2	pT2 ≤ 30mm	134	22.8%
	pT2 > 30mm [†]	74	12.6%
pT3		28	4.7%
pT4		16	2.7%
pTx		4	0.6%

*Dos varones del estudio presentaron un estadio T1 (entre 11-20mm).

[†]Dos varones del estudio presentaron un estadio T2 (mayor a 30mm).

pTx: Cuatro pacientes intervenidos en otro centro del tumor primario que acudieron a nuestro centro para cirugía axilar.

pT0 (r): Ocho pacientes con biopsia percutánea axilar positiva iniciaron tratamiento sistémico neoadyuvante previamente a la cirugía, mostrando tras la misma, respuesta patológica completa, tanto a nivel mamario como axilar.

La afectación ganglionar (pN) correspondiente a la cirugía axilar (BSGC/LA) realizada en los tumores del estudio (figura 12) se muestra en la tabla 65.

Tabla 65. Valoración pN de los pacientes del estudio.

Cirugía axilar	Afectación ganglionar (pN)	Nº casos (porcentaje)
BSGC negativa 282 casos	pN0	282 casos (48%)
Linfadenectomía axilar negativa 84 casos	pN0*	76 casos (12.9%)
	pN0(r)	8 casos (1.3%)
Linfadenectomía axilar positiva 221 casos	pN1mic	34 casos (5.7%)
	pN1a [†]	116 casos (19.7%)
	pN1b	4 casos (0.6%)
	pN1c	2 casos (0.3%)
	pN2a	37 casos (6.3%)
	pN2b	0 casos (0%)
	pN3a	27 casos (4.5%)
	pN3b	1 casos (0.1%)

BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.

*Dos pacientes varones del estudio presentaron un N0.

[†]Dos pacientes varones del estudio presentaron un N1a.

pN0(r): 8 pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y mostraron respuesta patológica axilar completa.

El estadio de los pacientes del estudio se muestra en la tabla 66.

Tabla 66. Estadio de los pacientes del estudio.

Estadios	Nº casos (porcentaje)
Estadio 0	56 (9.5%)
Estadio I*	201 (34.2%)
Estadio IIA [†]	149 (25.3%)
Estadio IIB [‡]	82 (13.9%)
Estadio IIIA	52 (8.8%)
Estadio IIIB	11 (1.8%)
Estadio IIIC	24 (4%)
Respuesta Patológica Completa	8 (1.3%)
No conocido [‡]	4 (0.6%)
Total 587	

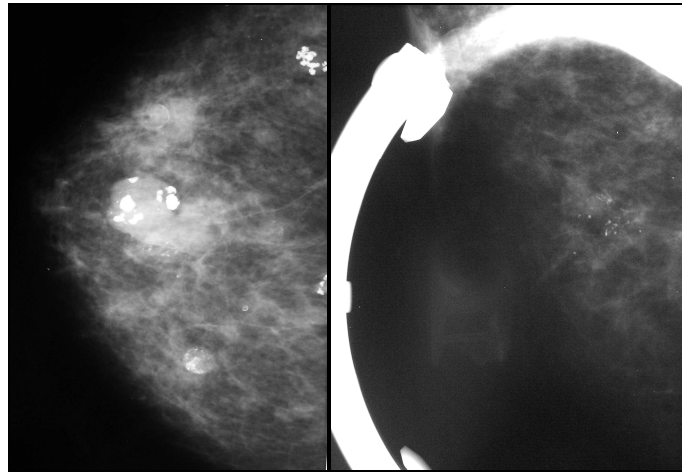
* 1 Paciente varón del estudio.

[†] 2 Pacientes varones del estudio.

[‡] 1 Paciente varón del estudio.

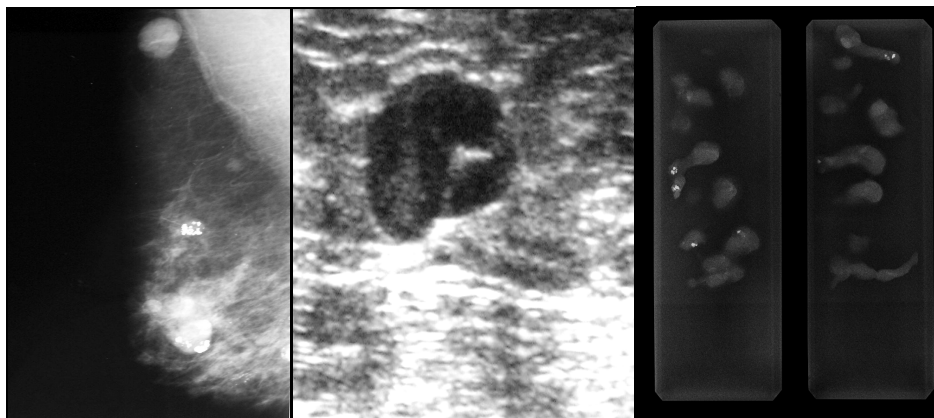
[‡] Intervenidos en otro centro del tumor primario. Acuden a nuestro centro para cirugía axilar.

Figura 12. Paciente que al realizarse una mamografía de screening presentó un acúmulo de microcalcificaciones pleomórficas en la mama izquierda (Fig. 12A y Fig. 12B) y un ganglio axilar aumentado de tamaño (proyección OBL) (Fig. 12C). La ecografía mamaria fue inespecífica y la ecografía axilar demostró un ganglio con engrosamiento difuso de la cortical (Fig. 12D). La biopsia percutánea asistida por vacío de las microcalcificaciones (Fig. 12E) demostró un carcinoma ductal in situ y la biopsia axilar, metástasis de carcinoma. El tratamiento fue tumorectomía y linfadenectomía axilar, resultando un carcinoma ductal infiltrante en la cirugía, siendo el estadio definitivo IIA (T1bN1a).



12A

12B



12C

12D

12E

8. ANÁLISIS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

La valoración de los índices diagnósticos de la ecografía y la biopsia percutánea axilar se realizó con los 587 pacientes que disponían de correlación con la cirugía axilar (BSGC y/o LA).

8.1. Índices diagnósticos de la ecografía axilar.

En la tabla 67 demostramos los resultados obtenidos mediante la ecografía en 587 pacientes con confirmación histológica definitiva de la axila (BSGC/LA).

Tabla 67. Resultados de la ecografía axilar.

ECOGRAFIA AXILAR	BSGC / LA	
	POSITIVO	NEGATIVO
Positiva o Sospechosa Nº=186	146	40
Negativa o Normal Nº= 401	85	316

Índices diagnósticos: Sensibilidad 63.2% (Intervalo Confianza al 95%= 56.8% a 69.2%), Especificidad 88.7% (IC 95%= 85.1% a 91.6%), Valor Predictivo Positivo 78.5% (IC 95%= 72.0% a 83.8%) Valor Predictivo Negativo 78.8% (IC 95%= 74.5% a 82.5%) y Precisión diagnóstica 78.7% (IC 95%= 75.2% a 81.8%).

8.2. Valores predictivos de las características morfológicas ecográficas de los ganglios axilares.

En la siguiente tabla (tabla 68) presentamos las distintas características morfológicas ganglionares observadas, con sus correspondientes valores predictivos.

Tabla 68. Características morfológicas ecográficas de los ganglios axilares.

ECO AXILAR	BSGC / LA		VALOR PREDICTIVO	INTERVALOS CONFIANZA del 95%
	POSITIVO	NEGATIVO		
Engrosamiento cortical difuso	72	31	VPP=69.9% (72/103)	60.5% a 78.2%
Engrosamiento cortical focal o nodular	11	4	VPP=73.3% (11/15)	47.5% a 90.9%
Engrosamiento multinodular cortical	9	1	VPP=90% (9/10)	59.7% a 99.5%
Ausencia del hilio graso central	54	4	VPP=93.1% (54/58)	84.2% a 97.8%
Ganglio normal o negativo	85	316	VPN=78.8%(316/401)	74.6% a 82.6%

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

8.3. Índices diagnósticos de la biopsia percutánea axilar.

En la tabla 69, se encuentran reflejados los resultados obtenidos mediante la biopsia percutánea axilar, a partir de 253 pacientes que disponían de confirmación histológica axilar (BSGC/LA).

De ellos, 11 pacientes con resultado positivo en la biopsia percutánea axilar, habían recibido quimioterapia neoadyuvante, y mostraron un resultado negativo en la cirugía, considerándose respuesta patológica completa en lugar de falsos positivos de la prueba.

Tabla 69. Resultados de la biopsia percutánea axilar.

BIOPSIA AXILAR PERCUTANEA	BSGC / LA	
	POSITIVO	NEGATIVO
Positivo (N° =105)	105*	0
Negativo (N° =148)	47	101

*11 pacientes mostraron ausencia de malignidad en la cirugía axilar, interpretándose como una respuesta patológica completa a quimioterapia neoadyuvante más que falsos negativos.

Índices diagnósticos: Sensibilidad 69.1% (Intervalo Confianza al 95% = 61.3% a 75.9%), Especificidad 100% (IC 95%= 96.3% a 100%), Valor Predictivo Positivo 100% (IC 95%= 96.5% a 100%), Valor Predictivo Negativo 68.2% (IC 95%= 60.4% a 75.2%), Precisión Diagnóstica 81.4% (IC 95%= 76.2% a 85.7%).

8.4. Índices diagnósticos de ambas pruebas conjuntas (ecografía y biopsia axilar) y su comparación.

En la siguiente tabla se demuestran los índices diagnósticos de ambas pruebas conjuntas, la ecografía y la biopsia percutánea axilar en 253 pacientes con confirmación histopatológica de la axila (tabla 70).

Tabla 70. Resultados de ambas pruebas conjuntas (ecografía y biopsia percutánea axilar).

ECOGRAFIA + BIOPSIA PERCUTANEA AXILAR	BSGC / LA	
	POSITIVO	NEGATIVO
Positivo (N° = 159)	128	31
Negativo (N° = 96)	24	72

Índices diagnósticos: Sensibilidad 84.2% (IC 95%= 77.6% a 89.2%), Especificidad 69.3% (IC 95%= 59.7% a 77.5%) Valor predictivo positivo 80.5% (IC 95%= 73.7% a 85.9%) Valor predictivo negativo 74.5% (IC 95%= 64.8% a 82.2%) Precisión diagnóstica 78.3% (IC 95%= 72.8% a 82.9%).

En la tabla 71 se encuentra la correlación entre los hallazgos ecográficos, la biopsia axilar y el estudio histológico definitivo.

Tabla 71. Correlación ecografía / biopsia percutánea y resultado histológico definitivo.

ECOGRAFIA AXILAR	BIOPSIA AXILAR	BSGC / LA
Positivo o Sospechoso Nº=152	positivo 98	positivo 98
	negativo 54	positivo 23
		negativo 31
Negativo o Normal. Nº=101	positivo 7	positivo 7
	negativo 94	positivo 24
		negativo 70

En la tabla 72 se muestran las diferencias entre los índices diagnósticos de la ecografía y la biopsia percutánea axilar obtenidas en los 253 pacientes que tienen ambas pruebas y la cirugía axilar.

Tabla 72. Diferencias entre ambas pruebas (ecografía y biopsia percutánea axilar).

INDICES DIAGNOSTICOS	BIOPSIA AXILAR	ECOGRAFIA	Valor p
Sensibilidad	69.1%	79.6%	p=0.005
Especificidad	100%	69.3%	p=*
Valor predictivo positivo	100%	79.6%	p=*
Valor predictivo negativo	68.2%	69.3%	p=0.000

*No se puede calcular al ser uno de los valores =1.
Consideramos un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

En la tabla 73 se muestran las diferencias entre la biopsia percutánea axilar y ambas pruebas en conjunto (ecografía y biopsia percutánea axilar) obtenidas en 253 pacientes.

Tabla 73. Diferencias entre la biopsia axilar y ambas pruebas en conjunto.

INDICES DIAGNOSTICOS	BIOPSIA AXILAR	AMBAS PRUEBAS EN CONJUNTO	Valor de p
Sensibilidad	69.1%	84.2%	p=0.000
Especificidad	100%	69.3%	p=*
Valor predictivo positivo	100%	80.5%	p=*
Valor predictivo negativo	68.2%	74.5%	p=0.419

*No se puede calcular al ser uno de los valores =1.
Consideramos un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

8.5. Tamaño de las metástasis axilares.

El tamaño anatomopatológico de las metástasis de los ganglios con biopsia percutánea axilar se muestran en la siguiente tabla (tabla 74).

En 28 pacientes (26.6%) con biopsia percutánea axilar positiva, sólo se encontró un único ganglio metastásico en la linfadenectomía axilar realizada.

Tabla 74. Tamaño de las metástasis axilares en pacientes con biopsia axilar.

BIOPSIA AXILAR	< 2mm	2 ≤ 5mm	5 ≤ 10mm	10 ≤ 20mm	> 20mm	Desconocido
Verdaderos positivos N°=105	0	7 (6.6%)	18 (17.1%)	31 (29.5%)	19 (18%)	30 (28.5%)
Falsos negativos N°=47	12 (25.5%)	14 (29.8%)	13 (27.6%)	6 (12.7%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
Verdaderos negativos N°=101	No metástasis					

8.6. Resultados obtenidos en los diferentes periodos del estudio.

En la siguiente tabla (tabla 75) mostramos los índices diagnósticos de la ecografía axilar y la biopsia percutánea según los distintos periodos de tiempo considerados: octubre 2006 a diciembre 2007 respecto al periodo enero 2008 a diciembre 2008.

Tabla 75. Índices diagnósticos de la ecografía y biopsia axilar percutánea en los distintos periodos.

INDICES DIAGNOSTICOS	OCTUBRE 2006 – DICIEMBRE 2007		ENERO 2008 – DICIEMBRE 2008		Valor p	
	BIOPSIA	ECO	BIOPSIA	ECO	BIOPSIA	ECO
Sensibilidad	66.3%	63.6%	72.7%	62.6%	p=0.727	p=0.025
Especificidad	100%	87.8%	100%	90.1%	p=*	p=0.446
Valor predictivo positivo	100%	77.1%	100%	80.5%	p=*	p=0.319
Valor predictivo negativo	68.8%	78.9%	67.3%	78.6%	p=0.038	p=0.007

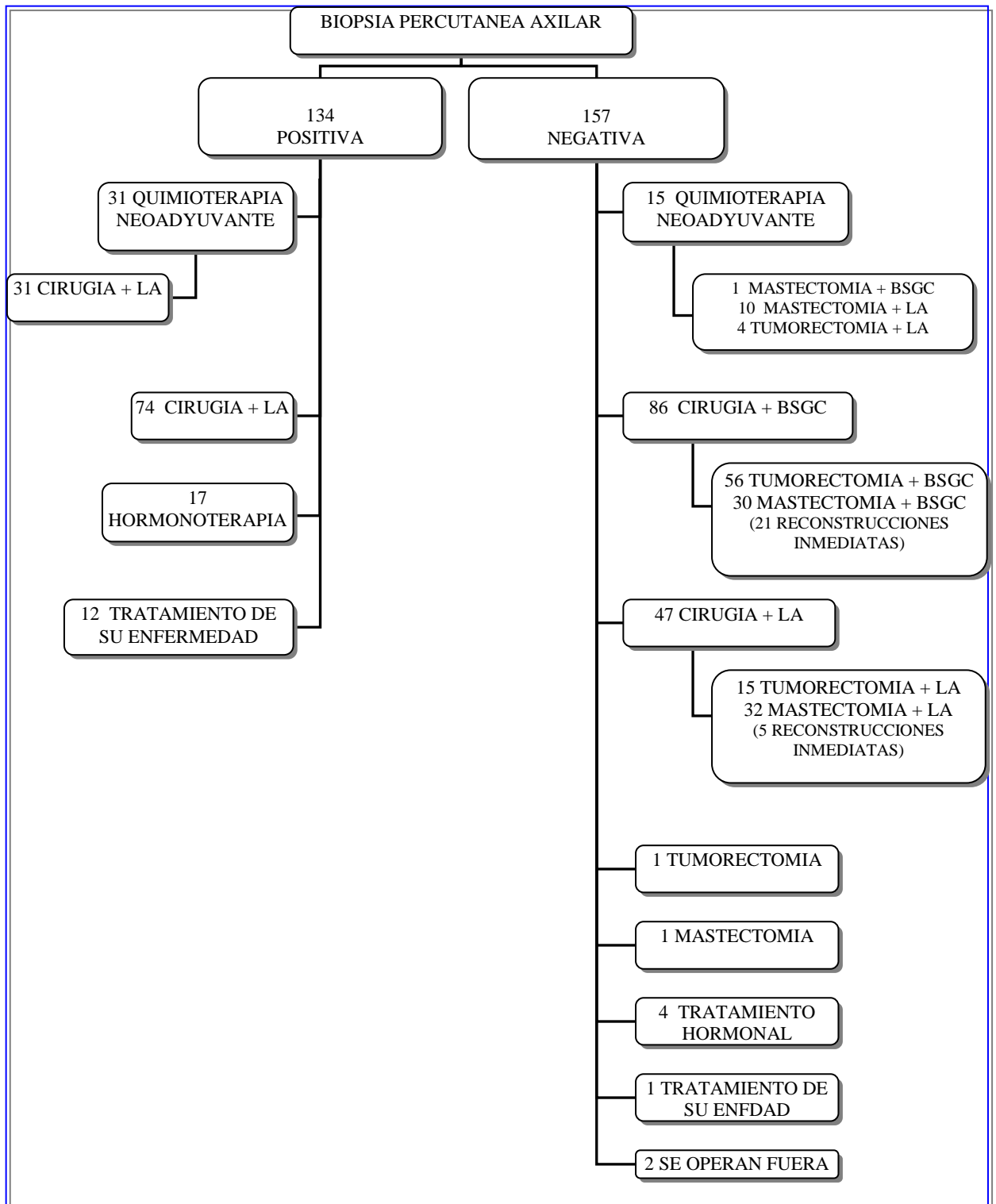
Consideramos un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

*No se puede calcular el estadístico al ser una constante.

9. IMPACTO EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL RESULTADO DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA AXILAR.

El manejo de los pacientes en función del resultado de la biopsia percutánea axilar se encuentra reflejado en el diagrama 4.

Diagrama 4. Manejo de los pacientes



Los pacientes con biopsia percutánea axilar positiva derivados a tratamiento de quimioterapia neoadyuvante han sido 31 pacientes (23.1%) (figura 13), los cuales han presentado la siguiente respuesta patológica del tumor y de los ganglios (tabla 76):

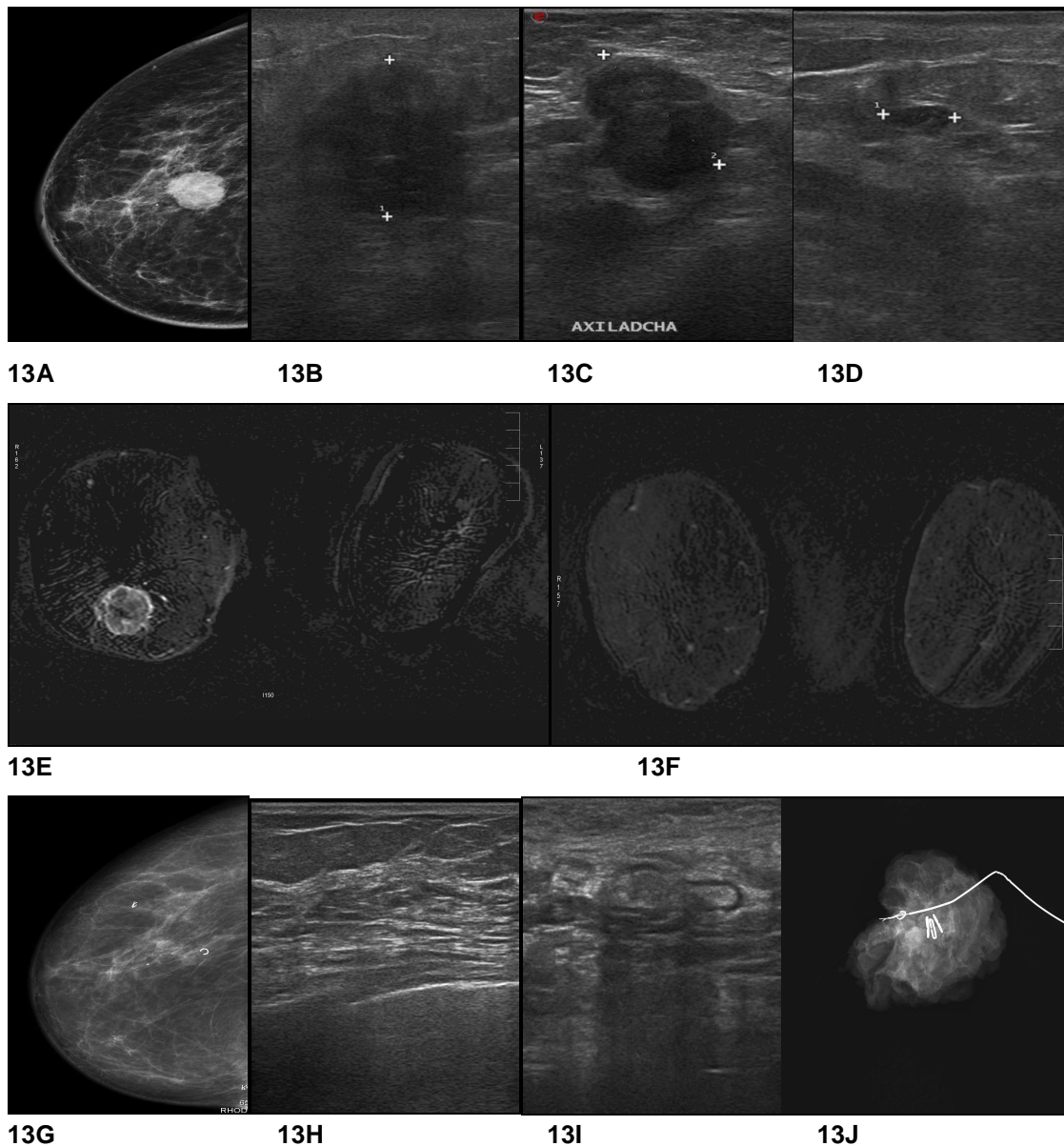
Tabla 76. Respuesta patológica del tumor y de la axila en pacientes con biopsia axilar positiva.

RESPUESTA PATOLÓGICA DEL TUMOR	RESPUESTA AXILAR			
	N0	N1	N2	N3
No respuesta patológica 10 pacientes		6	2	2
Repuesta parcial 13 pacientes	3	7	3	
Respuesta patológica completa 8 pacientes	8			
Total 31				

El porcentaje de biopsias selectivas de ganglios centinelas ahorrados ha sido del 33% (63 pacientes con tumores únicos, menores a 3 cm, y biopsia percutánea positiva / 186 pacientes candidatos o con tumores infiltrantes, únicos y menores de 3 cm).

El porcentaje de reconstrucciones inmediatas realizadas en pacientes con biopsia percutánea axilar negativa ha sido de un 35.1% (26 pacientes con reconstrucción inmediata / 74 pacientes con mastectomía y biopsia axilar negativa).

Figura 13. Paciente de 77 años que acudió por nódulo en mama derecha. La mamografía (Fig. 13A) demostró un nódulo de bordes mal definidos y engrosamiento cutáneo. La ecografía mamaria (Fig. 13B) y axilar (Fig. 13C) confirmó un nódulo sólido e irregular, así como ganglios axilares aumentados de tamaño, con pérdida del hilio graso. En la prolongación axilar se visualizó un ganglio intramamario (Fig. 13D). Se realizó biopsia percutánea del nódulo, del ganglio axilar y del ganglio intramamario, demostrando carcinoma ductal infiltrante en el nódulo y metástasis de carcinoma en el ganglio axilar y en el intramamario. En la RM de mamas no se demostraron otros focos (Fig. 13E). La inmunohistoquímica del tumor presentó receptores estrógenos y progesterona negativos, y Herceptest positivo. Se administró tratamiento sistémico neoadyuvante con Antraciclinas (Ciclofosfamida, 4 Epirrubicina y 5Fluoracilo) y Trastuzumab durante con 4 ciclos, seguido de Taxanos y Trastuzumab durante 8 semanas. La RM postquimioterapia (Fig. 13F) no evidenció captación patológica. La mamografía (Fig. 13G) y ecografía mamaria (Fig. 13H) no demostraron tumor residual. A nivel axilar (Fig. 13I) se visualizaron ganglios inespecíficos. Se realizó una tumorectomía (Fig. 13J) y linfadenectomía axilar, con resultado anatomopatológico: ausencia de tumor residual en la pieza con regresión completa patológica (G5 de Miller y Payne) y ganglios linfáticos axilares e intramamario sin metástasis de carcinoma, con cambios postquimioterapia. Grado de respuesta patológica tipo D (Miller y Payne).



En la siguiente tabla se muestra la correlación del tamaño tumoral con el resultado de la biopsia percutánea axilar (tabla 77).

Tabla 77. Tamaño de los tumores incluidos en el estudio, y resultados de la biopsia percutánea axilar en función del mismo.

	Tis	T1			T2		T3	T4	TX	T0(r)	
		T1mi	T1 2-10mm	T1 11-20mm	T2 ≤30mm	T2 >30mm					
Nº. axilas intervenidas (N=587)	56 (9.5%)	10 (1.7%)	83 (14.1%)	174 (29.6%)	134 (22.8%)	74 (12.6%)	28 (4.7%)	16 (2.7%)	4*	8	
Estudio histológico definitivo (BSGC/LA)	Ganglios linfáticos positivos	1 (1.7%)	3 (30%)	15 (18%)	55 (31.6%)	68 (50.7%)	44 (59.4%)	24 (85.7%)	11 (68.7%)		
	Ganglios linfáticos negativos	55	7	68	119	66	30	4	5	4	8(r)
Biopsia axilar (N=253)	Positivo	1	2	9	19	32	20	9	7		8‡
	Negativo	11 (FN=0)	2 (FN=0)	17 (FN=2)	52 (FN=14)	41 (FN=16)	14 (FN=6)	7 (FN=6)	2 (FN=1)		
Sensibilidad (Intervalos de Confianza)	100% (20.7-100%)	100% (34.2-100%)	81.8% (52.3-94.9%)	57.6% (40.8-72.8%)	66.7% (52.5-78.3%)	76.9% (57.9-89%)	60% (35.7-60.2%)	87.5% (52.9-97.8%)			
Especificidad (Intervalos de Confianza)	100% (74.1-100%)	100% (34.2-100%)	100% (79.6-100%)	100% (90.8-100%)	100% (86.7-100%)	100% (67.6-100%)	100% (20.7-100%)	100% (20.7-100%)			
Exactitud (Intervalos de Confianza)	100% (75.7-100%)	100% (51-100%)	92.3% (75.9-97.9%)	80.3% (69.6-87.9%)	78.1% (67.3-86%)	82.4% (66.5-91.7%)	62.5% (38.6-81.5%)	88.9% (56.5-98%)			

(*): Cuatro pacientes intervenidos en otro centro del tumor primario que acudieron a nuestro centro para cirugía axilar.

(r): Ocho pacientes con biopsia percutánea axilar positiva iniciaron tratamiento sistémico neoadyuvante previamente a la cirugía, mostrando tras la misma respuesta patológica completa, tanto a nivel mamario como axilar.

(‡): Ocho pacientes con resultado positivo en la biopsia percutánea axilar. En el estudio patológico definitivo presentaron respuesta patológica completa. Se consideraron verdaderos positivos.

BSGC: Biopsia selectiva de Ganglio Centinela. LA: Linfadenectomía axilar. FN: Falsos negativos de la biopsia percutánea.

DISCUSIÓN

Actualmente existen múltiples alternativas terapéuticas para la paciente diagnosticada de cáncer de mama. Frente al tratamiento tradicional de la mastectomía con linfadenectomía axilar, otras posibilidades como cirugía conservadora, técnicas oncoplásticas, biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), tratamientos neoadyuvantes, o técnicas de reconstrucción mamaria entran en el abanico terapéutico de estas pacientes. La tendencia es hacia un abordaje multidisciplinar, ofreciendo a la paciente un tratamiento individualizado basado en las características propias y facilitando su participación activa en la toma de decisiones.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama, alcanzado gracias a la extensión de la mamografía de screening, ha impulsado el desarrollo de tratamientos mínimamente invasivos, como la cirugía conservadora frente a la mastectomía o la BSGC en lugar de la linfadenectomía axilar. Estas técnicas han conseguido disminuir la morbilidad del tratamiento y mejorar la calidad de vida de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, no obstante conllevan consumo de recursos, necesitan la coordinación de profesionales de diferentes disciplinas, y no están exentas de riesgos.

Por todo lo anteriormente comentado, la correcta estadificación pretratamiento ha cobrado un interés especial en el cáncer de mama, y técnicas como la resonancia de mama o la valoración ecográfica ganglionar regional se han incorporado con éxito en el estudio de estas pacientes, con el fin de disponer de la máxima información posible previamente a la toma de decisiones.

La resonancia de mama se ha consolidado como la técnica más precisa para establecer la extensión local de la enfermedad en el cáncer de mama, y ha demostrado ser superior a las técnicas convencionales en la valoración del tamaño tumoral, existencia de multifocalidad o multicentricidad, afectación de la mama contralateral, existencia de componente intraductal extenso o la posible afectación de la pared torácica o el complejo areola-pezones.

La valoración ecográfica ganglionar regional es otra de las técnicas que ha alcanzado un gran desarrollo en los últimos años en pacientes con cáncer de mama. El estudio de las características morfológicas de los ganglios axilares y otras regiones ganglionares mediante ecografía, permite identificar hallazgos que sugieren la afectación metastásica ganglionar. Incluso la ecografía permite dirigir la punción de los mismos a las zonas sospechosas y obtener una confirmación citohistológica, y de este modo seleccionar de forma más precisa a las pacientes candidatas de BSGC.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los ganglios axilares mediante guía ecográfica se ha extendido en algunos centros, con el fin de confirmar su estado patológico previamente a la planificación del tratamiento. Si bien es una técnica no excesivamente cara y poco invasiva, puede presentar falsos positivos y falsos negativos, y depende de un citólogo experto. La biopsia percutánea, aunque menos utilizada, permite un estudio histológico más completo y la posibilidad de determinar receptores hormonales y estudio inmunohistoquímico. Por otra parte, no es necesario contar con un citólogo experto para su realización.

Cuanta más información dispongamos previamente a planificar el tratamiento, mayor posibilidad de elegir un tratamiento individualizado y adaptado a las características concretas de cada paciente, y al mismo tiempo, facilitaremos que la paciente participe de forma activa en la toma de decisiones de su enfermedad.

En el presente trabajo planteamos valorar la utilidad de la biopsia percutánea con aguja gruesa y guía ecográfica de los ganglios axilares

1. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN PRETRATAMIENTO.

Para la planificación del tratamiento de la paciente con cáncer de mama, es necesario conocer el tamaño exacto del tumor, la multifocalidad del mismo, la afectación de estructuras vecinas y una precisa estadificación ganglionar.

La adecuada estadificación pretratamiento, permite orientar el manejo individualizado del paciente. Con el desarrollo e implantación de la BSGC ha disminuido de forma importante la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar, sin embargo, la BSGC no está exenta de riesgos y consume recursos, ya que necesita la coordinación y validación de múltiples profesionales, aumenta el tiempo de ocupación de quirófanos, y conlleva desplazamientos en aquellos centros que no disponen de Servicio de Medicina Nuclear. De aquí la importancia de seleccionar de la forma más precisa posible a los pacientes que se beneficiarán de esta técnica.

En la literatura publicada en los últimos años, son varias las técnicas utilizadas en la valoración axilar ganglionar, desde el ultrasonido, la TC, la RM, o la Medicina Nuclear. En algunos casos los métodos de imagen se completan con el estudio histológico percutáneo de los ganglios sospechosos, bien mediante PAAF o biopsia percutánea con aguja gruesa.

En nuestro estudio se incluyen 583 mujeres y 4 varones. Las indicaciones para la realización de la BSGC en el varón con cáncer de mama son las mismas que en la mujer. No obstante, en nuestra serie, ninguno de los pacientes diagnosticados de cáncer de mama se ha beneficiado de la técnica de BSGC. Uno de ellos, se había diagnosticado de metástasis ganglionares previamente al tratamiento, y en otro la BSGC presentó un resultado positivo en el estudio intraoperatorio. El resto, no tenían indicación de BSGC.

La palpación y la exploración física han sido hasta hace unos años el único método de valoración axilar pretratamiento. Pero desafortunadamente es un método poco fiable para la correcta estadificación preoperatoria de los

ganglios linfáticos, en parte debido a la posible afectación de ganglios linfáticos de pequeño tamaño y de localización profunda [9]. El examen físico tiene una baja sensibilidad que oscila entre 34-76% [176] y no es capaz de distinguir ganglios metastásicos de los reactivos, encontrándose ganglios aumentados de tamaño que son debidos a reacción inflamatoria y pueden simular metástasis a la palpación. Se ha demostrado en varios estudios que el examen clínico tiene falsos positivos hasta en el 25% de los pacientes [9, 269].

El ganglio centinela puede contener células tumorales hasta en el 40% de los cánceres de mama [192]. El 50% de estos ganglios malignos se identifican en la cirugía al palpase aumentados de tamaño, pero no se detectan por el examen físico preoperatorio [269]. Si estos ganglios se detectaran de forma preoperatoria, estos pacientes podrían tratarse directamente con una linfadenectomía axilar, evitando así la BSGC, o bien ser seleccionados para tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

La ecografía es el método diagnóstico que ha demostrado más utilidad en la valoración de los ganglios axilares. Es un técnica no invasiva, cómoda para la paciente y accesible a las distintas cadenas ganglionares. Valora la presencia de ganglios no palpables así como sus características morfológicas.

La sensibilidad de la ecografía en la detección de las metástasis axilares ganglionares oscila entre 42-56%, con una especificidad de 70-90%, según los distintos autores y los criterios utilizados en la detección de ganglios sospechosos [9, 184, 270].

En nuestro estudio hemos obtenido una sensibilidad para la ecografía axilar del 63.2% y una especificidad del 88.7%, datos que se encuentran entre los descritos en la literatura.

La ecografía visualiza alteraciones en el tamaño y la forma de los ganglios que pueden reflejar la presencia de metástasis subyacentes [9]. Existen varios hallazgos ecográficos descritos en la literatura relacionados con la presencia de malignidad en los mismos.

Algunos autores valoran la relación entre el diámetro total del ganglio respecto al diámetro del hilio. Si la relación es $\geq 50\%$, se considera un ganglio normal, y si la relación es $<$ del 50% corresponde a un ganglio sospechoso de malignidad [271]. Otros autores, como Britton y cols., valoran solo el diámetro transversal del ganglio para la detección de ganglios metastásicos demostrando que si es $\leq 5\text{mm}$, presenta una OR de 1 para malignidad. Además, el riesgo de malignidad se triplica por cada 5 mm de incremento del diámetro transversal del ganglio, llegando a obtener una OR de 7,4 cuando el diámetro transversal es $\geq 10\text{mm}$ [10]. No obstante, el tamaño puede ser similar en ganglios benignos y malignos.

Otros valoran la presencia de flujo doppler en el hilio, demostrando un valor predictivo positivo de 78% y un valor predictivo negativo de 64% , aumentando dichos valores cuando se valora de forma conjunta el engrosamiento cortical junto a la ausencia de flujo doppler color en el hilio del ganglio, obteniendo un VPP de 78% y VPN de 65% [193].

Sin embargo, los criterios ecográficos para la valoración de las metástasis ganglionares se han centrado en la forma de los ganglios y en la ecogenicidad del hilio. La mayoría de los autores coinciden en que la morfología y grosor de la cortical son los hallazgos con más valor en la afectación metastásica ganglionar. Esto puede ser debido a que las células metastásicas se depositan inicialmente en la periferia del ganglio dando alteraciones morfológicas corticales [186].

Así tanto Bedi y cols., como Duchesne y cols. en sus trabajos demuestran un mayor valor predictivo positivo ante ganglios con engrosamiento cortical focal nodular, con un 29% y 53% respectivamente, y ante ganglios con ausencia de hilio graso, con valores predictivos positivos del 58% y 87% respectivamente [186, 187].

Otros autores describen la cortical hipoecogénica del ganglio con un valor predictivo positivo del 97% [188], la ausencia del hilio graso con un 93%, seguido del engrosamiento cortical sin flujo doppler hiliar con un VPP del 81% [193].

En nuestro estudio, hemos encontrado la ausencia del hilio graso como el hallazgo con mayor valor predictivo positivo, con un 93.1%, seguido del engrosamiento cortical multinodular con un VPP del 90%. Si bien el hallazgo más frecuente ha sido el engrosamiento cortical difuso (tabla 68).

Múltiples artículos en la literatura sugieren que la ecografía axilar es una técnica con un alto valor en la identificación de las metástasis axilares. La ecografía permite la visualización de los ganglios linfáticos, cambios en la morfología y ecogenicidad de la cortical, que pueden estar asociados con la presencia de metástasis. Sin embargo debido a que a veces se solapan estos hallazgos con los cambios inflamatorios de los ganglios reactivos, limitando la habilidad de esta modalidad para el diagnóstico preciso, se hace necesario un estudio histológico de los mismos para una mejor estadificación preoperatoria y para la toma de decisiones.

Algunos autores utilizan la punción aspiración con aguja fina (PAAF) con intención de mejorar la precisión de la ecografía, y obtienen una sensibilidad que oscila entre 36-93% y una especificidad entre 88-100% según los autores [187-189].

Al sumar la PAAF a la ecografía se ha demostrado que aumenta la especificidad de la estadificación axilar [173, 189, 272]. Bonnema y cols. fueron los primeros en demostrar el aumento de la sensibilidad y especificidad de la ecografía combinándola con el estudio citológico de los ganglios más sospechosos [184]. Desde entonces algunos autores han estudiado la eficacia de la PAAF en identificar las metástasis axilares en el estudio preoperatorio.

Existen una gran cantidad de trabajos publicados en la literatura sobre la utilización de la PAAF en el estudio de los ganglios axilares, desde que Bonnema que comenzó en el año 1997 realizando PAAF con agujas de calibre 21G, en los ganglios que visualizaba ecográficamente, independientemente del modelo ecográfico ganglionar, y demostró una sensibilidad del 80% y especificidad del 100% en el diagnóstico de metástasis ganglionares [184]. Más adelante Deurloo y cols. en el año 2003, en su estudio con 66 PAAF realizadas sólo en ganglios sospechosos de malignidad, demostraron una sensibilidad del 75% y especificidad del 100%, con un 11% de muestras inadecuadas, y obtienen una reducción del 14% de la BSGC, derivando éstos pacientes a linfadenectomía axilar [192]. Otros autores como Kuenen-Boumeester y cols. y Popli y cols. en sus trabajos describen hasta un 27% y un 30% de muestras inadecuadas respectivamente, en sus estudios con la PAAF [128, 129].

Si bien la PAAF es una técnica no excesivamente cara, y poco invasiva, puede presentar falsos positivos y falsos negativos, depende de un citólogo experto y falla en la detección de depósitos metastásicos de pequeño tamaño en los ganglios axilares.

Una buena alternativa es la utilización de la biopsia percutánea con aguja gruesa, que permite un estudio histológico más completo sin la necesidad de contar con un patólogo presente durante el procedimiento, y con la posibilidad de determinación de los receptores hormonales y estudio inmunohistoquímico.

La sensibilidad de la biopsia con aguja gruesa axilar varía según los autores entre un 42% en el estudio de Damera y cols. [194], hasta un 94% en el trabajo de Abe H. y cols. [193]. Ambos autores realizan biopsia percutánea con aguja gruesa de los ganglios con características sospechosas, y presentan mayor probabilidad de afectación metastásica en la biopsia percutánea axilar a mayor tamaño tumoral, al igual que hemos demostrado en nuestra serie (tabla 77).

Existen pocos artículos publicados sobre la utilización de la biopsia con aguja gruesa de los ganglios axilares. Los primeros artículos se describen en el año 2003, Damera y cols, en una serie de 166 pacientes realizan 48 biopsias percutáneas con aguja gruesa y con agujas de calibre 14G, biopsiando solo los ganglios sospechosos para malignidad y demuestran una sensibilidad del 42% y una especificidad del 100% [194]. Otros autores como Topal y cols, en el año 2005, publican una serie de 39 pacientes con biopsia percutánea aguja gruesa de calibre 16G, realizando la biopsia en los ganglios sospechosos, demuestran una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%, obteniendo solo 5 casos de complicaciones leves de tipo dolor local [172].

Otros autores como Roshni y cols, utilizan ambas técnicas, la PAAF (con un calibre de 25G) y la biopsia con aguja gruesa (con un calibre 18G), en ganglios sospechosos de malignidad y demuestran en 22 PAAF realizadas, una sensibilidad del 75% y en 25 biopsias con aguja gruesa, una sensibilidad del 82%, y en ambos la especificidad es del 100% [273].

Algunos autores comienzan la valoración patológica de los ganglios axilares mediante PAAF continuando posteriormente, y a medida que adquieren experiencia, con biopsia percutánea con aguja gruesa de los mismos [10].

Estudios más recientes y con series más amplias de pacientes como la de Hiroyuki y cols. en el año 2009 publican un estudio con 100 biopsias percutáneas con aguja gruesa 14G realizando biopsia en los ganglios sospechosos y demuestran una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%. Describen solo 3 casos con complicaciones leves (dolor local y sangrado leve) [193].

Britton y cols. en el mismo año, en su serie de 121 biopsias con aguja gruesa, con un calibre 16G, obtienen una sensibilidad del 53.4%, describiendo solo una complicación que fue un hematoma leve [10].

En nuestro estudio, incluimos 253 pacientes con biopsia percutánea ganglionar axilar con aguja gruesa, obteniendo una sensibilidad del 69.1% y una especificidad del 100%, si bien hemos biopsiado tanto ganglios sospechosos por las alteraciones morfológicas, como ganglios normales, eligiendo en éste caso el ganglio dominante, es decir, el de mayor tamaño o posición más caudal en la axila.

Hemos obtenido un 6.9% de afectación metastásica ganglionar en la biopsia percutánea de ganglios dominantes con características morfológicas normales, hallazgo sólo descrito por Britton y cols., los cuales encuentran un 12% de malignidad con la biopsia percutánea en ganglios normales ecográficamente. Es importante la valoración histológica de ganglios dominantes aunque ecográficamente sean normales, ya que la afectación metastásica inicial puede no alterar la estructura ni la ecogenicidad del ganglio.

Del mismo modo, es importante la identificación y estudio histológico de los ganglios linfáticos intramamarios, debido a que suelen ser el primer escalón en la cadena de drenaje tumoral, y en ocasiones el único ganglio afectado. Los ganglios intramamarios se consideran ganglios axilares. Las metástasis axilares ganglionares pueden coexistir con ganglios intramamarios benignos, y al revés, los ganglios intramamarios metastásicos pueden estar presentes con ganglios benignos en la axila. El cáncer de mama con metástasis en los ganglios intramamarios se considera estadio II de la enfermedad, incluso en ausencia de afectación de ganglios linfáticos axilares.

Varios estudios han demostrado que la presencia de metástasis en los ganglios intramamarios es un factor de mal pronóstico en las pacientes con cáncer de mama [182]. La identificación de pacientes con metástasis en ganglios intramamarios en el drenaje linfático puede ayudar a identificar pacientes de alto riesgo las cuales se benefician de una linfadenectomía axilar [274].

Se han descrito las características ecográficas de los ganglios intramamarios metastásicos, encontrando los siguientes hallazgos: aumento de tamaño mayor de 1 cm, circunscritos o masas hipoecogénicas con leve refuerzo acústico posterior [183]. Sin embargo otros autores encuentran los siguientes hallazgos en los ganglios intramamarios metastásicos: tamaño menor a 1 cm, un hilio ecogénico y desplazado, o engrosamiento con hipoecogenicidad de la cortical [183].

En nuestra serie hemos biopsiado 6 ganglios intramamarios con resultado positivo para malignidad en 3 casos, y todos presentaban características ecográficas normales, algunos con hipoecogenicidad de la cortical, pero con grosor normal.

2. ANALISIS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

Con la intención de aumentar la sensibilidad hemos valorado ambas pruebas en conjunto, la ecografía y biopsia axilar, obteniendo un aumento de la sensibilidad, de hasta un 84.2%, si bien disminuye la especificidad, a un 69.3%. Algunos autores, como Altomare y cols. demuestran un aumento de la sensibilidad del 68% al combinar la ecografía y la PAAF, respecto al 44% de sensibilidad obtenido sólo con la ecografía [275]. Otros, como Oruwari y cols., al valorar la ecografía junto a la PAAF encuentran una sensibilidad del 100% [173].

En la tabla 71, en la cual mostramos la correlación de la ecografía, biopsia percutánea axilar y la cirugía axilar (BSGC / LA), podemos observar que hemos obtenido 47 falsos negativos en la biopsia percutánea (un 18.5%), de los cuales el 48.9% mostraban características ecográficas sospechosas de malignidad y el 51% características ecográficas normales.

Los falsos negativos de la biopsia percutánea pueden ser debidos a no haber escogido el ganglio más patológico para biopsiar, no haber elegido la zona más sospechosa del ganglio o bien no haber obtenido tejido linfoide en la muestra. En los casos en los cuales la ecografía muestra ganglios morfológicamente normales y la biopsia percutánea axilar es negativa, es difícil saber cómo mejorar. En parte será debido a la afectación metastásica microscópica como se puede ver en la tabla 74, o a metástasis mayores que no alteran la morfología ni la ecogenicidad del ganglio, pero seguro que también puede ser debido a no haber elegido el ganglio centinela para biopsiar. Por ello, la valoración del patólogo sobre si existe tejido linfoide en la muestra, o si el ganglio centinela es el biopsiado percutáneamente o no, es importante.

Otra situación serían los resultados negativos de la biopsia percutánea ante hallazgos ecográficos patológicos o sospechosos para malignidad. Ante un resultado negativo en la biopsia axilar, deberíamos revisar el aspecto ecográfico de los ganglios axilares, teniéndose la seguridad de que el ganglio biopsiado es el más sospechoso, y plantear rebiopsiar en dicha situación, insistiendo en la zona más patológica, bien con la toma de más muestras de la cortical del ganglio, o bien con el uso de ecopotenciadores que nos puedan orientar a la zona del ganglio con mayor sospecha para malignidad.

Según Britton y cols. existen dos razones importantes de los falsos negativos de la biopsia percutánea guiada por ecografía: primero, si la biopsia percutánea no se ha realizado de la zona más sospechosa del ganglio, y segundo, si el ganglio biopsiado no ha sido el ganglio centinela. Para mejorar la muestra en caso de que el GC haya sido biopsiado, el autor propone mejorarla aumentando el número de pases, o utilizar agujas de mayor calibre para mejorar el diagnóstico [8].

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas pruebas diagnósticas (la ecografía y la biopsia percutánea axilar), demostrando una sensibilidad para la biopsia axilar de 69.1% y una sensibilidad para la ecografía axilar de 79.6%, con valor de $p < 0.05$. La diferencia entre los valores predictivos negativos de ambas pruebas ha sido

significativo con un valor de $p < 0.001$, demostrando la biopsia axilar un valor predictivo negativo de 68.2% y la ecografía axilar de 69.3% (tabla 72).

Al comparar la biopsia percutánea axilar respecto al conjunto de ambas pruebas (ecografía y biopsia percutánea axilar), sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad de ambas pruebas. No hemos demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores predictivos negativos de ambas pruebas.

La experiencia adquirida en los últimos años en la biopsia percutánea mamaria puede utilizarse para iniciarse en la biopsia axilar, y se ha demostrado que los resultados mejoran con la experiencia [10, 193]. De hecho en nuestro trabajo, los índices diagnósticos obtenidos tanto con la ecografía como con la biopsia percutánea axilar son mejores en el último periodo de estudio que en el periodo inicial, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas (tabla 75).

La estadificación ganglionar está enfocada a obtener la máxima información posible en el estudio preoperatorio para orientar el manejo de las pacientes. La indicación de la técnica de la BSGC requiere conocer el estado ganglionar previamente.

La BSGC es una técnica compleja, no exenta de riesgos y también puede conllevar falsos negativos, por ejemplo ante un bloqueo linfático producido por infiltración ganglionar masiva. De ahí la importancia del exhaustivo estudio ecográfico e histológico en el estudio prequirúrgico, con el fin de realizar directamente linfadenectomía axilar en casos de biopsia percutánea axilar positiva.

En nuestro estudio hasta la fecha, en las pacientes que se han realizado controles periódicos después de la BSGC según el protocolo de seguimiento de nuestro centro no hemos detectado ninguna recidiva axilar.

3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LOS GANGLIOS AXILARES.

Respecto al tamaño de las metástasis axilares en pacientes con biopsia percutánea axilar positiva, todos eran macrometástasis (menores a 5 mm en un 6.6%) (tabla 74). No hemos obtenido resultado positivo mediante biopsia percutánea en pacientes con micrometástasis, probablemente debido a que estas metástasis no suelen alterar la morfología ganglionar, y por tanto son difíciles de detectar. Solamente hemos encontrado un autor en la literatura que describe la sensibilidad de la biopsia percutánea axilar en las micrometástasis (26.7%), si bien la sensibilidad para macrometástasis es del 60% y la sensibilidad global de su estudio es del 53.4% [10]. En dicho estudio, Britton y cols. realizan 121 biopsias con aguja gruesa y 89 PAAF, y obtiene con la PAAF una sensibilidad del 38% para macrometástasis y 0% para micrometástasis [10].

Deurloo y cols., en su estudio preoperatorio con 268 pacientes, realizando 66 PAAF, consiguieron identificar un 41% de metástasis axilares (todas eran macrometástasis) [192].

En nuestro trabajo, respecto al tamaño de las metástasis de los falsos negativos de la biopsia percutánea axilar, un 25.5% han sido micrometástasis, y un 27.6% corresponden a metástasis entre 5-10 mm de tamaño (tabla 74). Los falsos negativos en parte serán debidos a no identificar correctamente el ganglio a biopsiar o no identificar correctamente la zona del ganglio a biopsiar. Tal como hemos comentado anteriormente, ante un resultado negativo en la biopsia percutánea axilar, deberíamos revisar el aspecto ecográfico de los ganglios axilares, y plantear rebiopsiar si persisten hallazgos ecográficos de sospecha, insistiendo en la zona más patológica.

En nuestro estudio, hemos realizado rebiopsia de 6 ganglios axilares (2.3%), 3 de ellas (50%) por falta de correlación radiopatológica y otras 3 (50%) por ausencia de tejido linfoide en el resultado anatomopatológico de la biopsia percutánea del ganglio. En 3 casos (50%), la segunda biopsia axilar mejoró el diagnóstico, demostrando metástasis de carcinoma de mama.

De los pacientes con biopsia percutánea axilar positiva de nuestra serie, un 26.6% demuestran un único ganglio metastásico afectado en la linfadenectomía axilar realizada. En estos casos es evidente que hemos biopsiado el ganglio centinela. En el resto de los casos, no podemos asegurar que el ganglio biopsiado sea el centinela, porque el patólogo no ha reflejado en el estudio anatomopatológico de la BSGC o linfadenectomía axilar el ganglio biopsiado.

Habitualmente cuando el patólogo examina el ganglio histológicamente puede visualizar trayectos lineales de tejido de granulación asociados con hemorragia, grasa, necrosis o macrófagos con restos de hemosiderina, indicando el lugar de la biopsia percutánea previa.

Este dato sería importante, para saber si ante un falso negativo el fallo se encuentra en no haber elegido correctamente el ganglio a biopsiar o no haber elegido bien la zona a biopsiar dentro del ganglio patológico. Algunos autores dejan un clip en el interior del ganglio biopsiado cuando realizan la biopsia percutánea, y posteriormente se realiza una radiografía del espécimen extraído quirúrgicamente en la BSGC, para establecer los niveles de concordancia entre la biopsia ganglionar y la BSGC. Encontraron que un 78% de ganglios con biopsia con aguja gruesa, se correspondían con el GC extraído en la cirugía [276].

4. COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA.

La biopsia percutánea axilar con aguja gruesa es una técnica no muy extendida, probablemente por temor a posibles complicaciones dada la proximidad de los vasos y plexo axilar, sin embargo en nuestra serie, al igual que otros autores, no ha mostrado complicaciones importantes, ha sido bien tolerada por las pacientes, y puede realizarse al mismo tiempo que la biopsia percutánea del tumor mamario [10, 193]. En nuestro estudio, hemos obtenido dos pacientes con hematomas leves que cedieron con medidas locales.

En nuestro trabajo, en 185 pacientes (73.1%) la biopsia percutánea del tumor mamario se realizó al mismo tiempo que la biopsia percutánea de la axila (en acto único).

El principal cuidado a tener en cuenta en la realización de la biopsia percutánea axilar, es evitar el posible daño a los vasos y los nervios. Pero hoy día disponemos de diverso material para la biopsia percutánea, con agujas de variable longitud de avance y calibre.

5. IMPACTO EN EL MANEJO DE PACIENTES.

En cuanto al impacto en el manejo de los pacientes, en nuestra serie, la valoración ecográfica con biopsia percutánea axilar nos ha permitido evitar la BSGC en 63 pacientes con resultado positivo en la misma, lo cual supone un ahorro de la técnica en un 33% de los pacientes inicialmente candidatos. En la literatura se describe un ahorro de la técnica de BSGC mediante la utilización de PAAF, desde un 8% en la serie de van Rijk y cols. hasta un 26% en la serie de Bonnema y cols [184, 190]. De ahí la importancia de elegir de forma adecuada la mejor técnica a realizar en cada paciente y seleccionar las indicaciones de la BSGC.

La ecografía axilar seguida de la biopsia percutánea también conlleva otras repercusiones en el manejo del paciente, permitiendo seleccionar a pacientes candidatos a quimioterapia neoadyuvante en aquellos con resultado positivo en la biopsia percutánea axilar (un 23.1% en nuestro estudio).

La respuesta de los ganglios a la quimioterapia suele ser paralela a la del tumor mamario, pero en otros casos presentan una respuesta mayor en los ganglios que en el tumor. De ahí que en la clasificación de Miller y Payne existe un apartado independiente para la valoración ganglionar (tabla 22).

En nuestro estudio, el resultado definitivo de los ganglios en los pacientes con biopsia percutánea axilar positiva que han recibido quimioterapia neoadyuvante (31 pacientes) ha sido: 8 pacientes (25.8%) con respuesta patológica completa del tumor y de la axila, 13 pacientes (41.9%) con respuesta patológica parcial del tumor (de ellos, 3 casos con mayor respuesta en los ganglios que en el tumor, esto es, respuesta patológica completa en axila) y el resto, 10 pacientes (32.2%) sin respuesta en el tumor ni en los ganglios (tabla 76).

La terapia neoadyuvante se utiliza de forma preoperatoria no sólo para disminuir el tamaño del tumor primario, sino también para valorar la respuesta in vivo del tumor a la quimioterapia. Aproximadamente en el 20% de los pacientes a los que se administra quimioterapia neoadyuvante hay una respuesta patológica completa. En estos pacientes es importante haber realizado una correcta estadificación de la axila de forma preoperatoria.

Debido a que actualmente no está aceptada la realización de la técnica de BSGC en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante, esta técnica se puede realizar previamente a la administración del tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con biopsia percutánea axilar negativa y candidatos de la misma, y así poder beneficiarse tanto de las ventajas de la quimioterapia como de la BSGC.

La realización de la biopsia percutánea axilar permite también diagnosticar metástasis de tumores de otro origen y orientar el tratamiento adecuado del paciente. En nuestro trabajo hemos podido derivar a 9 pacientes para tratamiento oncológico de su patología de base al demostrar metástasis de diversas localizaciones (pulmón, ovario, melanoma, liposarcoma y colon) y en otros 3 pacientes se aportó una orientación al diagnóstico de su enfermedad al demostrar dos linfomas y una leucemia linfocítica crónica en la biopsia percutánea axilar.

La biopsia percutánea axilar permite además planificar la posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata en las pacientes con mastectomía y resultado negativo en la biopsia axilar. Un 35.1% de las pacientes con mastectomía y biopsia percutánea axilar negativa de nuestra serie se han realizado reconstrucción inmediata.

Plantear la reconstrucción mamaria es importante en todas las pacientes en las cuales se va a realizar una mastectomía. La reconstrucción inmediata es beneficiosa porque disminuye el trauma psicológico asociado a la mastectomía y produce resultados estéticos superiores a la reconstrucción retardada.

El tener una biopsia percutánea axilar negativa, ayuda a identificar pacientes que no vayan a radiarse tras la mastectomía, aspecto importante previamente al planteamiento de la reconstrucción mamaria inmediata, debido al elevado porcentaje de complicaciones asociadas que presentan las pacientes con prótesis que reciben radioterapia, como rechazo de la prótesis, contracturas capsulares, extrusión de la prótesis, etc.

No en todos los centros se descarta una reconstrucción mamaria porque la paciente se vaya a radiar. No obstante, en aquellos centros en los que no se considere la reconstrucción cuando se administre radioterapia postmastectomía, la biopsia percutánea axilar y la BSGC son útiles porque ayudan a identificar a pacientes sin radioterapia posterior.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS.

En conclusión, la valoración ecográfica axilar en pacientes con cáncer de mama mejora los resultados obtenidos mediante la exploración física, y a su vez estos resultados mejoran con la biopsia de los ganglios sospechosos. De hecho, estas técnicas se han extendido en la valoración pretratamiento de pacientes con cáncer de mama con gran impacto en su manejo.

Sin embargo, la sensibilidad de la biopsia percutánea axilar no es muy alta, y hoy por hoy no es despreciable el número de falsos negativos que presenta la técnica. La mayor dificultad se encuentra en la identificación de las micrometástasis.

Para mejorar los resultados, tendríamos que mejorar por un lado la identificación del ganglio centinela mediante métodos de imagen, y por otro, la zona a biopsiar de este ganglio. Otras técnicas como el PET, la RM con contrastes específicos, o el uso de contrastes ecopotenciadores se citan como prometedores en este campo, y en un futuro podrían complementar y mejorar los métodos actuales.

Respecto a los contrastes ecopotenciadores, los contrastes de 2º generación, permiten la visualización y morfología de los ganglios, y dependiendo de la vascularización del ganglio, identifican diversos patrones morfológicos de realce de contraste que permiten identificar los ganglios más sospechosos así como la zona del ganglio a biopsiar.

El FDG-PET también se utiliza en la valoración ganglionar. Permite realizar no solo una estadificación de los ganglios axilares (la sensibilidad descrita es del 60 al 90%), también la posibilidad de valorar los ganglios de la cadena mamaria interna y supraclaviculares [125, 202, 203].

Los sistemas híbridos PET/TC combinan la detección de la imagen metabólica (PET) con la imagen morfológica (TC), y su sensibilidad también ha sido estudiada en el diagnóstico de la adenopatía axilar, demostrando estudios recientes una sensibilidad y valor predictivo negativo del 95%. Pero frente a la BSGC, el PET/TC tiene menor sensibilidad relacionada fundamentalmente con las micrometástasis [200]

Respecto a la RM, su sensibilidad es alta en todos los territorios ganglionares. Existen algunos trabajos que utilizan la resonancia con contrastes de tipo superparamagnéticos con nanopartículas de hierro para la estadificación preoperatoria de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama, proporcionando información de la morfología de los ganglios linfáticos, estudios que describen una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100% [112].

Actualmente, nuestro objetivo para un futuro próximo se centraría en identificar de forma pretratamiento y con la mayor precisión posible, el ganglio o los ganglios centinelas, para así poder realizar una biopsia percutánea más amplia sobre el ganglio, la cual nos permita obtener la mayor información posible para el tratamiento individualizado de cada paciente y sobre todo para seleccionar mejor las pacientes candidatas a la técnica de BSGC.

CONCLUSIONES

Tras la realización del presente estudio, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La ecografía axilar ha demostrado una Sensibilidad del 63.2% y una Especificidad del 88.7% en la detección de metástasis axilares.
2. La ecografía axilar ha permitido valorar las características morfológicas de los ganglios asociadas a malignidad. La ausencia del hilio graso ha sido el hallazgo con mayor valor predictivo positivo para malignidad (VPP= 93.1%), seguido del engrosamiento multinodular cortical (VPP= 90%) y del engrosamiento cortical focal (VPP= 73.3%).
3. La biopsia percutánea axilar guiada por ecografía ha demostrado una sensibilidad del 69.1% y una especificidad del 100% en la detección de las metástasis axilares.
4. La valoración de la ecografía axilar y biopsia percutánea de los ganglios axilares de forma conjunta permite aumentar la Sensibilidad en la detección de las metástasis axilares (Sensibilidad= 84.2%).
5. La ecografía seguida de la biopsia percutánea axilar ha permitido orientar el manejo de los pacientes diagnosticados de cáncer de mama, evitando un 33% de BSGC innecesarias, planificando la reconstrucción inmediata en el 35.1% de mastectomías y derivando a pacientes a tratamiento de quimioterapia neoyuvante en un 23.1%.
6. La biopsia percutánea ha sido una técnica fiable y segura, sin complicaciones importantes. Nuestro estudio ha mostrado un 0.6% de complicaciones leves (hematomas y dolor local).

7. El estudio histológico de los ganglios ha permitido orientar el tratamiento del paciente, derivando 9 pacientes para tratamiento oncológico al demostrar metástasis de otras localizaciones (pulmón, ovario, melanoma, liposarcoma y colon) y en otros 3 pacientes se aportó orientación al diagnóstico de su enfermedad.
8. Los índices diagnósticos de la biopsia percutánea axilar han mejorado con la experiencia. La Sensibilidad obtenida en el periodo octubre 2006-diciembre 2007 ha sido de un 66.3%, y la correspondiente al periodo enero 2008-diciembre 2008, de un 72.7%.
9. Los tamaños de las metástasis axilares obtenidos en pacientes con biopsia percutánea axilar positiva, han sido todos macrometástasis. No hemos obtenido resultado positivo mediante biopsia percutánea en pacientes con micrometástasis. Los tamaños de las metástasis de los falsos negativos de la biopsia percutánea axilar han sido en un 25.5% micrometástasis, correspondiendo a tamaños entre 5-10 mm en un 27.6% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Pollan M, Ramis R, Aragones N, Perez-Gomez B, Gomez D, Lope V, et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer*. 2007;7:78.
- [2] Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Mar;35(3):126-33.
- [3] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7703-20.
- [4] Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg*. 1996 Mar;131(3):301-8.
- [5] Parker SH, Dennis MA, Kaske TI. Identification of the sentinel node in patients with breast cancer. *Radiologic clinics of North America*. 2000 Jul;38(4):809-23.
- [6] Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606-16.
- [7] Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, 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.
- [8] Britton PD, Provenzano E, Barter S, Gaskarth M, Goud A, Moyle P, et al. Ultrasound guided percutaneous axillary lymph node core biopsy: how often is the sentinel lymph node being biopsied? *Breast*. 2009 Feb;18(1):13-6.
- [9] Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer*. 2002 Sep 1;95(5):982-8.
- [10] Britton PD, Goud A, Godward S, Barter S, Freeman A, Gaskarth M, et al. Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *European radiology*. 2009 Mar;19(3):561-9.
- [11] Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging breast cancer. *Radiologic clinics of North America*. 2007 Jan;45(1):45-67.
- [12] Cabanes A, Pérez-gomez B, Aragones N. Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España. In: ISCIII CNdE, ed. 2008.
- [13] Prasad SN, Houserkova D. The role of various modalities in breast imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007 Dec;151(2):209-18.
- [14] Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995 Nov 15;87(22):1681-5.
- [15] Pollan M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Arguelles M, Martos C, Galceran J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Nov 18;101(22):1584-91.
- [16] Tchou JM, M. . Overview of clinical risk assessment. *Breast Cancer risk Assessment*. London: BC Decker Inc 2003:3-25.
- [17] Stefanek ME. Counseling women at high risk for breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1990 Jan;4(1):27-33; discussion 4, 7-8.
- [18] MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Aoki K, Cole P, et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1982 Jan 15;29(1):13-6.
- [19] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
- [20] Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *Jama*. 2000 Jan 26;283(4):485-91.
- [21] Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Feb 16;92(4):328-32.
- [22] de Waard F, Baanders-van Halewijn EA. A prospective study in general practice on breast-cancer risk in postmenopausal women. *Int J Cancer*. 1974 Aug 15;14(2):153-60.

- [23] London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of relative weight, height, and risk of breast cancer. *Jama*. 1989 Nov 24;262(20):2853-8.
- [24] Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *Jama*. 1988 Aug 5;260(5):652-6.
- [25] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *The New England journal of medicine*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.
- [26] Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989 Dec 20;81(24):1879-86.
- [27] Land CE, McGregor DH. Breast cancer incidence among atomic bomb survivors: implications for radiobiologic risk at low doses. *Journal of the National Cancer Institute*. 1979 Jan;62(1):17-21.
- [28] Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993 Jan 6;85(1):25-31.
- [29] Schell SR, Montague ED, Spanos WJ, Jr., Tapley ND, Fletcher GH, Oswald MJ. Bilateral breast cancer in patients with initial stage I and II disease. *Cancer*. 1982 Sep 15;50(6):1191-4.
- [30] Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery*. 1989 Nov;106(5):904-10.
- [31] Brisson J, Merletti F, Sadowsky NL, Twaddle JA, Morrison AS, Cole P. Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1982 Mar;115(3):428-37.
- [32] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct 7;266(5182):66-71.
- [33] Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995 Dec 21-28;378(6559):789-92.
- [34] Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1997 May 15;336(20):1409-15.
- [35] Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Jr., Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science (New York, NY)*. 1990 Nov 30;250(4985):1233-8.
- [36] Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1447-53.
- [37] Trau H, Schewach-Millet M, Fisher BK, Tsur H. Peutz-Jeghers syndrome and bilateral breast carcinoma. *Cancer*. 1982 Aug 15;50(4):788-92.
- [38] Athma P, Rappaport R, Swift M. Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1996 Dec;92(2):130-4.
- [39] Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Gatei M, Kelly H, Marsh A, Chen X, et al. Dominant negative ATM mutations in breast cancer families. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002 Feb 6;94(3):205-15.
- [40] Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *Journal of medical genetics*. 1999 Nov;36(11):801-18.
- [41] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Mar 6;348(10):919-32.
- [42] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978 Aug;42(2):737-69.
- [43] Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW, Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol*. 1978 Sep;2(3):225-51.
- [44] Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1985 Jun 1;55(11):2698-708.
- [45] Rosen PP, Braun DW, Jr., Kinne DE. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer*. 1980 Aug 15;46(4 Suppl):919-25.

- [46] Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *The American journal of surgical pathology*. 1998 Dec;22(12):1521-7.
- [47] Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg*. 1999 Apr;229(4):528-35.
- [48] Brogi E, Oyama T, Koerner FC. Atypical cystic lobules in patients with lobular neoplasia. *International journal of surgical pathology*. 2001 Jul;9(3):201-6.
- [49] Goldschmidt R. Histopathology of malignant breast disease. *Atlas of clinical oncology breast cancer*. BC Decker Inc ed. London: 2000:89-98.
- [50] Gump FE, Kinne D, Schwartz GF. Current treatment for lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 1998 Jan-Feb;5(1):33-6.
- [51] Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R, et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg*. 2005 Oct;201(4):586-97.
- [52] Brenin D. Unusual breast pathology. *Atlas of clinical oncology Breast Cancer*. BC Decker Inc ed. London 2000:99-112.
- [53] Rosen P. In: Rosen's breast pathology. Lippincott-Raven Publishers ed. Philadelphia 1997.
- [54] Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol*. 1994 Aug;25(8):802-9.
- [55] Tavassoli FA. Classification of metaplastic carcinomas of the breast. *Pathol Annu*. 1992;27 Pt 2:89-119.
- [56] Bauer TW, Rostock RA, Eggleston JC, Baral E. Spindle cell carcinoma of the breast: four cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 1984 Feb;15(2):147-52.
- [57] Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS, Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer*. 1980 Dec 1;46(11):2463-71.
- [58] d'Amore ES, Terrier-Lacombe MJ, Travagli JP, Friedman S, Contesso G. Invasive apocrine carcinoma of the breast: a long term follow-up study of 34 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 1988 Sep;12(1):37-44.
- [59] Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol*. 1990 Oct;94(4):371-7.
- [60] Ro JY, Silva EG, Gallager HS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1987 Dec;18(12):1276-81.
- [61] McDivitt RW, Stewart FW. Breast carcinoma in children. *Jama*. 1966 Jan 31;195(5):388-90.
- [62] Tavassoli FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. *Cancer*. 1980 May 1;45(9):2404-13.
- [63] Woodard BH, Eisenbarth G, Wallace NR, Mossler JA, McCarty KS, Jr. Adrenocorticotropin production by a mammary carcinoma. *Cancer*. 1981 Apr 1;47(7):1823-7.
- [64] Oberman HA. Cystosarcoma Phyllodes; a Clinicopathologic Study of Hypercellular Periductal Stromal Neoplasms of Breast. *Cancer*. 1965 Jun;18:697-710.
- [65] Hines JR, Murad TM, Beal JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phylloides. *American journal of surgery*. 1987 Mar;153(3):276-80.
- [66] Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod Pathol*. 1992 May;5(3):232-9.
- [67] Gutman H, Pollock RE, Ross MI, Benjamin RS, Johnston DA, Janjan NA, et al. Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. The M. D. Anderson experience. *Surgery*. 1994 Sep;116(3):505-9.
- [68] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181-7.
- [69] Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992 Jun;20(6):479-89.
- [70] Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jun;27(6):832-5.

- [71] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10.
- [72] Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol*. 1995 Aug;26(8):873-9.
- [73] 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.
- [74] Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *American journal of clinical pathology*. 2005 Jan;123(1):21-7.
- [75] Parker RL, Huntsman DG, Lesack DW, Cupples JB, Grant DR, Akbari M, et al. Assessment of interlaboratory variation in the immunohistochemical determination of estrogen receptor status using a breast cancer tissue microarray. *American journal of clinical pathology*. 2002 May;117(5):723-8.
- [76] Merkelbach-Bruse S, Wardelmann E, Behrens P, Losen I, Buettner R, Friedrichs N. Current diagnostic methods of HER-2/neu detection in breast cancer with special regard to real-time PCR. *The American journal of surgical pathology*. 2003 Dec;27(12):1565-70.
- [77] Miles DW. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: herceptin in the clinical setting. *Breast Cancer Res*. 2001;3(6):380-4.
- [78] Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *Jama*. 1996 Jul 3;276(1):33-8.
- [79] Burhenne HJ, Burhenne LW, Goldberg F, Hislop TG, Worth AJ, Rebbeck PM, et al. Interval breast cancers in the Screening Mammography Program of British Columbia: analysis and classification. *Ajr*. 1994 May;162(5):1067-71; discussion 72-5.
- [80] Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology*. 1998 Nov;209(2):511-8.
- [81] ACR. BI-RADS: Breast Imaging and Reporting Data System. American College of Radiology 2003.
- [82] Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiologic clinics of North America*. 2002 May;40(3):409-30, v.
- [83] Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE. Digital mammography. *Radiologic clinics of North America*. 2004 Sep;42(5):871-84, vi.
- [84] Nawano S, Murakami K, Moriyama N, Kobatake H, Takeo H, Shimura K. Computer-aided diagnosis in full digital mammography. *Invest Radiol*. 1999 Apr;34(4):310-6.
- [85] Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiologic clinics of North America*. 2002 May;40(3):483-500, vi.
- [86] Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleiser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(13):1905-17.
- [87] Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995 Jul;196(1):123-34.
- [88] Mendelson EB. Problem-solving ultrasound. *Radiologic clinics of North America*. 2004 Sep;42(5):909-18, vii.
- [89] Yamamoto A, Fukushima H, Okamura R, Nakamura Y, Morimoto T, Urata Y, et al. Dynamic helical CT mammography of breast cancer. *Radiat Med*. 2006 Jan;24(1):35-40.
- [90] Ternier F, Houvenaeghel G, Lecrivain F, Brigand BL, Margain D, Brunelle S, et al. Computed tomography in suspected local breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Dec;100(3):247-54.
- [91] Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):830-49.

- [92] Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiologic clinics of North America*. 2002 May;40(3):443-66.
- [93] Hollingsworth AB, Stough RG, O'Dell CA, Brekke CE. Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging. *American journal of surgery*. 2008 Sep;196(3):389-97.
- [94] Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *Ajr*. 2000 Dec;175(6):1577-84.
- [95] Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *European radiology*. 2004 Oct;14(10):1725-31.
- [96] Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*. 1999 Dec;213(3):881-8.
- [97] Conrad C, Corfitsen MT, Gyldholm N, Christiansen FL. Pre-operative MR-mammography in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Apr;25(2):142-5.
- [98] Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *Ajr*. 2002 Dec;179(6):1493-501.
- [99] Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):468-73.
- [100] Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology*. 1999 Aug;212(2):543-9.
- [101] Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology*. 1997 Nov;205(2):437-40.
- [102] Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiologic clinics of North America*. 2000 Jul;38(4):899-913.
- [103] Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):647-59.
- [104] Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology*. 2000 Jan;214(1):59-66.
- [105] Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 1;19(15):3524-31.
- [106] Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005 May 21-27;365(9473):1769-78.
- [107] Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 29;351(5):427-37.
- [108] Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.
- [109] Wasser K, Klein SK, Fink C, Junkermann H, Sinn HP, Zuna I, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. *European radiology*. 2003 Jan;13(1):80-7.
- [110] Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology*. 2003 Jul;228(1):63-9.
- [111] Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kuhn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *European radiology*. 2002 Jul;12(7):1711-9.
- [112] Michel SC, Keller TM, Frohlich JM, Fink D, Caduff R, Seifert B, et al. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. *Radiology*. 2002 Nov;225(2):527-36.

- [113] Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, Pollema MG, Le CT, Kelcz F, et al. Adding in vivo quantitative ¹H MR spectroscopy to improve diagnostic accuracy of breast MR imaging: preliminary results of observer performance study at 4.0 T. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):465-75.
- [114] Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH, Lin J, Emory T, Nelson M, et al. In vivo quantification of choline compounds in the breast with ¹H MR spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2003 Dec;50(6):1134-43.
- [115] Yeung DK, Yang WT, Tse GM. Breast cancer: in vivo proton MR spectroscopy in the characterization of histopathologic subtypes and preliminary observations in axillary node metastases. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):190-7.
- [116] Glaholm J, Leach MO, Collins DJ, Mansi J, Sharp JC, Madden A, et al. In-vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy for monitoring treatment response in breast cancer. *Lancet*. 1989 Jun 10;1(8650):1326-7.
- [117] Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Jun;15(6):693-704.
- [118] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534-46.
- [119] Barcelo J, Vilanova JC, Albanell J, Ferrer J, Castaner F, Viejo N, et al. [Breast MRI: the usefulness of diffusion-weighted sequences for differentiating between benign and malignant lesions.]. *Radiologia*. 2009 Sep-Oct;51(5):469-76.
- [120] Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Aug;16(2):172-8.
- [121] Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Oda Y, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci*. 2008;7(1):23-9.
- [122] Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi R, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci*. 2004 Jul 15;3(2):79-85.
- [123] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *Ajr*. 2007 Jun;188(6):1622-35.
- [124] Lim HS, Yoon W, Chung TW, Kim JK, Park JG, Kang HK, et al. FDG PET/CT for the detection and evaluation of breast diseases: usefulness and limitations. *Radiographics*. 2007 Oct;27 Suppl 1:S197-213.
- [125] Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics*. 2007 Oct;27 Suppl 1:S215-29.
- [126] Kubota K, Matsuzawa T, Amemiya A, Kondo M, Fujiwara T, Watanuki S, et al. Imaging of breast cancer with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 1989 Nov-Dec;13(6):1097-8.
- [127] Stadnik TW, Everaert H, Makkat S, Sacre R, Lamote J, Bourgain C. Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: comparison of USPIO-enhanced MR imaging and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDC) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging--initial findings. *European radiology*. 2006 Oct;16(10):2153-60.
- [128] Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer*. 2003 Jan;39(2):170-4.
- [129] Popli MB, Sahoo M, Mehrotra N, Choudhury M, Kumar A, Pathania OP, et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol*. 2006 Apr;50(2):122-6.
- [130] 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 10;88(5):702-6.
- [131] Smith DN, Rosenfield Darling ML, Meyer JE, Denison CM, Rose DI, Lester S, et al. The utility of ultrasonographically guided large-core needle biopsy: results from 500 consecutive breast biopsies. *J Ultrasound Med*. 2001 Jan;20(1):43-9.
- [132] Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound*. 2005 Feb;33(2):47-52.

- [133] Liberman L, Drotman M, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Zakowski MF, et al. Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. *Cancer*. 2000 Dec 15;89(12):2538-46.
- [134] Memarsadeghi M, Pfarl G, Riedl C, Wagner T, Rudas M, Helbich TH. [Value of 14-gauge ultrasound-guided large-core needle biopsy of breast lesions: own results in comparison with the literature]. *Rofo*. 2003 Mar;175(3):374-80.
- [135] Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR, Abramson AF, Morris EA, LaTrenta LR, et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):151-7.
- [136] Liberman L, Goodstine SL, Dershaw DD, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, et al. One operation after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer: frequency and associated factors. *Ajr*. 2002 Mar;178(3):673-9.
- [137] Houssami N, Cuzick J, Dixon JM. The prevention, detection, and management of breast cancer. *Med J Aust*. 2006 Mar 6;184(5):230-4.
- [138] Tartter PI, Bleiweiss IJ, Levchenko S. Factors associated with clear biopsy margins and clear reexcision margins in breast cancer specimens from candidates for breast conservation. *J Am Coll Surg*. 1997 Sep;185(3):268-73.
- [139] Luu HH, Otis CN, Reed WP, Jr., Garb JL, Frank JL. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *American journal of surgery*. 1999 Nov;178(5):362-6.
- [140] Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1982 Jul-Aug;32(4):194-225.
- [141] Mayoral J. Prevención primaria del cáncer. situación en Andalucía. In: *cancerologia sad*, ed. *Libro Blanco de la Oncología en Andalucía*: Amoretti, SL 2006.
- [142] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1999 Jan 14;340(2):77-84.
- [143] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998 Sep 16;90(18):1371-88.
- [144] Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1055-62.
- [145] Khoo A, Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, et al. A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Apr;101(4):964-8; discussion 9-70.
- [146] McKinnon WC, Baty BJ, Bennett RL, Magee M, Neufeld-Kaiser WA, Peters KF, et al. Predisposition genetic testing for late-onset disorders in adults. A position paper of the National Society of Genetic Counselors. *Jama*. 1997 Oct 15;278(15):1217-20.
- [147] McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 1;19(19):3938-43.
- [148] Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Nov 7;93(21):1633-7.
- [149] Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine*. 2001 Jul 19;345(3):159-64.
- [150] Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2002 Nov;38 Suppl 6:S15-7.
- [151] Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine*. 2002 May 23;346(21):1609-15.
- [152] Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989 Jan 21;1(8630):117-20.
- [153] Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991 Jul 17;83(14):1013-7.

- [154] Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995 May 3;87(9):645-51.
- [155] Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet*. 2000 Dec 2;356(9245):1876-81.
- [156] Alvarez M, Acebal M, R F, Escalera C. Prevención secundaria del cáncer de mama en Andalucía: Programas de detección precoz. In: *oncología sad, ed. Libro Blanco de la Oncología en Andalucía*: Amoretti, SL 2006.
- [157] Lee CH. Screening mammography: proven benefit, continued controversy. *Radiologic clinics of North America*. 2002 May;40(3):395-407.
- [158] Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiologic clinics of North America*. 2004 Sep;42(5):793-806, v.
- [159] Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*. 1982 Aug;69(2):349-55.
- [160] Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*. 1993 Apr 17;341(8851):973-8.
- [161] Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet*. 1990 Feb 3;335(8684):241-6.
- [162] Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Cmaj*. 1992 Nov 15;147(10):1477-88.
- [163] Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Cmaj*. 1992 Nov 15;147(10):1459-76.
- [164] Fleming I, Cooper J, Henson D. *AJCC cancer staging manual*. 5th edition ed: Philadelphia: Lippencott-Raven 1997.
- [165] Greene F, Compton C, Fritz A, Shan J, Winchester D. *AJCC Cancer Staging Atlas*. Chicago, IL: Springer 2006.
- [166] Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *The Surgical clinics of North America*. 2003 Aug;83(4):803-19.
- [167] Regueira FM, Rodriguez-Spiteri N, Garcia Manero M, Zornoza G. [New developments in the surgical treatment of breast cancer]. *Rev Med Univ Navarra*. 2008 Jan-Mar;52(1):51-5.
- [168] Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *Jama*. 1999 Oct 6;282(13):1270-80.
- [169] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):165-75.
- [170] Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology*. 1995 Jul;196(1):115-22.
- [171] Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology*. 2003 Mar;226(3):773-8.
- [172] Topal U, Punar S, Tasdelen I, Adim SB. Role of ultrasound-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Eur J Radiol*. 2005 Dec;56(3):382-5.
- [173] Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *American journal of surgery*. 2002 Oct;184(4):307-9.

- [174] Bruneton JN, Caramella E, Hery M, Aubanel D, Manzano JJ, Picard JL. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. *Radiology*. 1986 Feb;158(2):325-6.
- [175] Mustonen P, Farin P, Kosunen O. Ultrasonographic detection of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. *Ann Chir Gynaecol*. 1990;79(1):15-8.
- [176] Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1996 Mar;15(3):241-6.
- [177] Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS, 3rd. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg*. 2005 Jan;200(1):10-4.
- [178] Adler DD, Rebner M, Pennes DR. Accessory breast tissue in the axilla: mammographic appearance. *Radiology*. 1987 Jun;163(3):709-11.
- [179] Kalisher L, Dembner A. Mammographic features of hidradenitis suppurativa axillaris. *Can Assoc Radiol J*. 1990 Jun;41(3):160-1.
- [180] Walsh R, Kornguth PJ, Soo MS, Bentley R, DeLong DM. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *Ajr*. 1997 Jan;168(1):33-8.
- [181] Uematsu T, Sano M, Homma K. In vitro high-resolution helical CT of small axillary lymph nodes in patients with breast cancer: correlation of CT and histology. *Ajr*. 2001 Apr;176(4):1069-74.
- [182] Nassar A, Cohen C, Cotsonis G, Carlson G. Significance of intramammary lymph nodes in the staging of breast cancer: correlation with tumor characteristics and outcome. *Breast J*. 2008 Mar-Apr;14(2):147-52.
- [183] Edeiken-Monroe BS, Monroe DP, Monroe BJ, Arnljot K, Giacomazza M, Sneige N, et al. Metastases to intramammary lymph nodes in patients with breast cancer: sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2008 Jun;36(5):279-85.
- [184] 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.
- [185] Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distante V, Branconi F, et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *American journal of surgery*. 2007 Jan;193(1):16-20.
- [186] Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *Ajr*. 2008 Sep;191(3):646-52.
- [187] 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.
- [188] Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer--correlation with primary tumor size. *Radiology*. 2008 Jan;246(1):81-9.
- [189] 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.
- [190] van Rijk MC, Teertstra HJ, Peterse JL, Nieweg OE, Olmos RA, Hoefnagel CA, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2006 Nov;13(11):1511-6.
- [191] Jain A, Haisfield-Wolfe ME, Lange J, Ahuja N, Khouri N, Tsangaris T, et al. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008 Feb;15(2):462-71.
- [192] Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, et al. 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.
- [193] Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, 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 Jan;250(1):41-9.
- [194] Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson AR, Burrell HC, James JJ, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2003 Oct 6;89(7):1310-3.

- [195] Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Ajr*. 1997 Aug;169(2):417-24.
- [196] Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *European radiology*. 2000;10(9):1464-71.
- [197] Stets C, Brandt S, Wallis F, Buchmann J, Gilbert FJ, Heywang-Kobrunner SH. Axillary lymph node metastases: a statistical analysis of various parameters in MRI with USPIO. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Jul;16(1):60-8.
- [198] Sharma U, Mehta A, Seenu V, Jagannathan NR. Biochemical characterization of metastatic lymph nodes of breast cancer patients by in vitro ¹H magnetic resonance spectroscopy: a pilot study. *Magnetic resonance imaging*. 2004 Jun;22(5):697-706.
- [199] Seenu V, Pavan Kumar MN, Sharma U, Gupta SD, Mehta SN, Jagannathan NR. Potential of magnetic resonance spectroscopy to detect metastasis in axillary lymph nodes in breast cancer. *Magnetic resonance imaging*. 2005 Dec;23(10):1005-10.
- [200] Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, Eary JF, Schubert EK, Dunnwald LK, et al. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. *Radiographics*. 2002 Jan-Feb;22(1):5-17.
- [201] Rosen EL, Turkington TG, Soo MS, Baker JA, Coleman RE. Detection of primary breast carcinoma with a dedicated, large-field-of-view FDG PET mammography device: initial experience. *Radiology*. 2005 Feb;234(2):527-34.
- [202] Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB, Gralow JR, Ellis GK, Dunnwald LK, et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol*. 2004 Aug;27(4):407-10.
- [203] Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. ¹⁸F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Feb;30(1):15-9.
- [204] Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1995 Nov 30;333(22):1456-61.
- [205] 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.
- [206] van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 15;19(22):4224-37.
- [207] Morrow M. Role of axillary dissection in breast cancer management. *Annals of surgical oncology*. 1996 May;3(3):233-4.
- [208] Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *The New England journal of medicine*. 1985 Mar 14;312(11):674-81.
- [209] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *The New England journal of medicine*. 2002 Aug 22;347(8):567-75.
- [210] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66.
- [211] Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Management of the regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *World J Surg*. 1992 Mar-Apr;16(2):214-21.
- [212] Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997 Sep;226(3):271-6; discussion 6-8.
- [213] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 8-401.

- [214] Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2000 Feb 1;88(3):608-14.
- [215] Pinero A, Gimenez J, Merck B, Vazquez C. [Consensus meeting on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Spanish society of mastology and breast disease]. *Cir Esp*. 2007 Sep;82(3):146-9.
- [216] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Aug 7;349(6):546-53.
- [217] Diaz-Faes J, Fuster C. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela. *Revista de Oncología*. 2002;4:154-6.
- [218] Querci Della Rovere G, Benson JR. A critique of the sentinel node concept. *Breast*. 2006 Dec;15(6):693-7.
- [219] Hu E, Alderman AK. Breast reconstruction. *The Surgical clinics of North America*. 2007 Apr;87(2):453-67, x.
- [220] Russin M, Goldstein L. Chemotherapy in Breast Cancer. In: Torosian MH, ed. *Breast Cancer a guide to Detection and Multidisciplinary therapy*. Philadelphia.
- [221] Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 Sep 19;352(9132):930-42.
- [222] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352:930-42.
- [223] Waljee JF, Newman LA. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. *The Surgical clinics of North America*. 2007 Apr;87(2):399-415, ix.
- [224] Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):460-9.
- [225] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3357-65.
- [226] Early Breast Cancer Trialist's collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451.
- [227] Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Mar 21;93(6):456-62.
- [228] Aapro MS, Forbes JF. Three years' follow-up from the ATAC trial is sufficient to change clinical practice: a debate. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;80 Suppl 1:S3-11; discussion S3-8.
- [229] Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2.
- [230] Johnston S. Molecular insights into endocrine resistance: implications for future therapies. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;82(1).
- [231] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- [232] Early Breast Cancer trialists Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1757-70.
- [233] Fowle B, Freedman G. Radiation Therapy. In: Torosian MH, ed. *Breast Cancer- A guide to Detection and Multidisciplinary Therapy*. Philadelphia 2002.
- [234] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Sep 2;351(10):971-7.
- [235] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *The New England journal of medicine*. 1997 Oct 2;337(14):949-55.

- [236] Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1997 Oct 2;337(14):956-62.
- [237] Lievens Y, Van den Bogaert W. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node irradiation: the thin line between advantages and side effects. *Radiother Oncol*. 2002 Nov;65(2):75-7.
- [238] Kovner F, Spigel S, Rider I, Otremsky I, Ron I, Shohat E, et al. Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment. *Journal of neuro-oncology*. 1999 Mar;42(1):85-92.
- [239] Wazer D, Arthur D, Vicini F. *Accelerated Partial Breast Irradiation*. New York: Springer 2006.
- [240] Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, Daniel BL, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. *Arch Surg*. 1999 Oct;134(10):1064-8.
- [241] Izzo F, Thomas R, Delrio P, Rinaldo M, Vallone P, DeChiara A, et al. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer*. 2001 Oct 15;92(8):2036-44.
- [242] Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Mirza AN, Kuerer HM, Edeiken BS, et al. Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology*. 2004 Apr;231(1):215-24.
- [243] Earashi M, Noguchi M, Motoyoshi A, Fujii H. Radiofrequency ablation therapy for small breast cancer followed by immediate surgical resection or delayed mammotome excision. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2007;14(1):39-47.
- [244] Noguchi M, Earashi M, Fujii H, Yokoyama K, Harada K, Tsuneyama K. Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *Journal of surgical oncology*. 2006 Feb 1;93(2):120-8.
- [245] Manenti G, Bolacchi F, Perretta T, Cossu E, Pistolese CA, Buonomo OC, et al. Small breast cancers: in vivo percutaneous US-guided radiofrequency ablation with dedicated cool-tip radiofrequency system. *Radiology*. 2009 May;251(2):339-46.
- [246] Singletary SE. Radiofrequency ablation of breast cancer. *The American surgeon*. 2003 Jan;69(1):37-40.
- [247] Burak WE, Jr., Agnese DM, Povoski SP, Yanssens TL, Bloom KJ, Wakely PE, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1369-76.
- [248] Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG, Donald JC, Parker C, Fraser S, et al. Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *American journal of surgery*. 2003 May;185(5):429-35.
- [249] Kaiser WA, Pfeiderer SO, Baltzer PA. MRI-guided interventions of the breast. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Feb;27(2):347-55.
- [250] Pfeiderer SO, Freesmeyer MG, Marx C, Kuhne-Heid R, Schneider A, Kaiser WA. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *European radiology*. 2002 Dec;12(12):3009-14.
- [251] Gianfelice D, Khat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused US ablation of breast cancer: histopathologic assessment of effectiveness-- initial experience. *Radiology*. 2003 Jun;227(3):849-55.
- [252] Gardner RA, Vargas HI, Block JB, Vogel CL, Fenn AJ, Kuehl GV, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2002 May;9(4):326-32.
- [253] Vargas HI, Dooley WC, Gardner RA, Gonzalez KD, Venegas R, Heywang-Kobrunner SH, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for ablation of early-stage breast cancer: results of thermal dose escalation. *Annals of surgical oncology*. 2004 Feb;11(2):139-46.
- [254] Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):51-7.
- [255] Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006 Feb 18;367(9510):595-604.
- [256] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):678-87.

- [257] Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997 Nov-Dec;17(6D):4293-7.
- [258] Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer.* 1995 Nov;31A(12):1960-4.
- [259] Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist.* 2005 Aug;10(7):471-9.
- [260] Phillips KA, Milne RL, Friedlander ML, Jenkins MA, McCredie MR, Giles GG, et al. Prognosis of premenopausal breast cancer and childbirth prior to diagnosis. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 15;22(4):699-705.
- [261] Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg.* 2003 Jan;138(1):91-8; discussion 9.
- [262] Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005 Apr;31(3):232-6.
- [263] Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute.* 1972 Mar;48(3):605-13.
- [264] Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *Jama.* 1995 Feb 15;273(7):577-85.
- [265] Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology.* 2000 Apr;215(1):267-79.
- [266] ACR Practice guidelines for the Performance of Contrast-enhanced Magnetic Resonance (MRI) of the Breast 2008.
- [267] Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology.* 2001 Jul;220(1):13-30.
- [268] Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *Cmaj.* 2004 Mar 16;170(6):983-94.
- [269] de Freitas R, Jr., Costa MV, Schneider SV, 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.
- [270] Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, Fornage BD, Harker L, Ross MI, et al. Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. *Annals of surgical oncology.* 2003 Nov;10(9):1025-30.
- [271] Nori J, Bazzocchi M, Boeri C, Vanzi E, Nori Bufalini F, Mangialavori G, et al. Role of axillary lymph node ultrasound and large core biopsy in the preoperative assessment of patients selected for sentinel node biopsy. *Radiol Med.* 2005 Apr;109(4):330-44.
- [272] van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgical oncology.* 2006 Jan;13(1):31-5.
- [273] Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M. Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. *Annals of surgical oncology.* 2009 May;16(5):1170-5.
- [274] Hogan BV, Peter MB, Shenoy H, Horgan K, Shaaban A. Intramammary lymph node metastasis predicts poorer survival in breast cancer patients. *Surg Oncol.* 2009 Jan 24.
- [275] Altomare V, Guerriero G, Carino R, Battista C, Primavera A, Altomare A, et al. Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and a review of the literature. *Surg Today.* 2007;37(9):735-9.
- [276] Nathanson SD, Burke M, Slater R, Kapke A. Preoperative identification of the sentinel lymph node in breast cancer. *Annals of surgical oncology.* 2007 Nov;14(11):3102-10.

ANEXOS

PUBLICACIONES:

Título: ***“Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: diagnostic accuracy and impact on management”***.

Autores: MJ García Ortega, M Álvarez, E Fuentes, P Rioja, A Benítez, M Martínez. Revista: EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY (2009), doi:10.1016/j.ejrad.2009.12.011

Título: ***“Estadificación axilar mediante ecografía. Manejo pretratamiento de la axila”***.

Autores: MJ García-Ortega, M Álvarez, E Fuentes, P. Contreras, M Martínez-Paredes. Revista: REVISTA DE SENOLOGÍA. 2009; 22 (5), pp185-192.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS:

Título: ***“Valoración de la ecografía y biopsia percutánea axilar pretratamiento en pacientes con sospecha de cáncer de mama”***.

XXX Congreso Nacional de la SERAM, Celebrado en La Coruña, del 28 al 31 Mayo 2010. *Certificado de Mérito*.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Radiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad



Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: Diagnostic accuracy and impact on management[☆]

Maria Jose Garcia-Ortega^{a,*}, Marina Alvarez Benito^{a,1}, Elena Fuentes Vahamonde^{b,2}, Pilar Rioja Torres^{c,3}, Ana Benitez Velasco^{d,4}, Maria Martínez Paredes^{e,5}

^a Breast Imaging Center, Radiology Department, Hospital Universitario Reina Sofia, Avda. Menendez Pidal s/n, 14004 Cordoba, Spain

^b Pathology Department, Hospital Universitario Reina Sofia, Avda. Menendez Pidal s/n, 14004 Cordoba, Spain

^c Clinical Management Unit, Department of General and Digestive Surgery, Hospital Universitario Reina Sofia, Avda. Menendez Pidal s/n, 14004 Cordoba, Spain

^d Nuclear Medicine Department, Hospital Universitario Reina Sofia, Avda. Menendez Pidal s/n, 14004 Cordoba, Spain

^e Radiology and Physical Medicine Area, University of Cordoba Medical School, Avda. Menendez Pidal s/n, 14004 Cordoba, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 October 2009

Received in revised form 1 December 2009

Accepted 2 December 2009

Keywords:

Axillary lymph node

Breast cancer

Ultrasound

Core-needle biopsy

ABSTRACT

Preoperative diagnosis of axillary metastases in breast cancer patients enables treatment planning. We aimed to evaluate the diagnostic accuracy of axillary ultrasonography and percutaneous biopsy, both alone and in combination, in detecting axillary metastases in patients with breast cancer and to assess the impact of these techniques on the patients' management.

Materials and methods: Retrospective study of consecutive patients with suspected breast cancer examined between October 2006 and December 2008. The diagnosis of a primary tumor was histologically confirmed in all patients. All patients underwent axillary ultrasonography and percutaneous core biopsy (14G) of suspicious lymph nodes. We evaluated the morphological characteristics of the lymph nodes by ultrasonography. We calculated the diagnostic accuracy of ultrasonography and of core biopsy, and assessed the impact of these techniques on patients' treatment.

Results: We evaluated 675 axillary regions and performed 291 core biopsies of axillary lymph nodes in 662 patients. In 650 patients, breast cancer was histologically confirmed and in 12 patients malignant tumors in other locations were confirmed. The sensitivity and specificity of axillary ultrasonography were 63.2% and 88.7%, respectively. The absence of a fatty hilum within the lymph node was the ultrasonographic finding with the highest positive predictive value for malignancy (93.1%). The sensitivity and specificity of axillary core biopsy were 69.1% and 100%, respectively. Sentinel lymph node biopsy was avoided in 33% of initial candidates and immediate breast reconstruction was undertaken in 35.1% of the patients with mastectomy and negative axillary core biopsy.

Conclusions: Ultrasonography and axillary core biopsy enable adequate pretreatment staging in patients with breast cancer and has a positive impact on their management.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Lymph node status in patients with breast cancer is important for staging, choosing the appropriate treatment, and establishing the patient's prognosis [1].

Mastectomy with axillary lymph node dissection for staging was the only local treatment for breast cancer for a long time. However, the therapeutic value of axillar dissection was dubious [2]. However, recent developments have had a significant impact on the approach to breast cancer treatment: breast cancer is no longer considered a local disease and is now considered a systemic disease from its onset. There is a new TNM staging system and the trend is toward individualized treatment based on the characteristics of each patient [3].

On the other hand, breast cancer screening has led to the detection of smaller tumors and to the development and implementation

[☆] Presented as Scientific Exhibit (digital poster) at ECR 2009, Vienna, Austria.

* Corresponding author at: Avda. Medina Azahara, 45.1°2, 14005 Cordoba, Spain.

Tel.: +34 670724222/957011483; fax: +34 957011485.

E-mail addresses: rserranogan@telefonica.net (M.J. Garcia-Ortega),

marinaalvarezbenito@telefonica.net (M.A. Benito),

elena.fuentes.sspa@juntadeandalucia.es (E.F. Vahamonde), prijat@yahoo.es

(P.R. Torres), abvelazco@yahoo.es (A.B. Velasco), mariaparedes@uco.es

(M.M. Paredes).

¹ Tel.: +34 957011483.

² Tel.: +34 957080267.

³ Tel.: +34 957011627.

⁴ Tel.: +34 957010246.

⁵ Tel.: +34 957218573.

of less aggressive techniques for the local treatment of breast cancer [4]. Thus, breast-conserving surgery has replaced mastectomy and sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become the method of choice for staging axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer [5].

Although SLNB has reduced the morbidity associated with axillary lymph node dissection, it involves risks, requires the coordination of different professionals, and uses operating rooms and other resources [6]. For this reason, it is important to select candidates for SLNB carefully, avoiding the procedure in patients with high preoperative suspicion or confirmation of metastatic lymph node involvement [7,8].

Some years ago, physical examination was the only way to determine lymph node status, but physical examination is wrought with false positives and false negatives [9]. Axillary ultrasonography has improved the preoperative characterization of axillary lymph nodes, enabling lymph nodes suspicious for malignancy to be identified and studied histologically [10]. Several studies about fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes have been published, but pathologists experienced in cytology are not available in all centers [7]. Core biopsy of axillary lymph nodes is a viable alternative to fine-needle aspiration cytology with few complications [7,8].

We aimed to evaluate the diagnostic accuracy of axillary ultrasonography and core biopsy, both alone and in combination, in the detection of axillary lymph node metastases, their roles in pretreatment staging, and their impact on the management of patients with breast cancer.

2. Materials and methods

2.1. Patients

We retrospectively studied all consecutive patients who presented at our hospital from October 2006 to December 2008 with suspected or histologically confirmed breast cancer. We excluded patients without definitive confirmation of axillary status through SLNB or axillary lymph node dissection.

2.2. Staging of patients

All patients were managed using our center's breast cancer pretreatment staging protocol, consisting of bilateral mammograms, bilateral breast and axillary ultrasonography, core biopsy of the breast tumor and of axillary lymph nodes when deemed necessary, bilateral dynamic breast magnetic resonance imaging (MRI), and re-evaluation and biopsy when additional lesions are detected at MRI.

2.3. Ultrasonographic study of the axilla

All patients underwent bilateral axillary ultrasonography, performed by one of the five radiologists in our breast imaging unit (with experience in breast imaging ranging from 4 to 15 years).

We performed axillary ultrasonography using a multifrequency linear probe (7.5–10 MHz) (Esaote, myLab 70), evaluating axillary levels I, II, and III, as well as the presence of intramammary lymph nodes. We evaluated the morphological characteristics of the axillary lymph nodes, classifying them as lymph nodes with normal appearance (thin peripheral cortex and fatty central hilum) or lymph nodes suspicious for malignancy (diffuse cortical thickening >3 mm, focal nodular thickening, multilobulated cortical thickening, or absence of fatty hilum).

In cases with lymph nodes suspicious for malignancy, we performed US-guided core biopsy. In cases with normal-appearing

lymph nodes, we considered US-guided core biopsy of the dominant lymph node (i.e., the largest or most caudal lymph node in the axilla).

2.4. Axillary biopsy technique

Axillary biopsy was performed by the same radiologist that carried out the axillary ultrasonographic examination, usually at the same time as ultrasonographic examination and biopsy of the primary breast tumor. All patients provided informed written consent. We obtained tissue samples measuring 11 mm or 22 mm with automatic 14G needles (Acecut Leleman, Hirayanagi-cho, Japan). Patients were placed in the supine position with their arm elevated at a slightly oblique angle and their axilla elevated with a pillow. Once the point of entry was located, the area was disinfected and local anesthetic was administered subcutaneously. Several (3–5) cores were obtained from cortex of the lymph node under real-time ultrasonographic guidance. The puncture zone was compressed and the presence of complications such as local pain, hematoma, or others was noted.

2.5. Management of patients

Our hospital's Multidisciplinary Breast Cancer Committee, which includes general surgeons, pathologists, nuclear medicine specialists, medical and radiotherapy oncologists, radiologists, plastic surgeons, and gynecologists, decided on the best treatment and management for each patient after considering the findings obtained from axillary ultrasonography and biopsy (classified as positive or negative for biopsy) together with the findings from the rest of the techniques used for the diagnostic workup.

If axillary core biopsy was positive, no SLNB was performed and patients underwent surgery with lymph node dissection or neoadjuvant chemotherapy, depending on the local and regional extension of the tumor. If axillary core biopsy was negative, we proposed SLNB or lymph node dissection together with tumorectomy or mastectomy or neoadjuvant chemotherapy, depending on the size of the tumor. Patients undergoing mastectomy in whom posterior radiotherapy was not foreseen were offered immediate breast reconstruction. Patients with axillary metastases from other locations underwent the appropriate treatment for their disease.

2.6. Statistical analysis

We created a database and recorded, among others, the following variables: ultrasonographic characteristics of the lymph nodes, findings at histological study of axillary lymph node core biopsies, definitive histologic diagnosis after SNLB and/or axillary dissection, staging, and treatment. Findings at axillary ultrasonography and core biopsy were correlated with the histologic stage of the lymph nodes at SLNB and/or lymph node dissection; 2×2 contingency tables were elaborated, and the resulting measures of diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and their respective 95% confidence intervals) were calculated for axillary ultrasonography and core biopsy as well as for both tests together (if either test was positive, it was considered positive) and cases in which both tests were negative considered negative). Patients without definitive histologic confirmation of axillary findings (SLNB and/or axillary dissection) were excluded from these analyses.

We evaluated the size of the axillary metastases in cases of false negatives and true positives at axillary biopsy. We calculated the predictive values of each of the morphological characteristics of the lymph nodes at ultrasonography (diffuse cortical thickening, focal thickening, multilobulated cortical thickening, focal thickening,

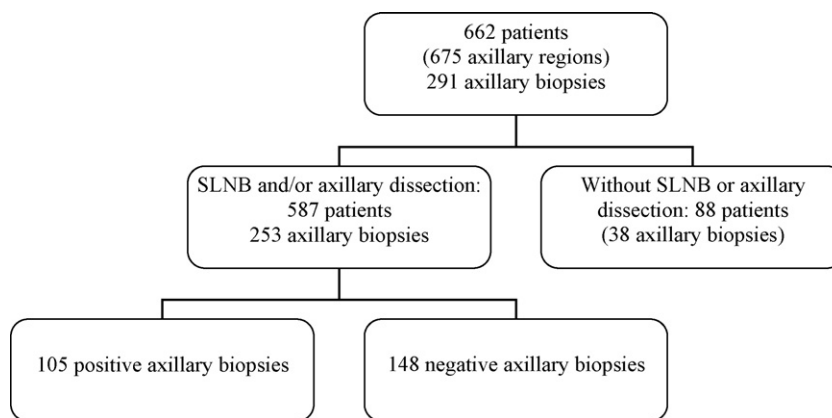


Fig. 1. Diagram showing the patients in the study.

ing, and absence of fatty hilum) and their respective 95% confidence intervals.

We calculated the percentage of SLNB that were avoided, by studying the patients that were initially SLNB candidates (single or multifocal invasive tumors <3 cm in diameter) who had positive axillary biopsies. We also calculated the percentage of patients with negative axillary core biopsy in whom immediate reconstruction was performed.

All statistical analyses were carried out using SPSS version 15.0.

3. Results

A total of 662 patients presented at our center with suspected breast cancer during the study period; 13 patients had bilateral breast cancer, so a total of 675 axillary regions were studied.

Patients' age ranged from 23 to 94 years, with a mean of 58.9 years; 8 patients were men and the remaining 654 were women.

A total of 291 axillary core biopsies were performed; 134 (46.1%) were positive for malignancy and 157 (53.9%) were negative. Positive core biopsies corresponded to metastases from breast cancer in 122 (91%) cases, and to metastases from other locations in 12 (4.1%) (4 metastases from lung cancer, 1 from hemangiopericytoma, 1 from liposarcoma, 1 from adenocarcinoma of the colon, 2 from B lymphomas, 1 from melanoma, 1 from chronic lymphoid leukemia, and 1 from ovarian carcinoma).

Neither axillary lymph node dissection nor SLNB was performed in 88 patients; these patients were excluded from the analyses of the diagnostic accuracy of axillary ultrasonography and core biopsy. We calculated the correlation between SLNB and/or axillary dissection in the remaining 587 patients. Fig. 1 is a diagram showing the patients in the study (Fig. 1).

Table 1 shows the characteristics of the tumors included in the study (n = 587).

Table 2 shows the findings at ultrasonography in the 587 patients with definitive histological confirmation (SLNB and/or lymph node dissection). Table 3 shows the different morphological characteristics of the axillary lymph nodes at ultrasonography and their respective positive predictive values (Fig. 2).

Table 4 shows the diagnostic results of axillary lymph node core biopsy in the 253 patients with histologic confirmation (SLNB/axillary lymph node dissection). The only complication was local hematoma after axillary core biopsy that ceased with local treatment, observed in two patients.

Table 5 shows the diagnostic accuracy of combined axillary ultrasonography and core biopsy in the 253 patients with histological study of lymph nodes after SLNB and/or axillary dissection. Table 6 shows the correlation between the findings at ultrasonography, core biopsy, and definitive histologic study. Table 7 shows

Table 1

Tumors included in the study with axillary histological confirmation, either by sentinel-node biopsy or by axillary dissection (n = 587). Axillary biopsies were performed in 253 of these tumors.

	Number (percentage)
Tumors studied	
Invasive ductal carcinoma	465 (79.2%)
Invasive lobular carcinoma	45 (7.6%)
Invasive carcinoma	3 (0.5%)
Microinvasive ductal carcinoma	10 (1.7%)
Ductal carcinoma in situ	56 (9.5%)
Complete pathologic response	8 (1.3%)
Total	587
Stage	
Stage 0	56 (9.5%)
Stage I	201 (34.2%)
Stage IIA	149 (25.3%)
Stage IIB	82 (13.9%)
Stage IIIA	52 (8.8%)
Stage IIIB	11 (1.8%)
Stage IIIC	24 (4%)
Complete pathologic response	8 (1.3%)
Unknown ^a	4 (0.6%)
Total	587
Degree of differentiation	
Well differentiated	150 (25.5%)
Moderately differentiated	190 (32.3%)
Poorly differentiated	174 (29.6%)
Not available	73 (12.4%)
Total	587

^a Primary tumor treated in another center—patient underwent axillary surgery at our center.

the histological size of the axillary metastases in patients who underwent axillary core biopsy. Of 28 patients (26.6%) with positive axillary core biopsy, only one metastatic lymph node was found at lymph node dissection (Fig. 3).

Fig. 4 is a diagram explaining the management of the patients (Fig. 4). Table 8 shows the correlation between tumor size and

Table 2

Results of axillary ultrasonography.

Axillary ultrasonography	SLNB/axillary dissection	
	Positive	Negative
Positive or suspicious (n = 186)	146	40
Negative or normal (n = 401)	85	316

Diagnostic accuracy: sensitivity 63.2% (95% Confidence interval (CI) = 56.8–69.2%), specificity 88.7% (95% CI = 85.1–91.6%), positive predictive value 78.5% (95% CI = 72.0–83.8%), negative predictive value 78.8% (95% CI = 74.5–82.5%), and diagnostic accuracy 78.7% (95% CI = 75.2–81.8%).

Table 3
 Morphological characteristics of the axillary lymph nodes at ultrasonography.

Axillary ultrasonography	SLNB/axillary dissection		Predictive value	95% Confidence interval
	Positive	Negative		
Diffuse cortical thickening	72	31	PPV = 69.9% (72/103)	60.5–78.2%
Focal or nodular cortical thickening	11	4	PPV = 73.3% (11/15)	47.5–90.9%
Multilobular Cortical thickening	9	1	PPV = 90% (9/10)	59.7–99.5%
Absence of central fatty hilum	54	4	PPV = 93.1% (54/58)	84.2–97.8%
Normal or negative lymph node	85	316	NPV = 78.8%(316/401)	74.6–82.6%

core biopsy; SNLB was avoided in 63 of 186 (33%) initial candidates (patients with tumors smaller than 3 cm). Immediate breast reconstruction was performed in 26 patients with mastectomy and negative axillary core biopsy.

4. Discussion

Appropriate pretreatment staging enables individualized management in breast cancer patients. SLNB has led to decreased

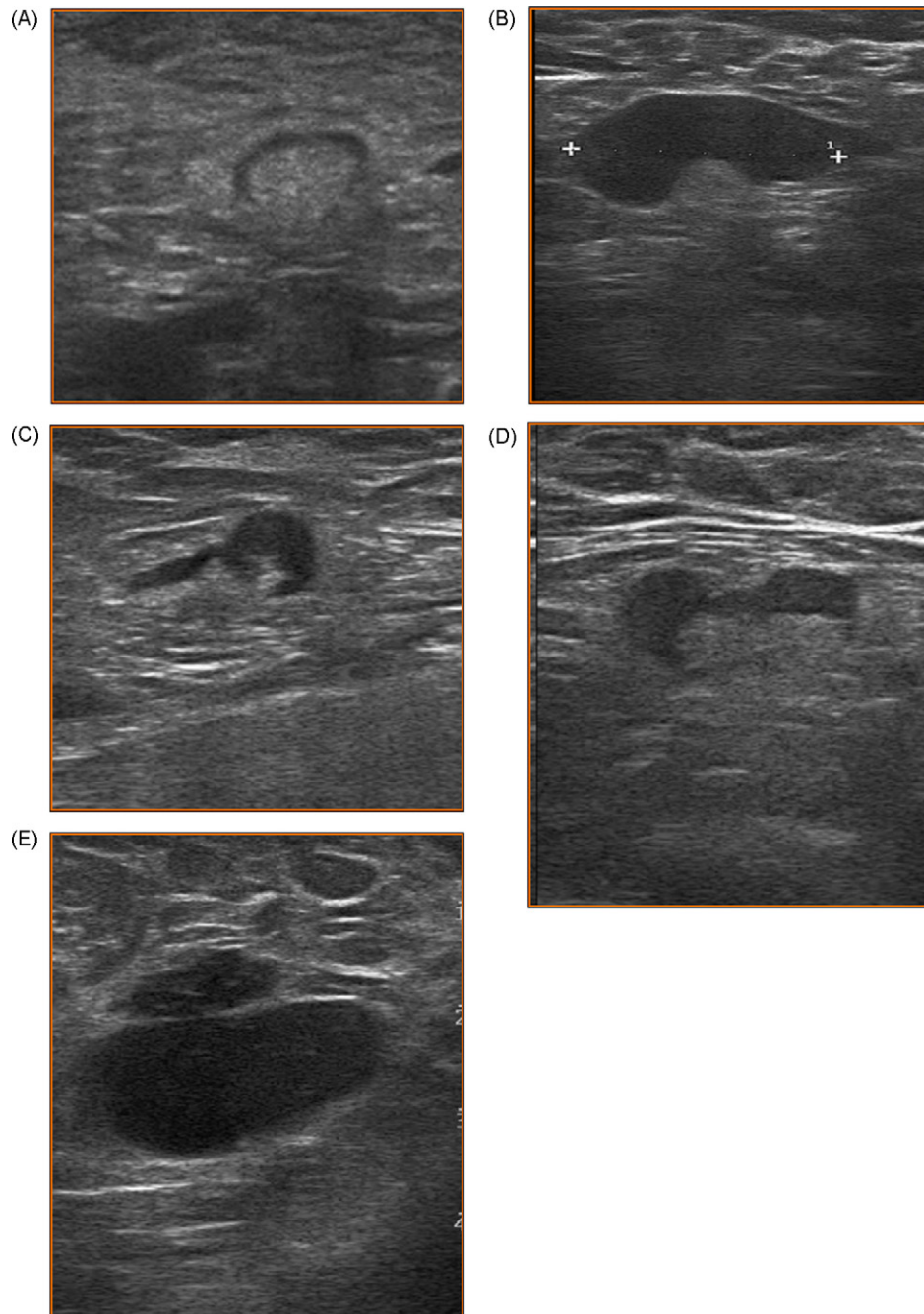


Fig. 2. Ultrasonographic characteristics of lymph nodes. (A) Normal appearance. (B) Diffuse cortical thickening. (C) Focal or nodular cortical thickening. (D) Multinodular cortical thickening. (E) Absence of a fatty hilum.

Table 4
 Diagnostic results of axillary lymph node core biopsy.

Axillary core biopsy	SLNB/axillary dissection	
	Positive	Negative
Positive (n = 105)	105 ^a	0
Negative (n = 148)	47	101

Diagnostic accuracy: sensitivity 69.1% (95% confidence interval (CI)=61.3–75.9%), specificity 100% (95% CI=96.3–100%), positive predictive value 100% (95% CI=96.5–100%), negative predictive value 68.2% (95% CI=60.4–75.2%), diagnostic accuracy 81.4% (95% CI=76.2–85.7%).

^a 11 patients showed a complete absence of malignancy at axillary dissection; we considered these findings indicative of complete pathological response to neoadjuvant chemotherapy rather than false positives.

Table 5
 Results of combined axillary ultrasonography and core biopsy.

Ultrasonography + core biopsy	SLNB/axillary dissection	
	Positive	Negative
Positive (n = 159)	128	31
Negative (n = 96)	24	72

Diagnostic accuracy: sensitivity 84.2% (95% confidence interval (CI)=77.6–89.2%), specificity 69.3% (95% CI=59.7–77.5%) positive predictive value 80.5% (95% CI=73.7–85.9%) negative predictive value 74.5% (95% CI=64.8–82.2%) diagnostic accuracy 78.3% (95% CI=72.8–82.9%).

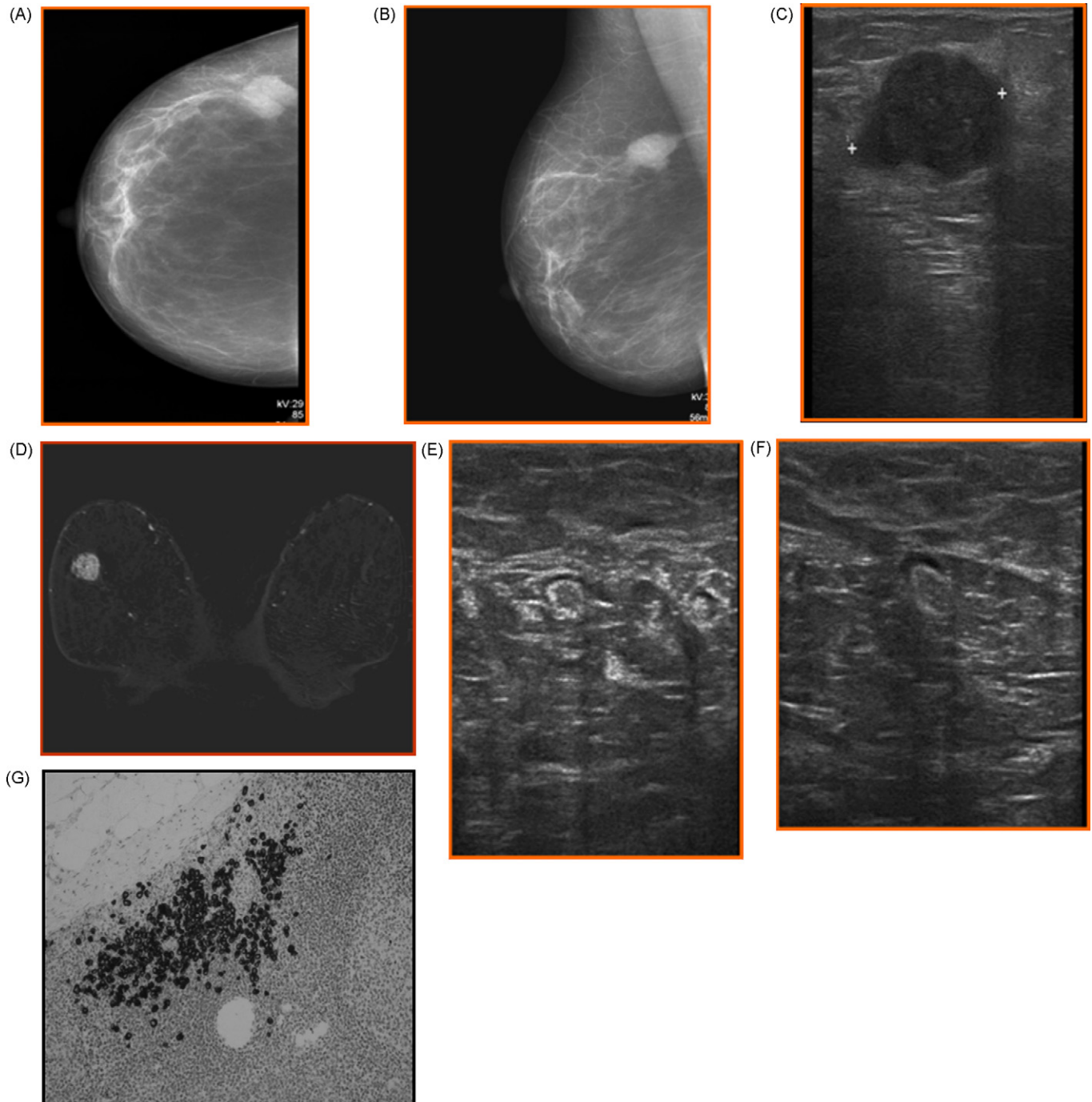


Fig. 3. Ultrasound in a 45-year-old woman with invasive ductal carcinoma shows large-cell metastases in an intramammary lymph node and in an axillary lymph node. She underwent neoadjuvant chemotherapy. Stage T2N1a (prechemotherapy) and T1aN0 (postchemotherapy).

Table 6
 Correlation of the results of each technique (ultrasonography and core biopsy) with the definitive histologic results.

Axillary ultrasonography	Axillary core biopsy	SLNB/axillary dissection
Positive or suspicious 152	Positive 98	Positive 98
	Negative 54	Positive 23 Negative 31
Negative or normal 101	Positive 7	Positive 7
	Negative 94	Positive 24 Negative 70

morbidity from axillary dissection. However, SLNB involves some risks and uses hospital resources, so it is important to accurately select the patients that would benefit from SLNB. The recent

literature describes several techniques for axillary lymph node evaluation, including ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and nuclear medicine techniques. In some cases, the imaging methods are combined with histological study of specimens from suspicious lymph nodes obtained by fine-needle aspiration cytology or core biopsy.

Until a few years ago, preoperative staging was based solely on palpation and physical examination; physical examination has low sensitivity (34–76%) [11] and cannot distinguish between metastatic and reactive lymph nodes. Ultrasonography is the most useful diagnostic technique for the evaluation of axillary lymph nodes. It is noninvasive, widely available, and economical. It causes little if any patient discomfort and provides access to all the lymph node chains. It can assess the morphological characteristics of both palpable and nonpalpable lymph nodes. The reported sensitivity

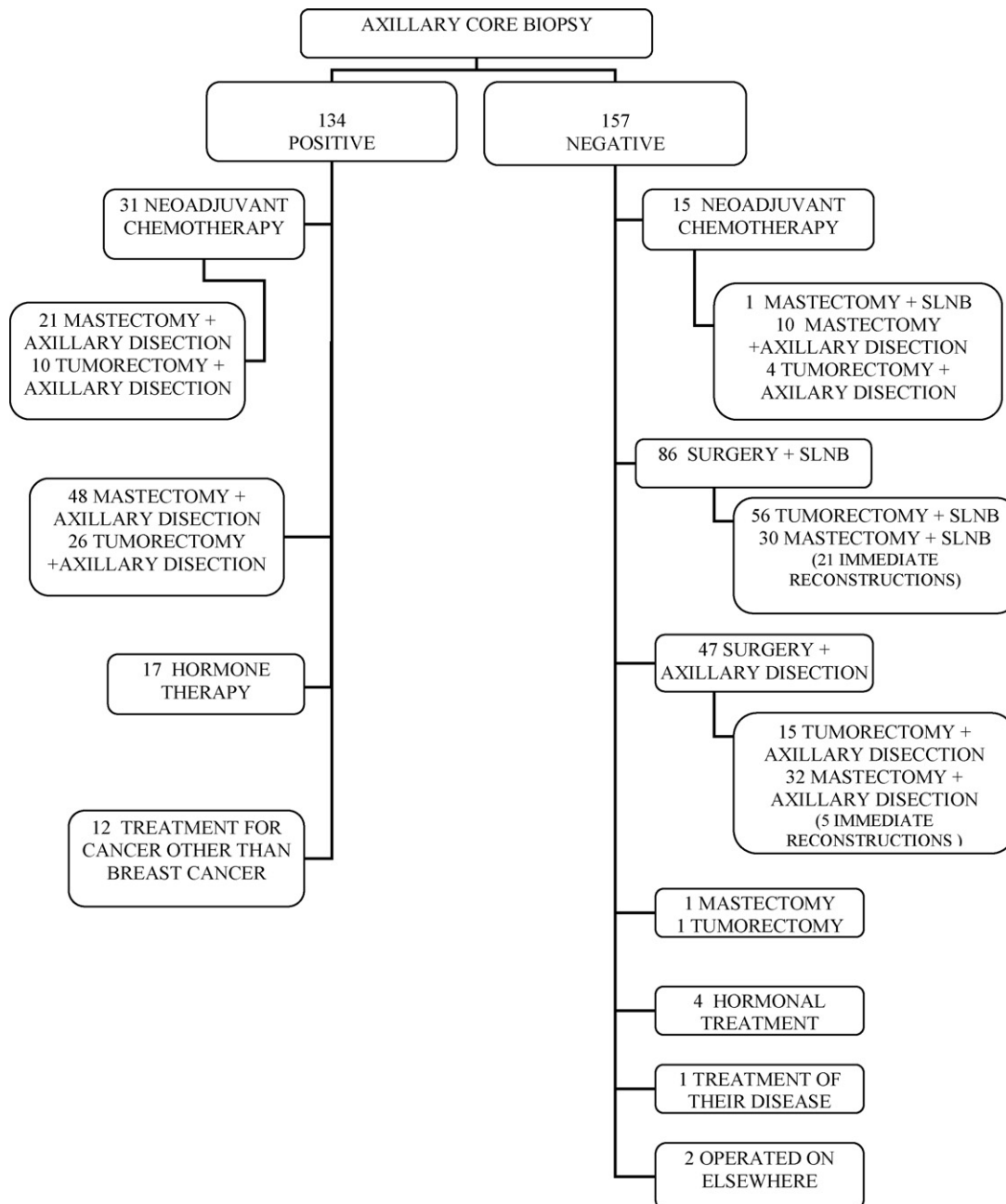


Fig. 4. Management of patients.

Table 7

Size of the axillary metastases in patients with core biopsy.

Axillary core biopsy	<2 mm	2 ≤ 5 mm	5 ≤ 10 mm	10 ≤ 20 mm	>20 mm	Unknown
True positive (105)	0	7 (6.6%)	18 (17.1%)	31 (29.5%)	19 (18%)	30 (28.5%)
False negative (47)	12 (25.5%)	14 (29.8%)	13 (27.6%)	6 (12.7%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)

and specificity of ultrasonography for detecting metastases in axillary lymph nodes range from 42% to 56% and from 70% to 90%, respectively [12]. In our series, the sensitivity of axillary ultrasonography was 63.2% and the specificity was 88.7%, similar to those reported by other authors.

Ultrasonography shows changes in the size and shape of lymph nodes that can reflect the presence of underlying metastases [10]. Some authors calculate the ratio between the longitudinal and transversal diameters of the lymph node [13]. Nevertheless, the size of benign and malignant lymph nodes can be similar. Others assess the presence of Doppler flow in the hilum [14]. However, most authors agree that the morphology and cortical thickness are the most valuable parameters for determining metastatic involvement, possibly because metastatic cells are initially deposited in the periphery of the lymph node, where they cause alterations in the morphology of the cortex [15].

Along these lines, both Bedi et al. and Duchesne et al. obtained better positive predictive values for nodular cortical thickening (29% and 53%, respectively) and for the absence of a fatty hilum (58% and 87%, respectively) than for other parameters [15,16]. Other authors have reported high positive predictive values for hypoechoic lymph node cortex (97%) [17], the absence of a fatty hilum (93%), and cortical thickening without Doppler flow in the hilum (81%) [14]. In our study, the absence of a central fatty hilum was the finding with the highest positive predictive value (93.1%), followed by multinodular cortical thickening (90%). However, the most common finding in lymph nodes metastases was diffuse cortical thickening.

Owing to the variety of findings reported for metastatic lymph node involvement and the overlap in some characteristics of metastatic and reactive lymph nodes, histological study is required for preoperative staging and clinical decision making. Authors using fine-needle aspiration cytology with the aim of improving the diagnostic performance of ultrasonography have reported sensitivity ranging from 36% to 93% and specificity ranging from 88% to 100% [10,13]. Although fine-needle aspiration cytology is relatively inexpensive and relatively noninvasive, this technique suffers from false positives and false negatives, requires an experienced cytologist, and fails to detect small metastatic deposits in axillary lymph nodes [18].

Another good alternative is axillary core biopsy; this procedure enables a more thorough histological study without the need for a pathologist to be present during the procedure. Moreover, unlike fine needle aspiration cytology, core biopsy makes it possible to determine whether hormone receptors are present and carry out immunohistochemical analyses. The reported sensitivity of axillary core biopsy ranges from 42% to 94% [14,19]. Both of these groups performed core biopsy on suspicious lymph nodes and both found a higher probability of metastatic axillary involvement with increasing tumor size, as we found in our series (Table 8).

We performed axillary lymph node core biopsy in 253 patients and obtained a sensitivity of 69.1% and a specificity of 100%, although we biopsied normal lymph nodes as well as those considered suspicious on the basis of their morphology. When we biopsied normal lymph nodes, we chose the dominant lymph node, in other words, the largest or the most caudal one. We found metastatic involvement in 6.9% of the normal-appearing dominant lymph nodes biopsied; to our knowledge, this finding has only been reported by Britton et al. who found metastatic involvement in 12%

of the lymph nodes with normal appearance at ultrasonography [20].

It is important to identify intramammary lymph nodes and study them histologically, because they tend to be the first step in the chain through which the tumor drains and are occasionally the only lymph nodes affected [21]. In our series, we biopsied 6 intramammary lymph nodes, all of which had normal appearance at ultrasonography; histological study of the biopsy cores were positive for malignancy in three cases.

With the aim of improving sensitivity, we evaluated the findings at axillary ultrasonography and core biopsy together; combined evaluation succeeded in increasing the sensitivity to 84.2%, although the specificity decreased to 69.3%. Altomare et al. demonstrated that combined evaluation of axillary ultrasonography and fine-needle aspiration cytology increased the sensitivity to 68% compared to 44% for ultrasonography alone [22].

Our analysis of the results of the combined evaluation of axillary ultrasonography and core biopsy (Table 6) shows that we had 47 (18.5%) false negative core biopsies with respect to surgical axillary biopsies (SLNB/axillary dissection); at ultrasonography, 48.9% of these patients had lymph nodes with characteristics suspicious for malignancy and 51.1% had normal-appearing lymph nodes. Thus, we should review the ultrasonographic appearance of the lymph node in cases with negative findings at axillary core biopsy and consider repeating the biopsy if the lymph node appears suspicious, especially in cases with multinodular cortical thickening or the absence of a fatty hilum, either by obtaining more specimens from the cortex of the lymph node or by using ultrasonographic contrast agents to enable us to biopsy the most suspicious area of the lymph node.

All the axillary metastases diagnosed by core biopsy were macrometastases and only 6.6% of these were smaller than 5 mm. We detected no micrometastases through axillary core biopsy, probably because micrometastases do not normally alter the morphology of the lymph nodes, so the involved lymph nodes are difficult to detect. To our knowledge, only one author has reported the sensitivity of axillary core biopsy for detecting micrometastases (26.7%), although the overall sensitivity in the study was 53.4% [20].

False negative axillary core biopsy results occurred in part due to failure to identify the lymph node or region of the lymph node to biopsy; 25.5% of the false negative results were micrometastases and 27.6% were between 5 and 10 mm.

Lymph node dissection found only one lymph node with metastases in 26.6% of the patients with positive axillary core biopsy in our series. In these cases, it is clear that we biopsied the sentinel lymph node. In the remaining cases, we cannot be sure whether the lymph node biopsied was the sentinel-node because the pathologist did not record this information from the histological study after SLNB or axillary dissection. This information is important for determining whether the false negative was due to failure to biopsy the correct lymph node or failure to choose the correct zone of the lymph node to biopsy. Some authors leave a clip in the biopsied lymph node to facilitate its identification at SLNB or axillary dissection [23].

Axillary core biopsy is not widely used, probably due to the fear of complications given the proximity of the axillary vessels and axillary plexus. However, like other authors [14], we found very few, minor complications and axillary core biopsy was well tolerated in our patients. Axillary core biopsy is also convenient, because it can be done in the same session as core biopsy of the breast

Table 8
Size of the tumors included in the study and results of the percutaneous axillary biopsy by tumor size.

	Tis	T1			T2			T3	T4	TX	T0 (r)
		T1mi	T1 2–10 mm	T1 11–20 mm	T2 ≤ 30 mm	T2 > 30 mm					
No. axillae (n = 587)	56 (9.5%)	10 (1.7%)	83 (14.1%)	174 (29.6%)	134 (22.8%)	74 (12.6%)	28 (4.7%)	16 (2.7%)	4 ^a	8	
Definitive histologic study (SNLB/AD)	1 (1.7%)	3 (30%)	15 (18%)	55 (31.6%)	68 (50.7%)	44 (59.4%)	24 (85.7%)	11 (68.7%)			
Axillary biopsy (n = 253)	55	7	68	119	66	30	4	5	4	8 (r)	
Positive lymph nodes	1	2	9	19	32	20	9	7		8 ^b	
Negative lymph nodes	11 (FN = 0)	2 (FN = 0)	17 (FN = 2)	52 (FN = 14)	41 (FN = 16)	14 (FN = 6)	7 (FN = 6)	2 (FN = 1)			
Sensitivity (95% confidence intervals)	100% (20.7–100%)	100% (34.2–100%)	81.8% (52.3–94.9%)	57.6% (40.8–72.8%)	66.7% (52.5–78.3%)	76.9% (57.9–89%)	60% (35.7–60.2%)	87.5% (52.9–97.8%)			
Specificity (95% confidence intervals)	100% (74.1–100%)	100% (34.2–100%)	100% (79.6–100%)	100% (90.8–100%)	100% (86.7–100%)	100% (67.6–100%)	100% (20.7–100%)	100% (20.7–100%)			
Accuracy (95% confidence intervals)	100% (75.7–100%)	100% (51–100%)	92.3% (75.9–97.9%)	80.3% (69.6–87.9%)	78.1% (67.3–86%)	82.4% (66.5–91.7%)	62.5% (38.6–81.5%)	88.9% (56.5–98%)			

FN, false negatives at percutaneous biopsy; SNLB, sentinel lymph node biopsy; AD, axillary dissection. (r): Eight patients who had positive results at percutaneous axillary biopsy started neoadjuvant chemotherapy prior to surgery and showed a complete pathologic response in both the breast and the axilla.

^a Four patients could not be staged because they underwent surgery for the primary tumor at another center but underwent axillary surgery at our center.

^b Eight patients who had positive results at percutaneous axillary biopsy showed a complete pathologic response in the definitive histologic study. They were considered true positive.

tumor. Furthermore, core biopsy of breast lesions is widely used, and the experience acquired in this technique in recent years can help shorten the learning curve for axillary core biopsy. The results of axillary core biopsy improve with experience [14].

The main effect on the management of patients from combined evaluation of axillary ultrasonography and core biopsy was that it enabled SLNB to be avoided in 63 patients with positive results. This represents a 33% (63/186) reduction in the number of patients who were candidates for SLNB. Reported rates of reduction in the number of candidates for SLNB after fine-needle aspiration cytology range from 8% to 26% [12,24].

Other benefits of combined evaluation of axillary ultrasonography and core biopsy are that it enables candidates for neoadjuvant chemotherapy to be selected from those with positive core biopsy results (23.1% in our study). It also enables metastases from other, non-breast tumors to be detected. Finally, immediate breast reconstruction can be planned in patients with negative axillary biopsies; 35.1% of the patients with mastectomy and negative axillary core biopsy in our series underwent immediate breast reconstruction.

Making more information available before treatment can help multidisciplinary teams tailor treatment to individual patients' needs and make it easier for patients to participate in choosing among treatment options.

5. Conclusion

Axillary ultrasonography improves the diagnostic accuracy of physical examination, and core biopsy of suspicious axillary lymph nodes improves diagnostic accuracy of axillary ultrasonography. These techniques are becoming more common in the pretreatment diagnostic workup of breast cancer patients, and they have a significant impact on the management of these patients. Nevertheless, the sensitivity of axillary core biopsy is not very high and the rate of false negatives is not negligible. The technique has great difficulty in identifying micrometastases. To improve the results of axillary core biopsy, we need to better identify the sentinel lymph node and the zone of the lymph node to biopsy at imaging. Apart from axillary ultrasonography, other techniques, such as PET, MRI using specific contrast agents, or contrast-enhanced ultrasonography are promising in this area and might complement current techniques in the future.

Conflict of interest

There are no financial or other relationships in regards to this submission that might lead to a conflict of interest. The manuscript has been read and approved by all authors.

References

- [1] Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606–16.
- [2] Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg* 1990;77(7):760–4.
- [3] Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(3):126–33.
- [4] Susini T, Nori J, Olivieri S, et al. Predicting the status of axillary lymph nodes in breast cancer: a multiparameter approach including axillary ultrasound scanning. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2009;18(2):103–8.
- [5] Parker SH, Dennis MA, Kaske TI. Identification of the sentinel node in patients with breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;38(4):809–23.
- [6] Fraile M, Rull M, Julian FJ, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000;11(6):701–5.
- [7] Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, 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;27(Suppl. 1):S91–99.

- [8] Britton PD, Provenzano E, Barter S, et al. Ultrasound guided percutaneous axillary lymph node core biopsy: how often is the sentinel lymph node being biopsied? *Breast (Edinburgh Scotland)* 2009;18(1):13–6.
- [9] de Freitas Jr R, Costa MV, Schneider SV, 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;17(3):240–4.
- [10] Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):982–8.
- [11] Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med* 1996;15(3):241–6.
- [12] Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997;21(3):270–4.
- [13] Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(8):1068–73.
- [14] Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, 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.
- [15] Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(3):646–52.
- [16] Duchesne N, Jaffey J, Florak P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. *Can Assoc Radiol J* 2005;56(5):289–96.
- [17] Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer—correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008;246(1):81–9.
- [18] Ciatto S, Brancato B, Risso G, et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:85–91.
- [19] Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(7):1310–3.
- [20] Britton PD, Goud A, Godward S, et al. Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *Eur Radiol* 2009;19(3):561–9.
- [21] Vijan SS, Hamilton S, Chen B, Reynolds C, Boughey JC, Degnim AC. Intramammary lymph nodes: patterns of discovery and clinical significance. *Surgery* 2009;145(5):495–9.
- [22] Altomare V, Guerriero G, Carino R, et al. Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and a review of the literature. *Surg Today* 2007;37:735–9.
- [23] Nathanson SD, Burke M, Slater R, Kapke A. Preoperative identification of the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(11):3102–10.
- [24] van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):31–5.

SECCIÓN DOCENTE

Estadificación axilar mediante ecografía. Manejo pretratamiento de la axila

M. J. García-Ortega, M. Álvarez, E. Fuentes¹, P. Contreras², M. Martínez-Paredes³

Unidad de Mama. Servicios de Radiodiagnóstico, ¹Anatomía Patológica y ²Medicina Nuclear. Hospital Universitario Reina Sofía. ³Área de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba

RESUMEN

La extensión de los programas poblacionales para la detección precoz del cáncer de mama y la mejora en los métodos de imagen, han permitido el diagnóstico de tumores de mama en estadios iniciales, con menor probabilidad de afectación axilar.

A su vez, esto ha impulsado el desarrollo de métodos terapéuticos menos agresivos para el cáncer de mama, como la cirugía conservadora o la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Dado el abanico de posibilidades terapéuticas para el cáncer de mama y las tendencias a un tratamiento individualizado basado en las características propias de cada paciente, se hace necesaria una correcta estadificación con el fin de elegir la mejor opción terapéutica en cada caso.

En este sentido, la valoración ecográfica ganglionar axilar ha cobrado gran importancia en los últimos años en el cáncer de mama. Esta técnica ha demostrado que es capaz no sólo de valorar las características morfológicas de los ganglios axilares y del resto de cadenas ganglionares, sino también de orientar y dirigir la biopsia percutánea de los ganglios sospechosos, y de este modo seleccionar de forma precisa las pacientes candidatas de biopsia selectiva del ganglio centinela.

En el presente trabajo se valora la aportación de la ecografía y biopsia percutánea ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama. Ecografía. Ganglios linfáticos. Estadificación axilar. Biopsia aguja gruesa.

ABSTRACT

Breast cancer screening programs and improved imaging techniques have made it possible to detect breast cancer in the early stages when axillary involvement is less likely. Early de-

tection has led to less aggressive treatments for breast cancer like conservative surgery and sentinel lymph node biopsy.

Given the wide variety of therapeutic alternatives for breast cancer and the trend toward tailoring treatment to each patient's characteristics, correct staging is crucial to ensure the best treatment option is chosen in each case.

In this sense, ultrasonographic evaluation of lymph nodes in patients with breast cancer has become increasingly important in recent years. Ultrasonography has proven to be effective not only in the evaluation of the morphological characteristics of the axillary lymph nodes and other lymph node chains but also in guiding percutaneous biopsy of suspicious lymph nodes to accurately select candidates for sentinel lymph node biopsy.

This study evaluates the contribution of ultrasonography and percutaneous biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer.

Key words: Breast cancer. Ultrasound. Lymph node. Axillary staging. Core biopsy.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existen múltiples alternativas terapéuticas para la paciente diagnosticada de cáncer de mama, no sólo la cirugía mínimamente invasiva, como la cirugía conservadora o la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), sino también la posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata o diferida, la administración de tratamiento neoadyuvante, o la realización de técnicas quirúrgicas oncoplásticas.

Debido a las tendencias actuales hacia un tratamiento cada vez más individualizado de la paciente con cáncer de mama, cobra gran interés la estadificación locorregional pretratamiento en la toma de decisiones.

El estado de la axila es importante no sólo porque es el factor pronóstico de mayor valor predictivo de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia absoluta,

sino porque además permite seleccionar pacientes para la técnica de la BSGC, y orientar el tratamiento adecuado de las pacientes.

La BSGC conlleva grandes ventajas disminuyendo la morbilidad asociada al tratamiento del cáncer de mama y aporta información en el proceso de estadificación axilar. No obstante, no es una técnica exenta de riesgos, necesita la participación y coordinación de múltiples profesionales y conlleva mayor tiempo de ocupación de quirófanos. Por tanto la selección adecuada de pacientes candidatas a la misma asegurará unos resultados fiables y nos permitirá optimizar los recursos de una unidad de mama.

APORTACIONES DE LA ECOGRAFÍA AXILAR

La palpación y la exploración física ha sido hasta hace unos años el único método de estadificación axilar pretratamiento. Tiene una baja sensibilidad y especificidad y no es de utilidad en adenopatías no palpables por la localización profunda o de pequeño tamaño. Es inespecífica por la alta probabilidad de falsos positivos en adenopatías reactivas o inflamatorias (1).

En la literatura publicada en los últimos años, son varias las técnicas utilizadas en la valoración axilar ganglionar, desde el ultrasonido, la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética (RM), o la tomografía por emisión de positrones (PET). En algunos casos los métodos de imagen se completan con el estudio patológico percutáneo de los ganglios sospechosos, bien mediante punción con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG).

La ecografía es el método diagnóstico que ha demostrado más utilidad en la valoración de los ganglios axilares. Es una técnica no invasiva y cómoda para la paciente. Entre sus aportaciones destaca la capacidad de detectar ganglios no palpables, así como alteraciones en el tamaño y la forma de los mismos que pueden reflejar la presencia de metástasis subyacentes. Por otro lado, no sólo identifica ganglios linfáticos a nivel axilar, sino que también es accesible a las distintas cadenas ganglionares regionales, como la supra- e infraclavicular, la cadena mamaria interna, e incluso ganglios intramamarios (1).

La sensibilidad global de la ecografía en la detección de las metástasis axilares ganglionares oscila entre un 56 y un 72%, con una especificidad del 70 al 90%, según los distintos autores (1,2). En nuestro hospital hemos realizado un estudio retrospectivo a partir de todas las pacientes que acudieron de forma consecutiva con la sospecha de cáncer de mama durante los años 2007 y 2008, valorando la aportación de la ecografía y biopsia percutánea axilar en el proceso de estadificación locorregional (3). Se excluyeron pacientes sin ecografía axilar (10 pacientes). El estudio incluyó 662 pacientes con sospecha de cáncer de mama, 13 de ellos bilaterales, por lo que se estudiaron 675 regiones axilares. Se excluyeron 88 pacientes sin confirmación histológica definitiva de la axila (biopsia

selectiva de ganglio centinela/vaciamiento axilar) (BSGC/VA). Las características de los tumores incluidos en el estudio (n = 587), y la estratificación por tamaños, se muestran en las tablas I y II, respectivamente. Se recogieron las características morfológicas de los ganglios axilares en 587 pacientes con confirmación histológica definitiva de la axila (BSGC/VA), obteniendo una sensibilidad global para la ecografía axilar del 63,2% y una especificidad del 88,7%, datos similares a los publicados.

Tabla I. Tumores incluidos en el estudio y con cirugía axilar (n = 587). De ellos se realizaron 253 biopsias axilares

<i>Tumores del estudio</i>	<i>Número (porcentaje)</i>
Carcinoma ductal infiltrante	465 (79,2%)
Carcinoma lobulillar infiltrante	45 (7,6%)
Carcinoma infiltrante	3 (0,5%)
Carcinoma ductal microinvasivo	10 (1,7%)
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	56 (9,5%)
Respuesta patológica completa	8 (1,3%)
Total	587
<i>Estadios</i>	<i>Número (porcentaje)</i>
Estadio 0	56 (9,5%)
Estadio I	201 (34,2%)
Estadio IIA	149 (25,3%)
Estadio IIB	82 (13,9%)
Estadio IIIA	52 (8,8%)
Estadio IIIB	11 (1,8%)
Estadio IIIC	24 (4%)
Respuesta patológica completa	8 (1,3%)
No conocido*	4 (0,6%)
Total	587
<i>Grado de diferenciación</i>	<i>Número (porcentaje)</i>
Bien diferenciado	150 (25,5%)
Moderadamente diferenciado	190 (32,3%)
Pobremente diferenciado	174 (29,6%)
No consta	73 (12,4%)
Total	587

*Intervenidos en otro centro del tumor primario. Acuden a nuestro centro para cirugía axilar.

Los ganglios axilares se dividen en tres niveles en relación al músculo pectoral menor. El nivel I, corresponde a los ganglios situados debajo del borde lateral del músculo, el nivel II comprende los ganglios detrás del músculo y el nivel III los ganglios encima del borde medial del músculo (Fig. 1). El drenaje axilar recoge aproximadamente el 75% de todo el flujo linfático de la mama. La cadena ganglionar mamaria interna, recoge el 25% restante, principalmente de las porciones mediales y centrales de la mama.

La mayor parte de los ganglios centinelas se sitúan en el nivel I axilar y la mayoría se visualiza cerca de la cola axilar y son fácilmente detectables con la ecografía.

Tabla II. Tamaño de los tumores incluidos en el estudio, y resultados de la biopsia percutánea axilar en función del mismo

	Tis	T1		T2		T3	T4	TX	T0 (r)
		T1mi	T1 2-10 mm	T1 11-20 mm	T2 ≤ 30 mm				
Nº axilas intervenidas (n = 587)	56 (9,5%)	10 (1,7%)	83 (14,1%)	174 (29,6%)	134 (22,8%)	74 (12,6%)	28 (4,7%)	16 (2,7%)	4* 8
Estudio histológico definitivo (BSGC/VA)									
Ganglios linfáticos positivos	1 (1,7%)	3 (30%)	15 (18%)	55 (31,6%)	68 (50,7%)	44 (59,4%)	24 (85,7%)	11 (68,7%)	
Ganglios linfáticos negativos	55	7	68	119	66	30	4	5	4 8(r)
Biopsia axilar (n = 253)									
Positivo	1	2	9	19	32	20	9	7	8‡
Negativo	11 (FN = 0)	2 (FN = 0)	17 (FN = 2)	52 (FN = 14)	41 (FN = 16)	14 (FN = 6)	7 (FN = 6)	2 (FN = 1)	
Sensibilidad (intervalos de confianza)									
	100% (20,7-100%)	100% (34,2-100%)	81,8% (52,3-94,9%)	57,6% (40,8-72,8%)	66,7% (52,5-78,3%)	76,9% (57,9-89%)	60% (35,7-60,2%)	87,5% (52,9-97,8%)	
Especificidad (intervalos de confianza)									
	100% (74,1-100%)	100% (34,2-100%)	100% (79,6-100%)	100% (90,8-100%)	100% (86,7-100%)	100% (67,6-100%)	100% (20,7-100%)	100% (20,7-100%)	
Exactitud (intervalos de confianza)									
	100% (75,7-100%)	100% (51-100%)	92,3% (75,9-97,9%)	80,3% (69,6-87,9%)	78,1% (67,3-86%)	82,4% (66,5-91,7%)	62,5% (38,6-81,5%)	88,9% (56,5-98%)	

*: cuatro pacientes intervenidos en otro centro del tumor primario que acudieron a nuestro centro para cirugía axilar; (r): ocho pacientes con biopsia percutánea axilar positiva iniciaron tratamiento sistémico neoadyuvante previamente a la cirugía, mostrando tras la misma respuesta patológica completa, tanto a nivel mamario como axilar. (‡): ocho pacientes con resultado positivo en la biopsia percutánea axilar. En el estudio patológico definitivo presentaron respuesta patológica completa. Se consideraron verdaderos positivos. FN: falsos negativos de la biopsia percutánea; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; VA: vaciamiento axilar.

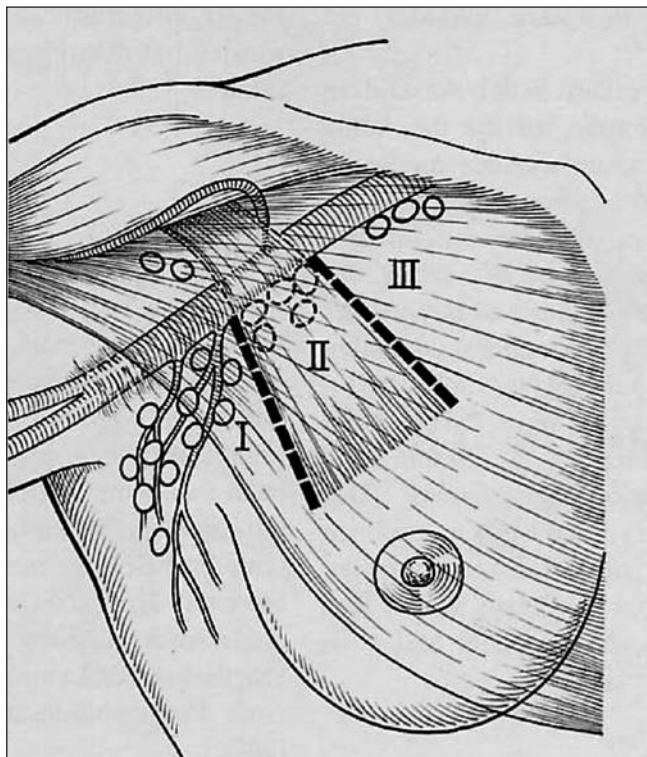


Fig. 1. Niveles anatómicos de los ganglios regionales axilares.

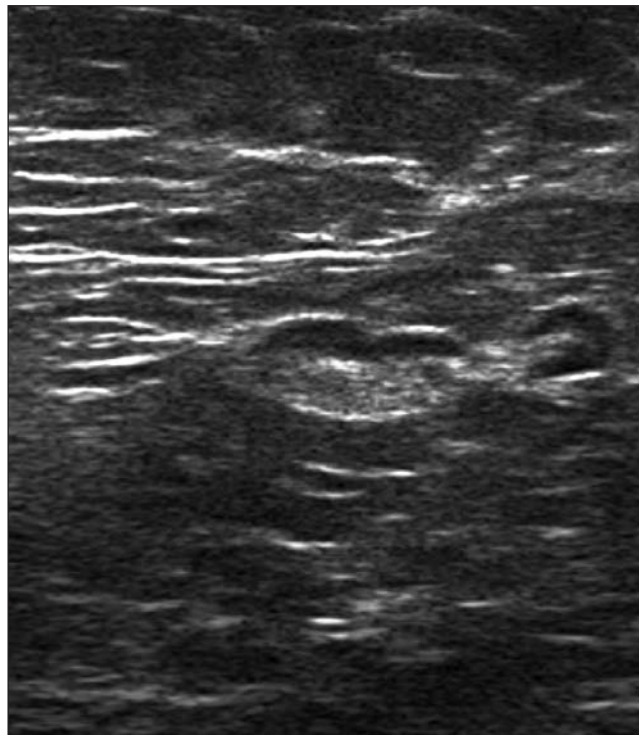


Fig. 2. Ganglio normal: cortical fina periférica hipocogénica e hilio graso hiperecogénico central.

Los ganglios linfáticos normales presentan una morfología ovalada, con una cortical fina hipocogénica periférica y un hilio graso central hiperecogénico (Fig. 2). Presentan una vascularización arterial y venosa, bidireccional en el hilio. El tamaño de los ganglios no es indicativo de benignidad ni malignidad, así ganglios mayores a 5 cm pueden ser normales y ganglios menores a 5 mm pueden contener metástasis.

El modelo progresivo de afectación tumoral de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de mama puede ser valorado con la ecografía debido a la visualización de los diferentes compartimentos ganglionares y sus respectivas alteraciones. Las manifestaciones ecográficas de la afectación ganglionar inicial en el cáncer de mama, son esencialmente pequeños nódulos corticales que improntan focalmente en la periferia del ganglio o en el seno subcapsular (Figs. 3 y 4). En la afectación más avanzada se produce un marcado descenso de la ecogenicidad en todo el ganglio, así como desplazamiento o pérdida de la medular y del hilio, con cambios en la forma y contornos del ganglio, pudiendo presentar incluso contorno espiculado (Figs. 5 y 6).

Algunos autores como Nori y cols. determinan la relación entre el diámetro total del ganglio respecto al diámetro del hilio (4). Si la relación es $\geq 50\%$, se considera un ganglio normal, y si la relación es $< 50\%$ corresponde a un ganglio sospechoso de malignidad. Otros autores, como Britton y cols. valoran sólo el diámetro transversal del ganglio para la detección de ganglios metastásicos, demostrando que si es ≤ 5 mm, presenta una OR de 1 para malignidad. Además, el riesgo de malignidad se tri-

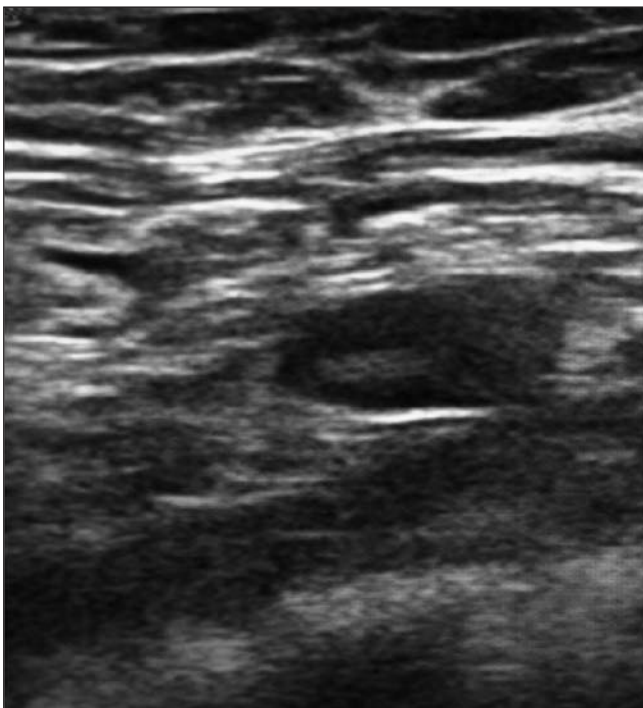


Fig. 3. Engrosamiento focal nodular de la cortical del ganglio.

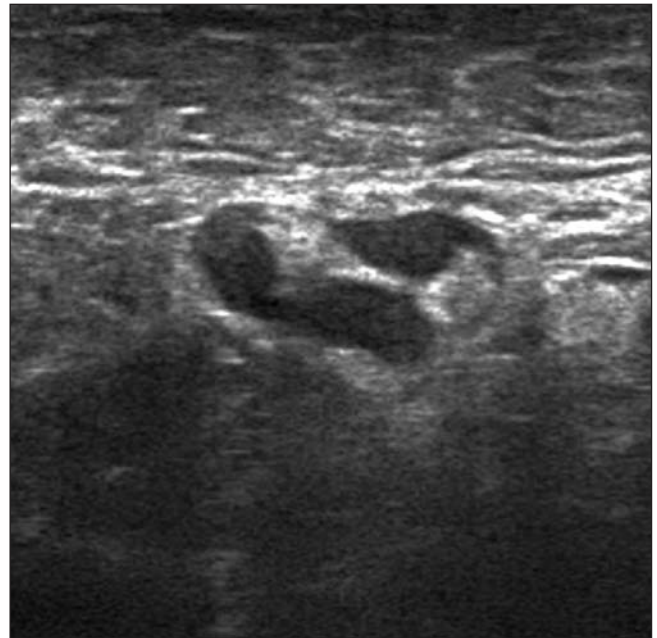


Fig. 4. Afectación metastásica cortical multinodular que impronta en el seno subcapsular del ganglio.

plica por cada 5 mm de incremento del diámetro transversal del ganglio, llegando a obtener una OR de 7,4 cuando el diámetro transversal es ≥ 10 mm (5).

No obstante, la mayoría de los autores coinciden en que la morfología y grosor de la cortical son los hallazgos con más valor para predecir la afectación metastásica, así como las alteraciones del hilio (6,7).

Se consideran signos ecográficos de sospecha: la morfología redondeada del ganglio, el engrosamiento cortical focal o excéntrico, el engrosamiento difuso de la cortical del ganglio, y una hipocogenicidad del complejo cortical/mediastino con sustitución o pérdida del hilio graso central (6,7).

En nuestro estudio, hemos recogido las características morfológicas de los ganglios axilares en los pacientes con cáncer de mama, identificando los ganglios normales (cortical fina periférica e hilio graso central) como negativos y los ganglios sospechosos para malignidad, como positivos, clasificando estos últimos en distintos grupos según las siguientes características (3):

- Engrosamiento difuso cortical (mayor a 3 mm de grosor).
- Engrosamiento focal nodular.
- Engrosamiento cortical multinodular.
- Ausencia de hilio graso.

Hemos calculado los valores predictivos de las diferentes características morfológicas tras su correlación con el estudio histológico definitivo (la BSGC o el vaciamiento axilar) y hemos encontrado la ausencia del hilio graso central como el hallazgo con mayor valor predictivo positivo, con un 93,1%, seguido del engrosamiento

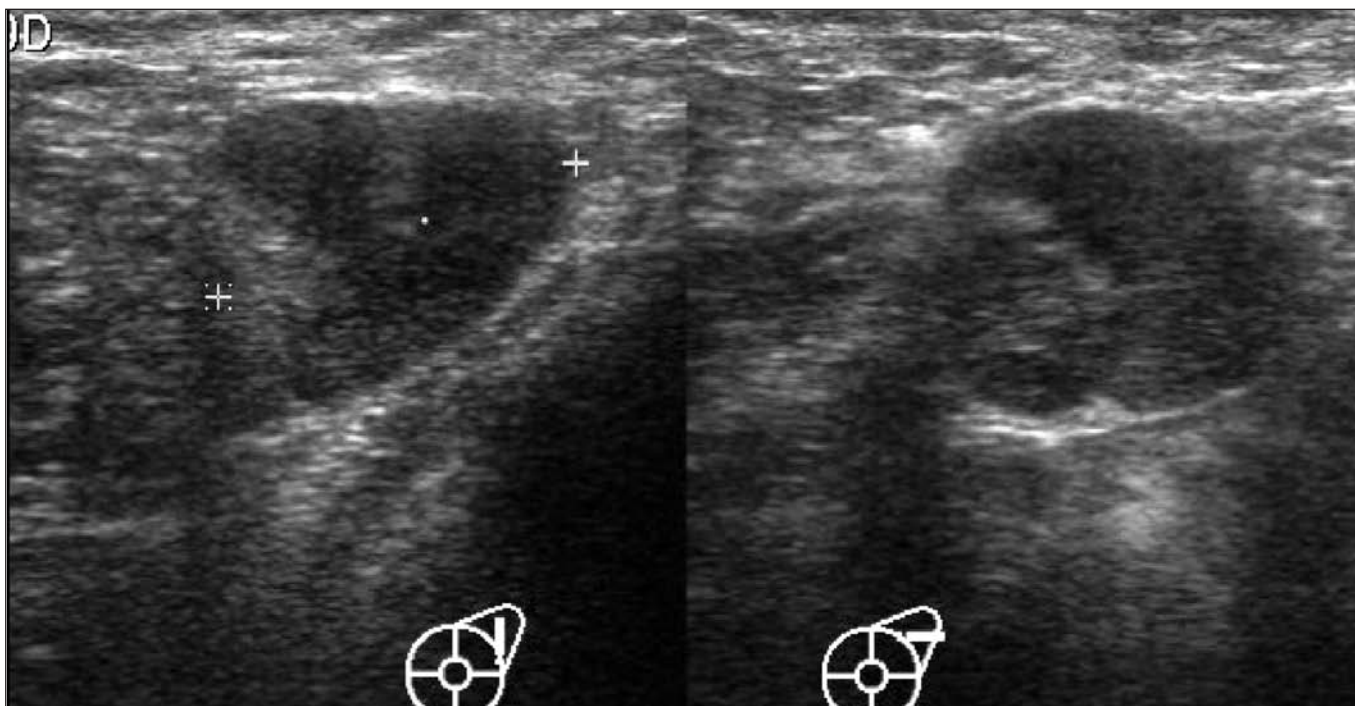


Fig. 5. Pérdida de la morfología del ganglio. Cortical hipoecogénica, engrosada de forma difusa y desplazamiento del hilio.

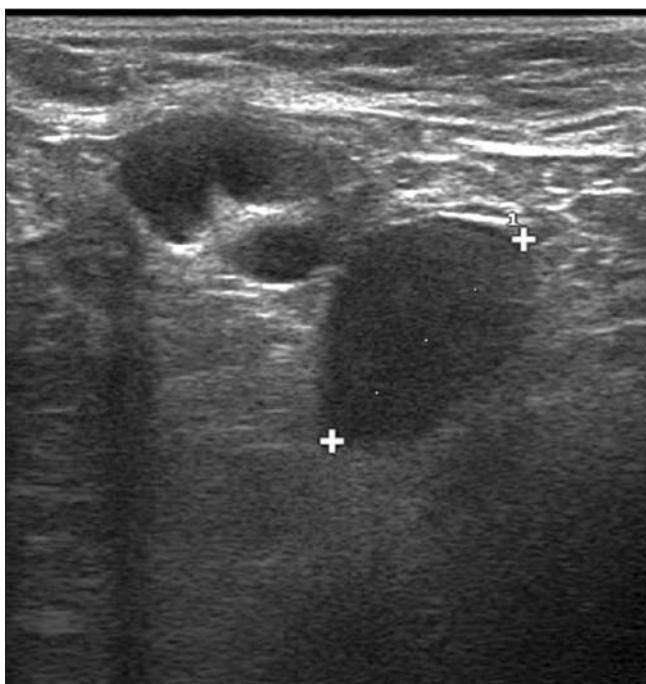


Fig. 6. Ausencia del hilio central con cortical engrosada de forma difusa.

cortical multinodular con un 90%, si bien el hallazgo más frecuente ha sido el engrosamiento cortical difuso (Tabla III).

Tabla III. Características morfológicas ecográficas de los ganglios de nuestro estudio con sus correspondientes valores predictivos

ECO axilar	BSGC/VA		Valor predictivo	Intervalos confianza al 95%
	Positivo	Negativo		
Engrosamiento cortical difuso	72	31	VPP = 69,9% (72/103)	60,5-78,2%
Engrosamiento cortical focal o nodular	11	4	VPP = 73,3% (11/15)	47,5-90,9%
Engrosamiento multinodular cortical	9	1	VPP = 90% (9/10)	59,7-99,5%
Ausencia del hilio graso central	54	4	VPP = 93,1% (54/58)	84,2-97,8%
Ganglio normal o negativo	85	316	VPN = 78,8% (316/401)	74,6-82,6%

VPP: valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo.

Algunos autores, como Bedi y cols. o Duchesne y cols., correlacionan los hallazgos ecográficos de los ganglios linfáticos con el estudio anatomopatológico de los ganglios extraídos en el vaciamiento axilar. Ambos obtienen un mayor valor predictivo positivo ante ganglios con engrosamiento cortical focal nodular y ante ganglios con ausencia de hilio graso, con valores predictivos positivos del 29 y 58% respectivamente en el estudio de Bedi y cols., y valores predictivos de 53 y 87% respectivamente en el trabajo de Duchesne y cols. para dichos hallazgos (6,7).

Otros autores como Koelliker y cols. utilizan criterios como el engrosamiento cortical, el contorno ganglionar, la ecogenicidad y la apariencia del hilio para distinguir entre ganglios benignos y malignos (8). Demuestran que el hallazgo con mayor valor predictivo para afectación metastásica es la cortical hipocogénica (VPP = 97%), el hilio excéntrico (VPP = 94%) y el hilio ganglionar completamente reemplazado (VPP = 100%) (8).

Debido a la variedad de los hallazgos descritos, y a que podemos encontrar ganglios con afectación metastásica que presentan características semejantes a los ganglios reactivos, limitando la habilidad de esta modalidad para el diagnóstico preciso, se hace necesario un estudio histológico de los mismos para una mejor estadificación pretratamiento. La ecografía es capaz de seleccionar los ganglios más sospechosos para la realización de biopsia percutánea axilar, así como la zona del ganglio a biopsiar.

EL ESTUDIO CITOLÓGICO

Algunos autores utilizan la punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el estudio citológico de los ganglios con intención de mejorar la precisión diagnóstica de la ecografía y obtienen una sensibilidad que oscila entre 36-93% y una especificidad entre 88-100% (7-9). Al sumar la PAAF a la ecografía, se ha demostrado que aumenta la especificidad en la estadificación axilar (9-11). Sin em-

bargo, se describen hasta un 27-30% de muestras inadecuadas (10,12).

Si bien es una técnica no excesivamente cara y poco invasiva, la PAAF presenta falsos positivos y falsos negativos, depende de un citólogo experto y falla en la detección de depósitos metastásicos de pequeño tamaño en los ganglios axilares (5).

BIOPSIA PERCUTÁNEA GANGLIONAR AXILAR

Una buena alternativa es la utilización de la biopsia percutánea con aguja gruesa en el estudio de los ganglios axilares, ya que permite un estudio histológico más completo sin la necesidad de contar con un patólogo presente durante el procedimiento y con la posibilidad de determinación de receptores hormonales y estudio inmunohistoquímico (13).

Para la realización de la biopsia axilar, la paciente es colocada en decúbito supino con los brazos elevados, y discretamente oblicua, elevando con una almohadilla la axila a biopsiar. Tras localizar el punto de abordaje en la piel, se desinfecta la zona con un antiséptico local y se administra anestesia local subdérmica. Se introduce la aguja de biopsia con guía ecográfica visualizando la punta de la aguja en todo momento, y se toman varias muestras (de 3 a 5) de la cortical del ganglio (Fig. 7). Para minimizar la agresividad de la biopsia percutánea en la

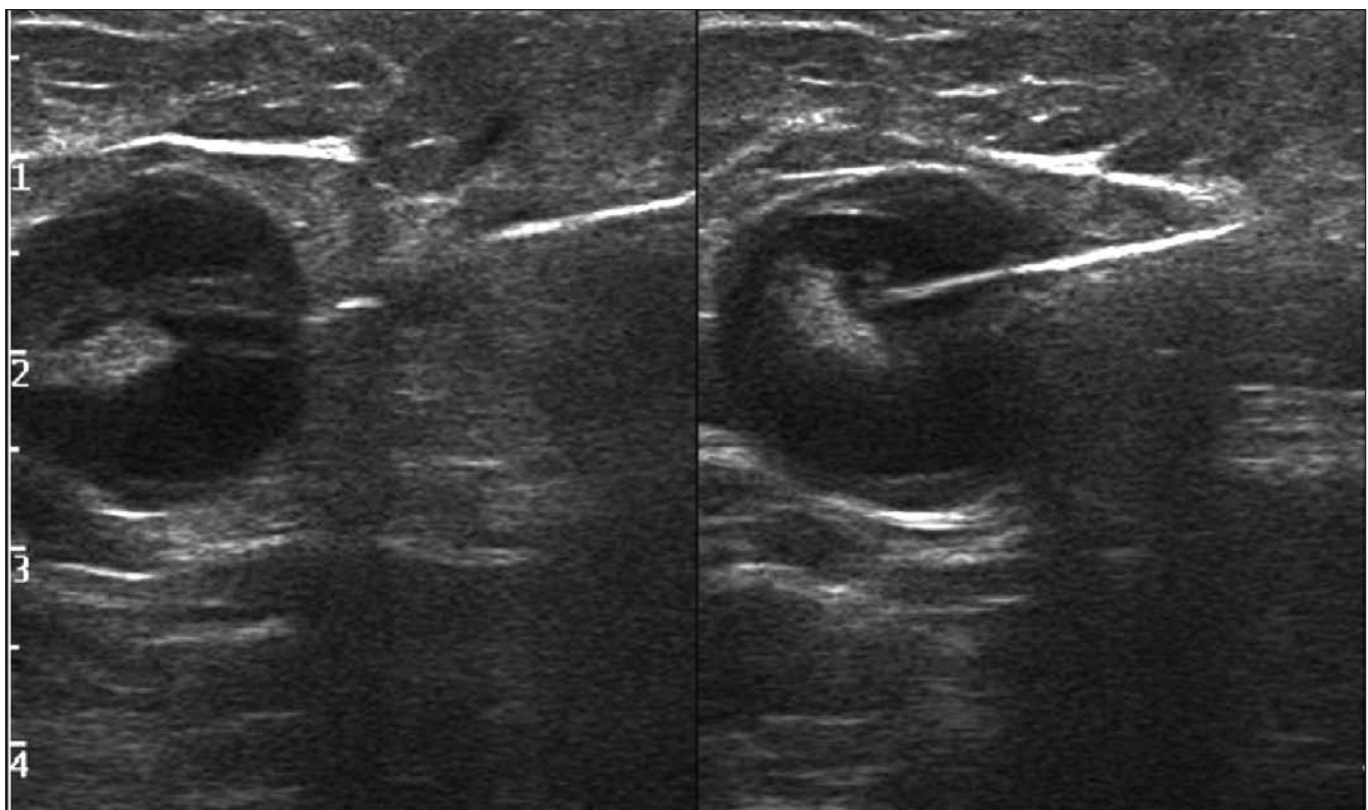


Fig. 7. Biopsia axilar ganglionar.

zona, se pueden utilizar agujas de menor calibre, con avance en dos tiempos o agujas de menor longitud de corte.

No son muchas las publicaciones sobre la utilización de la biopsia con aguja gruesa en los ganglios axilares. El primer artículo se describe en el año 2003 por Damera y cols., en una serie 48 biopsias percutáneas con aguja gruesa de ganglios axilares sospechosos para malignidad, donde demostró una sensibilidad del 42% y una especificidad del 100% (14). La sensibilidad de la biopsia con aguja gruesa axilar varía según los autores entre un 42% (14), hasta un 94% (13). Tanto Damera y cols. como Abe y cols. demuestran mayor probabilidad de afectación metastásica en la biopsia percutánea axilar a mayor tamaño tumoral (13,14).

Existen estudios más recientes y con series más amplias como la de Britton y cols., que incluye 120 biopsias percutáneas realizadas en ganglios sospechosos y en ganglios normales, demostrando una sensibilidad global para la biopsia axilar del 53,4% (60,3% para macrometástasis y 26,7% para micrometástasis) (5).

La biopsia percutánea axilar con aguja gruesa es una técnica no muy extendida, probablemente por temor a posibles complicaciones dada la proximidad de los vasos y plexo axilar, sin embargo en nuestra serie, al igual que otros autores como Abe y cols. o Britton y cols., no ha mostrado complicaciones importantes, ha sido bien tolerada por las pacientes, y puede realizarse en el mismo acto que la biopsia percutánea del tumor mamario. La experiencia adquirida en los últimos años en la biopsia percutánea mamaria puede utilizarse para iniciarse en la biopsia axilar, y se ha demostrado que los resultados mejoran con la experiencia. Algunos autores comienzan la valoración patológica de los ganglios axilares mediante PAAF continuando posteriormente y a medida que adquieren experiencia, con biopsia percutánea con aguja gruesa de los mismos (5).

En nuestro estudio (3) hemos realizado biopsia percutánea ganglionar axilar con aguja gruesa a 253 pacientes con sospecha de cáncer de mama, obteniendo una sensibilidad del 69,1% y una especificidad del 100%, si bien hemos biopsiado tanto ganglios sospechosos por las alteraciones morfológicas como ganglios normales, eligiendo en este caso al ganglio dominante, es decir, el de mayor tamaño o el de posición más caudal en la axila. Hemos considerado la biopsia axilar válida ante un resultado anatomopatológico con presencia de tejido linfoide en la muestra. Se han repetido 6

(2,3%) biopsias percutáneas axilares en nuestra serie, bien por ausencia de tejido linfoide o por falta de correlación radiopatológica. En 3 casos (50%), la segunda biopsia axilar mejoró el diagnóstico, demostrando metástasis de carcinoma de mama.

Hemos obtenido un 6,9% de afectación metastásica ganglionar en la biopsia percutánea de ganglios dominantes con características morfológicas normales, hallazgo sólo descrito por Britton y cols., quienes encuentran un 12% de malignidad con la biopsia percutánea en ganglios normales ecográficamente (5). En la tabla IV mostramos los resultados de la biopsia axilar de nuestro estudio, en función del tamaño de las metástasis.

Es importante la identificación y estudio histológico de los ganglios linfáticos intramamarios, debido a que suelen ser el primer escalón en la cadena de drenaje tumoral, y en ocasiones el único ganglio afectado. En nuestra serie, hemos biopsiado 6 ganglios intramamarios con resultado positivo para malignidad en 3 casos, todos ellos con características ecográficas normales (Fig. 8). En las tres pacientes se realizó un vaciamiento axilar completo y en una de ellas el ganglio intramamario fue el único ganglio positivo. En otra paciente, el tratamiento inicial fue quimioterapia neoadyuvante, obteniendo en el vaciamiento axilar, ganglios linfáticos con cambios postquimioterapia y sin afectación residual.

La principal aportación de la valoración ecográfica sin o con biopsia axilar, es evitar falsos negativos de la técnica de la BSGC, identificando los ganglios totalmente reemplazados por metástasis, que quedarían bloqueados en la linfogammagrafía. Por otra parte, dado que facilita la selección de pacientes candidatas a la técnica de BSGC, evitándola en aquellas con resultado positivo en biopsia percutánea axilar, permite optimizar la utilización de recursos de una unidad.

En función de los protocolos de cada Unidad, los resultados de la biopsia percutánea axilar tienen repercusiones en otras modalidades terapéuticas, como la administración de tratamientos sistémicos neoadyuvantes o la reconstrucción mamaria inmediata.

En nuestra serie (3), la valoración ecográfica con biopsia percutánea axilar nos ha permitido evitar la BSGC en 63 pacientes con resultado positivo, lo cual supone un ahorro de la técnica en un 33% (63/186) de los pacientes inicialmente candidatos. En la literatura se describe un ahorro de la técnica de BSGC mediante la utilización de PAAF, desde un 8% en la serie de van Rijk y cols., a un 26% en la serie de Bonnema y cols. (2,11).

Tabla IV. Tamaño de las metástasis de los verdaderos positivos (VP) y de los falsos negativos (FN) de la biopsia percutánea axilar

Biopsia axilar	< 2 mm	2 ≤ 5 mm	5 ≤ 10 mm	10 ≤ 20 mm	> 20 mm	Desconocido
VP (105)	0	7 (6,6%)	18 (17,1%)	31 (29,5%)	19 (18%)	30 (28,5%)
FN (47)	12 (25,5%)	14 (29,8%)	13 (27,6%)	6 (12,7%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)

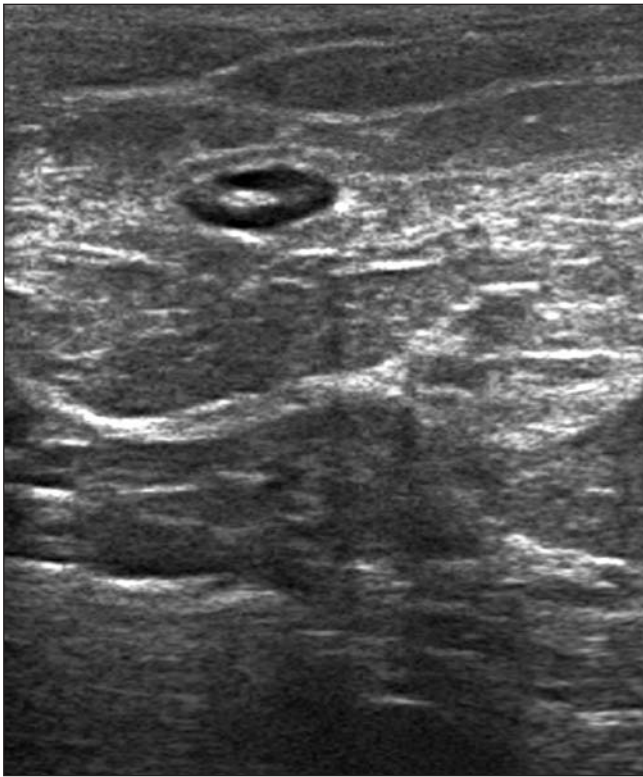


Fig. 8. Ganglio intramamario con cortical hipoecogénica e hilio conservado. La biopsia percutánea del ganglio y el vaciamiento axilar confirmaron metástasis.

Podemos decir que cuanto más información dispongamos pretratamiento, mayor posibilidad tendrá el equipo multidisciplinar de tomar decisiones ajustadas a cada situación clínica, y al mismo tiempo mayor posibilidad de que la paciente participe de forma activa en la elección sobre el tratamiento para su enfermedad.

CONCLUSIONES

La valoración ecográfica axilar sin o con biopsia percutánea o estudio citológico, permite una correcta estadiificación ganglionar regional y por tanto individualizar el tratamiento del cáncer de mama en cada situación clínica.

Si bien los resultados obtenidos con la biopsia percutánea axilar son buenos (en nuestro estudio, sensibilidad del 69,1% y especificidad del 100%), el porcentaje de falsos negativos no es despreciable (30,9% en nuestra serie). En la tabla IV podemos apreciar que la mayoría de los falsos negativos son micrometástasis o metástasis menores de 5 mm de tamaño.

Para mejorar los resultados tendríamos que mejorar en la selección del ganglio a biopsiar, identificando preope-

ratoriamente el ganglio centinela, así como la zona a biopsiar dentro del ganglio.

Otras técnicas como el PET, la RM con contrastes específicos, o la realización de la ecografía con ecopotenciadores, se citan como prometedores en este campo y en un futuro podrían complementar y mejorar los métodos actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edeiken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95(5): 982-8.
2. 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; 21(3): 270-4.
3. García Ortega M, Álvarez Benito M, Cara García M, Fuentes Vahamonde E, Contreras Puertas P. Scientific and educational exhibits: ultrasound and core needle biopsy in patients with probable malignant breast lesions. *Eur Radiol. Proceeding of the ECR 2009 Book of Abstracts*; 2009; 19(Supl. 1): s362.
4. Nori J, Bazzocchi M, Boeri C, Vanzi E, Nori Bufalini F, Mangialavori G, et al. Role of axillary lymph node ultrasound and large core biopsy in the preoperative assessment of patients selected for sentinel node biopsy. *Radiol Med* 2005; 109(4): 330-44.
5. Britton PD, Goud A, Godward S, Barter S, Freeman A, Gaskarth M, et al. Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(3): 561-9.
6. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *Am J Roentgenol* 2008; 191(3): 646-52.
7. Duchesne N, Jaffey J, Florack P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. *Can Assoc Radiol J* 2005; 56(5): 289-96.
8. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer--correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008; 246(1): 81-9.
9. Kanter AY de, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijth RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86(11): 1459-62.
10. Popli MB, Sahoo M, Mehrotra N, Choudhury M, Kumar A, Pathania OP, et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol* 2006; 50(2): 122-6.
11. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1): 31-5.
12. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 2003; 39(2): 170-4.
13. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, 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.
14. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson AR, Burrell HC, James JJ, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(7): 1310-3.

Diploma a favor de:

María Cara García María José García Ortega(1) Marina Álvarez Benito(1)
Marina Marchena García María Martínez Paredes(2)

Por su Presentación Póster Electrónico:

"Valoración de la ecografía y biopsia percutánea axilar pretratamiento en pacientes con sospecha de cáncer de mama"

En el **30 Congreso Nacional de la SERAM**
Celebrado en A Coruña. Del 28 al 31 de mayo de 2010

Dr. Luis Martí-Bonmatí
Presidente Comité Organizador

Dr. Fermín Sáez Garmendia
Presidente Comité Científico



Diploma a favor de:

María Cara García María José García Ortega Marina Alvarez Benito
Marina Marchena García María Martínez Paredes

La Sociedad Española de Radiología Médica concede el premio:

CERTIFICADO DE MÉRITO

Por su presentación electrónica:

Valoración de la ecografía y biopsia percutánea axilar pretratamiento en pacientes con sospecha de cáncer de mama

en el **30 Congreso Nacional de la SERAM**
celebrado en A Coruña del 28 al 31 de mayo de 2010

Dr. Luis Martí-Bonmatí
Presidente Comité Organizador

Dr. Fermín Sáez Garmendia
Presidente Comité Científico



