

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA VALIDEZ
DIAGNÓSTICA DE LA PUNCIÓN CON AGUJA
FINA GUIADA POR ECOGRAFÍA PARA LA
DETECCIÓN DE METÁSTASIS EN
GANGLIOS AXILARES EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA**

María Jesús Díaz Ruiz

Director: Dr. Rafael Salvador Tarrasón

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Manresa 2010



Las tres Gracias, Museo del Prado.

Pedro Pablo Rubens



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA VALIDEZ
DIAGNÓSTICA Y UTILIDAD DE LA PUNCIÓN CON
AGUJA FINA GUIADA POR ECOGRAFÍA PARA LA
DETECCIÓN DE METÁSTASIS EN GANGLIOS
AXILARES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

Autora: María Jesús Díaz Ruiz

Director: Dr. Rafael Salvador Tarrasón

Manresa, 2010

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Memoria que presenta María Jesús Diaz Ruiz

Para optar al título de Doctor

Dr. Rafael Salvador Tarrason, profesor titular de la Universitat Autònoma de
Barcelona y Director de tesis,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado **“ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA VALIDEZ
DIAGNÓSTICA Y UTILIDAD DE LA PUNCIÓN CON AGUJA FINA
GUIADA POR ECOGRAFÍA PARA LA DETECCIÓN DE METÁSTASIS EN
GANGLIOS AXILARES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”** que
presenta Dña. María Jesús Diaz Ruiz para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido
realizado bajo mi dirección.

Dr. Rafael Salvador Tarrasón

Barcelona, 1 de septiembre de 2010

”Es casi imposible corresponder a todas las personas que nos ayudan a lo largo de la vida. En última instancia quizás sea más sencillo rendirse ante el milagroso alcance de la generosidad humana y seguir diciendo gracias, eterna y sinceramente, mientras nos alcance la voz.”

Elisabeth Gilbert

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la invaluable ayuda que he recibido de muchos compañeros, unos expresados y otros omitidos, sin los cuales no hubiera sido posible llevarlo a cabo:

-En primer lugar, y de una manera muy especial, quiero agradecer a Anna Arnau Bartés por el interés que ha demostrado, desde los ánimos que me ha dado para seguir adelante con este proyecto, hasta su importante colaboración en la realización del método estadístico y de los resultados; sin su apoyo y dedicación esta tesis doctoral no hubiera llegado a su fin

-A mi director de tesis, el Doctor Rafael Salvador Tarrasón mi profundo y respetuoso agradecimiento por su apoyo y sus esfuerzos en hacerme ver que era tarea fácil de realizar con mi esfuerzo

-A Carlos Yanguas, por la idea de realizar esta tesis y por su apoyo

-A todo el personal técnico, de enfermería y secretaría del Servicio de Radiología, de la Oficina Tècnica de Cribratge, y de Anatomía Patológica de Althaia, de cuya profesionalidad y dedicación sólo he recibido ayuda

-A mis compañeros del servicio de Radiología Josep Trullas, Oscar Valencoso, David Coll, Anna Soldevila y Roser Monmany por su colaboración profesional como humana, que ha permitido un ambiente agradable y propicio para el trabajo diario

-Al Dr. Melcior Sentís, al Dr. F. Javier Andreu y a mi gran compañera y amiga Lidia Tortajada de la Corporació Sanitària Parc Taulí y a los Dr. Rafael Fernández y Dr. Jesús Montesinos de Althaia por su tiempo de dedicación y ayuda en la revisión de la tesis

-Y a otros valiosos profesionales del radiodiagnóstico que guiaron mis primeros pasos dentro de este apasionante mundo del diagnóstico por la imagen

3-A todas nuestras mujeres y pacientes, amigas, hijas, madres, abuelas, hermanas...a todas las mujeres a las que, cada control rutinario la simple idea del cáncer de mama nos hace sentir vulnerables

A mi marido e hijos por su paciencia

A la memoria de mi padre,

que le hubiera gustado acompañarme

A mi madre y hermanas

En recuerdo de Ana

ÍNDICE

TÍTULO	5
ÍNDICE	19
INDICE DE ABREVIATURAS	25
I- INTRODUCCIÓN	29
1- Epidemiología	29
2- Valoración de la estadificación del cáncer de mama	30
3- Factores pronóstico y factores predictivos en el cáncer de mama. Importancia del estudio axilar en el cáncer de mama	35
3.1- Afectación de los ganglios linfáticos en el cáncer de mama	36
3.2- Tamaño tumoral	40
3.3- Tipo y grado histológico	40
3.4- Receptores hormonales	41
3.5- Sobreexpresión del receptor Her-2	41
4- Recuerdo anatómico del drenaje linfático del cáncer de mama	41
4.1- Anatomía de la axila.	41
4.2- Anatomía del drenaje linfático de la mama	43
4.3- Anatomía del ganglio linfático.....	45
4.4- Anatomía ecográfica del ganglio	46
4.4.1- Semiología ecográfica normal	46
4.4.2- Semiología del ganglio sospechoso	47
5- Evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.	47
6- Ganglio centinela	48
6.1- Concepto	48
6.2- Historia	48
6.3- Aplicación al cáncer de mama	49

7- Estadíaje prequirúrgico axilar	52
8- Ecografía y punción con aguja fina	53
II- HIPÓTESIS	59
III- OBJETIVOS	63
1- Objetivo principal.....	63
2- Objetivos secundarios	63
IV- MATERIAL Y MÉTODO.....	67
1- Diseño.....	67
2- Área de estudio	67
3- Sujetos de estudio.....	67
3.1- Procedencia	67
3.2- Criterios de inclusión	70
3.3- Criterios de exclusión	70
3.4- Estadíaje de las pacientes.....	71
3.5- Tamaño muestral	71
4- Realización de la prueba	72
4.1- Ecografía	72
4.2- Punción aspiración con aguja fina	74
4.2.1- Material (fig. 5):.....	74
4.2.2- Técnica.....	75
5- Prueba de referencia.....	76
5.1- Vaciamiento axilar	76
5.2- Biopsia selectiva del ganglio centinela	77
5.3- Criterios de inclusión y exclusión para la BSGC.	78
6- Estudio anatomopatológico	79
6.1- Estudio citológico de las PAAF.....	79

6.2- Estudio citológico del ganglio centinela	80
6.3- Estudio histológico de los ganglios obtenidos mediante BSGC y/o VA	80
7- Comité de Cáncer de Mama	81
8- Variables de estudio.....	82
9- Personal médico.....	83
10- Análisis estadístico	84
11- Conceptos estadísticos	85
12- Consideraciones éticas	87
V- RESULTADOS.....	91
1- Descripción de la población de estudio	91
1.1- Población y pacientes excluidas	91
1.2- Pacientes y axilas incluidas en el estudio	95
2- Validez de la palpación axilar	103
2.1- En los estudios axilares con ecografía	103
2.2- En los estudios axilares con PAAF.....	104
3- Resultados ecográficos.....	105
3.1- Características de las ecografías.....	105
3.2- Validez diagnóstica de la semiología de los ganglios visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSCG y/o VA).....	108
3.3- Semiología de los ganglios visualizados por ecografía en relación al tamaño tumoral.....	111
3.4- Características de los estudios axilares con ecografía negativa en relación a la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 169.....	113
3.5- Pacientes con ecografía positiva y sin PAAF. N = 27.....	115
3.6- Relación entre grado histológico, status Her-2, receptores hormonales y resultado quirúrgico en las pacientes con ecografía axilar	117
4- Resultados anatomopatológicos de las PAAF	121
4.1- Características de los estudios axilares con PAAF	121

4.2- Validez diagnóstica de la PAAF y relación entre el resultado de la PAAF y el tipo ecográfico del ganglio	124
4.3- Resultado de la PAAF relacionado con el tamaño tumoral	128
4.4- Falsos negativos de la PAAF.....	131
4.5- Relación entre grado histológico, status Her-2, receptores hormonales y el resultado quirúrgico en las pacientes con PAAF	131
5- Utilidad de la PAAF en la decisión terapéutica.....	134
6- Coste.....	134
7- Iconografía.....	136
VI- DISCUSIÓN.....	146
Limitaciones del estudio.....	163
Implicaciones y futuras investigaciones.....	165
VII- CONCLUSIONES.....	170
TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS	174
BIBLIOGRAFÍA COMENTADA	184

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

INDICE DE ABREVIATURAS

CM= cáncer de mama

BSGC = biopsia selectiva del ganglio centinela

VA = vaciamiento axilar

IPN = índice pronóstico de Nottingham

AJCC = American Joint Committee on Cancer

IHQ= inmunohistoquímica

HE= hematoxilina-eosina

ASCO= American Society of Clinical Oncology

GC= ganglio centinela

PAAF = punción con aguja fina guiada por ecografía

BAG = biopsia con aguja gruesa.

VPN=Valor Predictivo Negativo

BI-RADS = Breast Imaging Reporting and Data System

ECO- = no se visualizan ganglios en la ecografía

ECO+ = se visualizan ganglios en la ecografía.

Tto = tratamiento

MEG = mal estado general.

PS = pérdida de seguimiento.

CLIS = carcinoma lobulillar in situ

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

S = sensibilidad

E = especificidad

CSE = cuadrante supero-externo

CSI = cuadrante supero-interno

CIE = cuadrante inferoexterno

CII = cuadrante ífero-interno

UCE = unión de cuadrantes externos

UCInt = unión de cuadrantes internos

UCInf = unión de cuadrantes inferiores

UCS = unión de cuadrantes superiores

VP=Verdaderos Positivos

VN=Verdaderos Negativos

FP=Falsos Positivos

FN=Falsos Negativos

VPP=Valor Predictivo Positivo

CDIS=Carcinoma ductal in situ

CDI= carcinoma ductal infiltrante

I- INTRODUCCIÓN

I- INTRODUCCIÓN

1- Epidemiología

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres de los países desarrollados.

En España se diagnostican unos 16.000 casos de CM al año, lo que representa casi el 30% de todas las neoplasias del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y los 65 años (1).

Durante las dos últimas décadas del siglo XX se observó un aumento de la incidencia del 2,9% anual (2), aunque desde el 2001 al 2004 se ha observado una disminución de la incidencia de hasta el 3% que se cree entre otras causas debido a la disminución del uso del tratamiento hormonal sustitutorio y a la puesta en marcha de programas de diagnóstico precoz en todas las Comunidades Autónomas (2).

El cribado del CM permite la detección de tumores de pequeño tamaño y el desarrollo e implantación de técnicas terapéuticas menos agresivas y locales (3), de modo que en la actualidad casi el 70% de los tumores diagnosticados son menores de 1 cm y sin afectación axilar. Asimismo el número de carcinomas *in situ* se ha incrementado de un modo muy importante y representa ya el 20-25% de todos los tumores observados en determinados centros (4,5).

En relación a las técnicas terapéuticas, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia actuarían a nivel locorregional, mientras que la quimioterapia y la hormonoterapia lo harían a nivel general o sistémico. Su utilización se decide en función del estadio en el momento del diagnóstico junto con otros factores pronósticos y predictivos. Los tratamientos sistémicos adyuvantes a la cirugía se han convertido en herramientas fundamentales en relación a la disminución del riesgo de recidiva y muerte (6).

A causa de la puesta en marcha de programas de diagnóstico precoz en todas las Comunidades Autónomas y a la optimización de los tratamientos oncológicos, la

mortalidad en España ha descendido hasta el 14% (entre 1990 y 2002) (1). También se ha producido un incremento de la supervivencia (que está próxima al 83% a los 5 años tras el diagnóstico) (7), lo que coloca a nuestro país por encima de la media Europea en supervivencia de CM (que se sitúa en torno al 79%) (7,8).

La supervivencia disminuye si existe afectación ganglionar. Por lo tanto en el CM uno de los factores pronóstico más importante es el estado de los ganglios axilares, ya que la presencia de metástasis en ellos disminuye la supervivencia a los 5 años en un 28-40% (9).

2- Valoración de la estadificación del cáncer de mama

Una vez conocido el diagnóstico de CM, es esencial conocer en qué fase de su evolución se encuentra, a efectos de establecer un pronóstico adecuado y poder plantear las mejores opciones terapéuticas, las cuales diferirán según la fase en la que se encuentre la enfermedad neoplásica.

Para el CM, la clasificación del estadio evolutivo basada en el sistema TNM es la más utilizada (tabla 1) (10,11). Recoge datos referentes al tamaño del tumor primario (T), a la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y a la presencia de metástasis a distancia (M). De la combinación de estos datos se establecen los cuatro estadios clínicos evolutivos (tabla 2).

Es preciso completar la información clínica (cTNM) con la basada en la anatomía patológica postquirúrgica (pTNM), dado que esta última aporta datos más exactos sobre el estado de los ganglios axilares, invadidos o no, datos que serán utilizados para la planificación terapéutica adyuvante.

Tabla 1. Resumen de la clasificación TNM en el CM (10,11).

A. Clasificación clínica (TNM)

Tumor primario (T)

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: Sin evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma *in situ*: Tis (DCIS) carcinoma ductal (intraductal) *in situ*. Tis (LCIS) carcinoma lobular *in situ*. Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente. (nota: La enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica en función del tamaño del tumor)

T1: Tumor invasivo de diámetro máximo menor o igual a 2,0 cm .

T1mic: Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima. * La microinvasión es la extensión de las células cancerosas más allá de la membrana basal en los tejidos adyacentes, sin que ningún foco tenga más de 0,1 cm de dimensión máxima. Cuando hay múltiples focos de microinvasión, para clasificarla sólo se utiliza la medida del foco de mayor tamaño.

T1a: Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 0,1 cm , pero menor o igual a 0,5 cm .

T1b: Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 0,5 cm, pero menor o igual a 1,0 cm .

T1c: Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 1,0 cm , pero menor o igual a 2,0 cm .

T2: Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 2,0 cm , pero menor o igual a 5,0 cm .

T3: Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 5,0 cm .

T4: Tumor invasivo de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (a) o a la piel (b). La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales.

T4a: Con extensión a la pared torácica, sin incluir al músculo pectoral.

T4b: Con edema, infiltración o ulceración de la piel de la mama (incluida la piel de naranja), o presencia de nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.

T4c: T4a+T4b.

T4d: Carcinoma inflamatorio de mama.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (ej. Resecados previamente).

N0: Sin evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar móvil ipsilateral.

N2: Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o agrupados, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares.

N2a: Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales agrupados o fijos a otras estructuras.

N2b: Metástasis sólo en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral y en presencia de metástasis clínica en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mamaria interna.

N3a: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares homolaterales.

N3b: Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares homolaterales.

N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.

B-Clasificación anátomo-patológica (pTN)

pT: Tumor primario Requiere la exploración del carcinoma primario sin tumor macroscópico en los márgenes de resección. Las categorías pT se corresponden con las categorías T clínicas. El tamaño es una medida del componente *invasivo*. Si existe un componente *in situ grande* y un componente invasivo pequeño, el tumor se clasifica según este último.

pTx (no evaluable) **pTis** (carcinoma *in situ*) **pTmic** (< 1 mm)

pT1a (>1-5 mm) **pT1b** (>5-10 mm) **pT1c** (>10-20 mm)

pT2 (>20 – 50 mm)

pT3 (>50 mm)

pT4 (invasión piel o pared torácica)

pT4a (invasión pared torácica, no músculo pectoral)

pT4b (edema, incluyendo piel de naranja o nódulos satélites en la piel de la mama)

pT4c (pT4a+pT4b)

pT4d (carcinoma inflamatorio)

pN: **Ganglios linfáticos regionales.** Está basada en la resección y exploración de los ganglios linfáticos axilares con o sin la BSCG. La clasificación basada solamente en la BSCG se designará como (sn) para GC.

pNX: Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (ej: no resecados para su estudio o previamente resecados).

pN0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. Sin examen adicional para células tumorales aisladas.

pN0 (i-): Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. IHC negativa.

pN0 (i+): Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. IHC positiva, pero sin un clúster de células tumorales aisladas mayor de 0,2 mm.

pN0 (mol-): Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).

pN0 (mol+): Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).

pN1 mi: Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2.0 mm).

pN1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por la BSGC, pero no clínicamente aparentes.

pN1a: Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares.

pN1b: Metástasis en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por la BSGC, pero no aparente clínicamente *.

pN1c: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por la BSGC, pero no aparentes clínicamente *.

pN2: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios mamaros internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares

pN2a: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm)

pN2b: Metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares.

pN3: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en los ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de 1 o más metástasis

en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mama interna; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

pN3a: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.

pN3b: Metástasis en los ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de 1 o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios axilares y en ganglios de la mama interna con enfermedad microscópica detectada por la BSGC pero no clínicamente aparente.

pN3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

C-Metástasis a distancia

Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas.

M0: Sin metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

Tabla 2. Grupos de estadificación TNM para el CM.

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 M0

T3 N2 M0

Estadio IIIB

T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Estadio IIIC Cualquier T N3 M0

Estadio IV Cualquier T cualquier N M1

T1* incluye T1 mic

3- Factores pronóstico y factores predictivos en el cáncer de mama.

Importancia del estudio axilar en el cáncer de mama

Una vez establecido el diagnóstico de CM, los factores pronóstico y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad. Factor pronóstico es cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después del tratamiento, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento sistémico primario (quimioterapia/hormonoterapia) (12). Factores que identifican pacientes con mal pronóstico son más fáciles de encontrar y evaluar que los que sirven para reconocer pacientes con buen pronóstico. La identificación de pacientes con pronóstico favorable requiere gran número de casos y seguimientos muy largos. Los factores pronóstico seleccionan aquellas pacientes que se beneficiarán de la terapia adyuvante.

Los factores pronóstico del CM son determinantes en la supervivencia de las pacientes. Entre los más relevantes están la edad, el tamaño tumoral, el número de ganglios axilares afectos en el momento del diagnóstico, las metástasis a distancia, el tipo y grado histológicos, el estado de los receptores hormonales, la sobreexpresión del receptor Her-2, y el índice de proliferación Ki-67 (12-14).

Algunos factores pronóstico se han utilizado para proponer un índice pronóstico y, en particular, en 1982 Haybittle y colegas (15) anticiparon uno, el índice pronóstico de Nottingham (IPN), del cual hablaremos en el apartado dedicado a los ganglios axilares.

Hay estudios que intentan predecir el estado ganglionar axilar mediante un análisis multivariado en el que se incluye Ki-67>10% y la ecografía axilar sospechosa, además de la localización del tumor en cuadrantes externos y la multifocalidad/multicentricidad del tumor mamario (3).

Factor predictivo es cualquier valor asociado al grado de respuesta a un tratamiento específico. En el CM temprano los factores predictivos pueden ser -por su peso a la hora de decidir el tratamiento primario- más útiles clínicamente que los factores pronóstico. Algunos de ellos, como los receptores hormonales y la sobreexpresión del Her-2 son factores pronóstico y predictivos a la vez (12).

3.1- Afectación de los ganglios linfáticos en el cáncer de mama

Los ganglios linfáticos axilares son la localización más frecuente de metástasis del CM. La prevalencia de afectación axilar está entre el 40-70% (16). El estado de los ganglios axilares se ha demostrado repetidamente como el factor único más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con CM (14,17-20). El 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años mientras que, en las pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30%.

En el estudio de Kollias la supervivencia en 14 años de seguimiento de las pacientes con tumores ≤ 1 cm y ganglios negativos fue del 93%, mientras que en las pacientes con ganglios positivos descendió al 40% (21).

3.1.1- Número de ganglios

El número de ganglios afectados es también un factor pronóstico muy significativo. La seguridad en el establecimiento del estado de los ganglios axilares requiere que sea examinado un número suficiente de ganglios. Las investigaciones dirigidas a dilucidar esta cuestión indican que se deben obtener al menos 10 ganglios de la axila para definir el estado ganglionar, especialmente si este resulta negativo.

El IPN es un índice derivado de un estudio multivariado retrospectivo de factores pronóstico en 387 pacientes con CM primario operable (tamaño clínico inferior a 5 cm), capaz de predecir la supervivencia en estas pacientes. El índice está basado en el tamaño del tumor, estadio de ganglios linfáticos y grado histológico, (15,21-24) y permite la estratificación de pacientes en tres grupos con pronóstico distinto. La fórmula es la siguiente:

$$\text{IPN} = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1-3 de acuerdo con estadio A-C)} + \text{grado tumoral (I-III)}.$$

El estadio de los ganglios linfáticos se basa en el resultado de la biopsia de un ganglio axilar inferior, otro apical y un tercero de la cadena mamaria interna, estableciendo:

Estadio A: no afectación de ninguno de los tres ganglios

Estadio B: afectación del ganglio axilar inferior

Estadio C: afectación del ganglio axilar apical y/o afectación del ganglio de la cadena mamaria interna

Cuanto menor es el resultado del IPN mejor es el pronóstico, siendo los tres grupos pronóstico: grupo de buen pronóstico con un IPN <3,4 y una supervivencia a los 10 años del 83%, grupo de moderado pronóstico con IPN entre 3,4 y 5,4 y una supervivencia del 52% y grupo de mal pronóstico con IPN >5,4 y una supervivencia del 13%. El IPN de todas formas, no fue capaz de detectar un subgrupo de pacientes con tan

buen pronóstico que podrían haberse evitado la terapia adyuvante, por lo que sería necesario añadir otros factores pronóstico (25).

Posteriormente el IPN se validó prospectivamente en el mismo hospital (26) y en un estudio interhospitalario con 9149 pacientes (25). También se ha reafirmado su importancia en tumores menores de 1 cm por el grupo de Kollias (15,21-24). En este último se demuestra afectación axilar por metástasis de CM hasta en un 18% de pacientes con tumores de ≤ 1 cm y hasta el 12% de pacientes con tumores de $\leq 0,5$ cm. Con la mejora en la supervivencia conseguida en la década de los 90, Blamey ha demostrado su vigencia (24,27).

3.1.2- Carga tumoral ganglionar

3.1.2.1- Macrometástasis

Desde hace más de medio siglo sabemos que algunos de los ganglios linfáticos clasificados como “negativos” contendrán metástasis “ocultas”. Según la sexta edición de la clasificación TNM en el CM, (10,11,28) el informe patológico debe incluir información sobre el tamaño de la metástasis, en caso de ser considerado el foco de macrometástasis (≥ 2 mm), y el número total de ganglios linfáticos positivos determina la categoría pN.

La presencia de ganglios axilares con metástasis macroscópicas afecta desfavorablemente al pronóstico (29). Sin embargo, las opiniones varían con respecto al significado de las metástasis ocultas o microscópicas (sólo identificadas en cortes rutinarios o secciones seriadas microscópicas).

3.1.2.2- Micrometástasis y células tumorales aisladas

Los términos micrometástasis y células tumorales aisladas han sido definido por el “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) en la 6ª revisión (10) (tabla 1). Las micrometástasis (pN1mi) son agregados de células tumorales cuyo tamaño es $> 0,2$ mm pero menor de 2 mm. Las células tumorales aisladas son células o grupos de células tumorales de tamaño $\leq 0,2$ mm se consideran pN0. Se puede establecer una

subclasificación del estadio pN0 cuando se utilizan técnicas especiales como inmunohistoquímica (IHQ) (pN0i) o técnicas moleculares (pN0 (mol)).

En algunos casos, en un ganglio negativo para metástasis mediante el estudio con el método convencional de hematoxilina-eosina (HE), si se aplican métodos especiales se pueden observar pequeños grupos de células tumorales. En casos con múltiples grupos de células tumorales aisladas en la BSGC no hay un criterio histológico uniforme para separar células tumorales aisladas de micrometástasis. El significado clínico y el manejo de los pacientes tras el diagnóstico de micrometástasis o de células tumorales aisladas es también un punto de controversia importante en la literatura.

Algunos estudios han sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 2 mm (30) tienen cifras de supervivencia comparables a las mujeres sin metástasis ganglionares, mientras que otros sugieren que tienen peor pronóstico incluso aquellas metástasis inferiores a 0,2 mm halladas tras considerar como negativo un ganglio en el examen histológico rutinario con HE siendo identificadas únicamente mediante técnicas de IHQ (27,31). El grupo de Tan (32) va más lejos indicando una gradación, las que presentan metástasis detectadas mediante HE tendrían peor pronóstico que las detectadas únicamente por IHQ, que tendrían a su vez peor pronóstico que las negativas.

Lo que sí está claro es que todos los informes anatomopatológicos deben incluir el número total de ganglios linfáticos recibidos (tanto de la BSGC como de la VA) y la presencia o ausencia de afectación macroscópica metastásica (33,34). Cuando exista afectación macroscópica, con una sección representativa será suficiente para documentar la metástasis. El número de ganglios afectados por metástasis, el tamaño de la metástasis y la presencia o ausencia de extensión tumoral extraganglionar debe ser documentada, al igual que si se han aplicado técnicas especiales para la detección de las metástasis.

Hasta que se disponga de más datos, el panel de expertos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el Instituto Europeo de Oncología (33,34) recomiendan la realización de VA en los casos en que se encuentren micrometástasis en la BSGC, independientemente del método de detección.

En cuanto a las pacientes con células tumorales aisladas, parece que existe el consenso de que tienen un significado pronóstico limitado y son estadiadas como negativas o N0 (33,34,35). En estos casos se recomienda utilizar los criterios del estadiaje de la AJCC para asignarlos un estadio patológico. La decisión final acerca de la terapéutica local y sistémica en cada caso individual deberían estar basadas en el estadiaje y las características del tumor primario y deberá discutirse en equipo (patólogo, cirujano, oncólogo, radioterapeuta...) informando claramente a la paciente de los argumentos a favor y en contra de realizar el VA.

3.2- Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se correlaciona con la presencia y el número de ganglios positivos para metástasis. A mayor tamaño, mayor posibilidad de metástasis a distancia. Pacientes con tumores <1 cm tienen una supervivencia a los 5 años cercana al 99%, mientras que disminuye al 89% en tumores entre 1-3 cm y al 86% en tumores entre 3-5 cm (16).

En caso de no afectación ganglionar, el tamaño tumoral es el factor pronóstico más importante en la decisión de realizar terapia adyuvante o no (12).

De hecho, el riesgo de metástasis en los ganglios axilares aumenta en proporción al tamaño del tumor primario. En tumores menores de 1 cm de diámetro (T1a y T1b de acuerdo con la clasificación TNM), la probabilidad de afectación axilar es el 10-15% (16); (36-38). Si el tumor es mayor de 1 cm el riesgo de afectación ganglionar aumenta al 30% y al 60% si es mayor de 5 cm (T3) (16).

3.3- Tipo y grado histológico

Algunos subtipos histológicos de CM (tubular, mucinoso y medular) tienen mejor pronóstico.

El grado histológico es una medida de la diferenciación del tumor primario. La agrupación en 3 categorías (I-III) según el sistema Scarff-Bloom-Richardson es la más utilizada e indica que a mayor grado menor supervivencia (39). Así, Walls y colaboradores (40) observaron que el grado tumoral se asociaba con un incremento de

metástasis axilares. Sólo un 6% de los tumores de grado I presentaron dicha afectación en contraposición al 60% de los grado III, diferencias que fueron estadísticamente significativas. La mayoría de los estudios lo certifican como factor pronóstico independiente y alguno también como factor predictivo de respuesta al tratamiento sistémico preoperatorio (41).

3.4- Receptores hormonales

La presencia de receptores hormonales positivos en un carcinoma invasivo es simultáneamente un factor pronóstico y predictivo. El efecto pronóstico es de difícil valoración, pues debe evaluarse en ausencia de tratamiento hormonal adyuvante. Sin embargo, la presencia de receptores hormonales positivos es un factor altamente predictivo de buena respuesta al tratamiento hormonal. El receptor de estrógenos representa el paradigma del marcador predictivo de respuesta. Su ausencia predice la no respuesta al tratamiento hormonal en el CM (6).

3.5- Sobreexpresión del receptor Her-2

El receptor Her-2 pertenece a los factores de crecimiento tipo I, constituido por un receptor transmembrana con actividad tirosinquinasa que está sobreexpresado en aproximadamente el 30% de los cánceres de mama. Su sobreexpresión está asociada con mayor agresividad del tumor, mayores tasas de recurrencia, y mayor mortalidad en pacientes con ganglios positivos, mientras que la influencia en ganglios negativos es variable (14,42).

4- Recuerdo anatómico del drenaje linfático del cáncer de mama

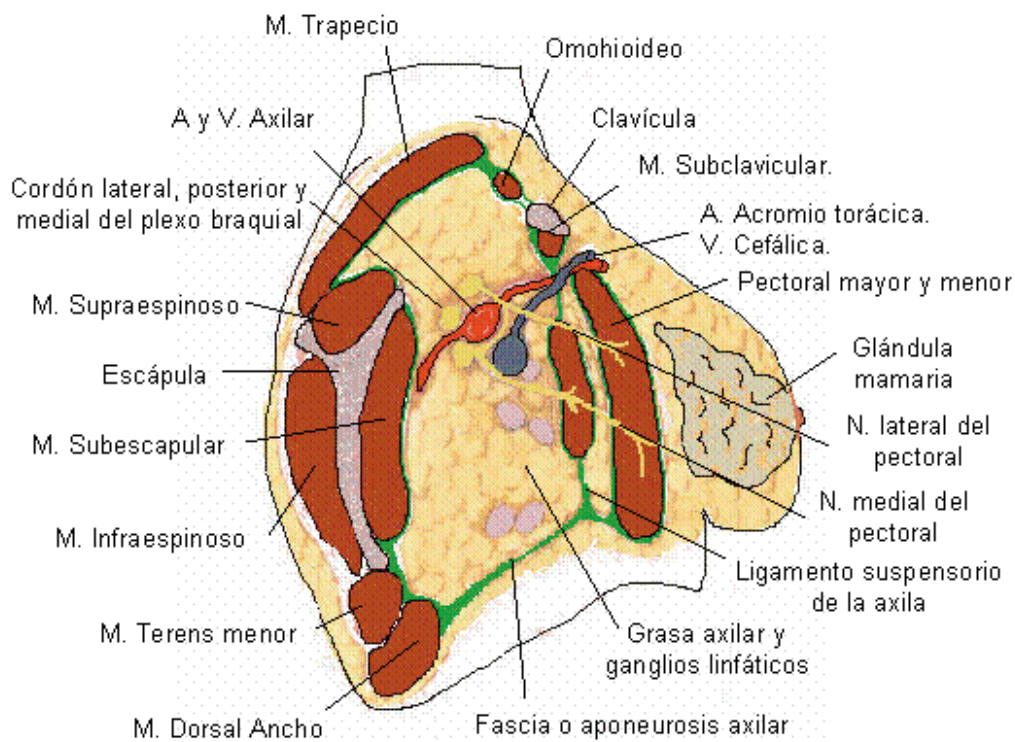
4.1- Anatomía de la axila.

La axila corresponde a un espacio piramidal, con una base, un vértice y cuatro paredes: anterior, medial, lateral y posterior (43).

La base, orientada hacia abajo, está constituida por la piel de la axila y la fascia axilar. Los pliegues axilares anterior (músculo pectoral mayor) y posterior (músculos redondo mayor y dorsal ancho) delimitan claramente el espacio axilar.

- La pared anterior de la axila está formada por el músculo pectoral mayor y su fascia, y el músculo pectoral menor con la fascia clavipectoral.
- La pared medial está formada por el serrato anterior y la porción superior de la pared torácica lateral.
- La pared lateral, estrecha, corresponde al surco intertubercular del húmero, donde se ubican los músculos bíceps y coracobraquial.
- La pared posterior está formada, en la parte alta, por la cara anterior de la escápula y el músculo subescapular; los músculos redondo mayor y dorsal ancho se ubican en la porción inferior de esta pared.
- El vértice de la axila corresponde al punto donde convergen las paredes de la pirámide axilar, punto que establece una comunicación con la raíz del cuello, y está limitado por la clavícula, la primera costilla y la escápula.

Fig 1. Anatomía de la axila. Corte longitudinal



La axila contiene la arteria axilar y sus ramas, la vena axilar con sus afluentes y tributarias, los ganglios axilares y el plexo braquial con sus troncos y ramas.

4.2- Anatomía del drenaje linfático de la mama

A continuación apuntamos muy brevemente cómo se dispone la circulación linfática en la mama y en la axila, para entender mejor el concepto del ganglio centinela (GC). La circulación linfática normal, en el espesor de la glándula mamaria, se distribuye en dos plexos, un plexo superficial o subareolar y otro profundo o aponeurótico en relación con la fascia del músculo pectoral mayor. Un 5% de las pacientes presentan ganglios linfáticos intramamarios, y éstos se consideran aberrantes.

Ambos plexos drenan hacia varios pedículos de salida (fig. 1). Del plexo superficial parten el pedículo axilar y el pedículo de salida hacia los vasos mamarios internos. El pedículo axilar está compuesto por los ganglios axilares próximos a la arteria mamaria externa, los ganglios del espesor de la axila o centrales, y los ganglios infraclaviculares. El pedículo de salida hacia la arteria mamaria interna establece conexiones con los ganglios mediastínicos anteriores y los ganglios mamarios internos contralaterales.

Del plexo profundo parten también dos pedículos de salida. El pedículo transpectoral, representado por el ganglio interpectoral de Rotter (entre ambos músculos pectorales) y que a través de la fascia clavipectoral establece conexiones con los ganglios supraclaviculares, la llamada vía de Grozman. El plexo profundo también drena hacia los ganglios próximos a la arteria mamaria interna y los ganglios mediastínicos anteriores. Estos últimos y a través de una vía retrógrada anómala, la vía de Gerota, pueden establecer conexiones con los ganglios linfáticos del hígado y el diafragma.

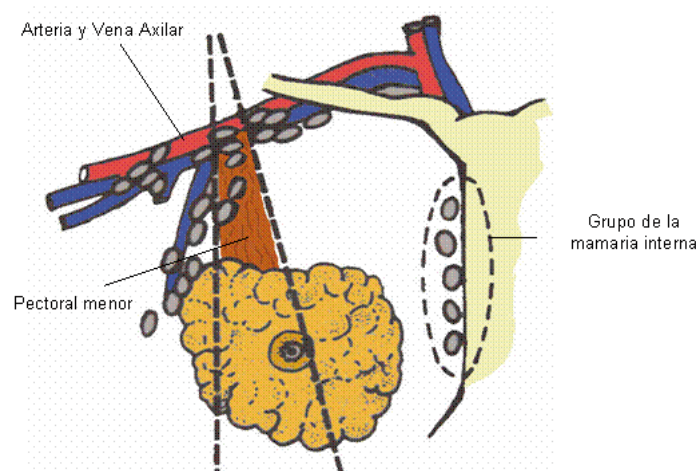
Berg estableció tres niveles quirúrgicos ganglionares en relación al músculo pectoral menor (44) (fig 2).

-El nivel I (base de la axila): formado por los ganglios que están por fuera del borde lateral del músculo. Compuesto por unos 14 ganglios correspondientes a aquellos próximos a la arteria mamaria externa, los ganglios subescapulares y los próximos a la vena axilar. La mayor parte de los ganglios centinela se sitúan en este nivel, cerca de la cola axilar de la mama, siendo fácilmente visualizados mediante ecografía.

-El nivel II (axila media): formado por los ganglios que están por detrás del músculo. Compuesto por 4 a 8 ganglios englobados dentro de la grasa de la axila

-El nivel III (vértice axilar): formado por los ganglios que están por encima del borde medial del músculo. Compuesto por 1 a 4 ganglios en el desfiladero entre la primera costilla y la clavícula (45).

Fig. 2. Posición de los ganglios linfáticos regionales y los niveles de Berg en la mama (modificado de la AJCC Cancer Staging Manual (10)).



El drenaje axilar recoge aproximadamente el 75% de todo el flujo linfático de la mama, mientras que el 25% restante, que viene principalmente de la porción medial y central de la mama, lo hace la cadena ganglionar de la arteria mamaria interna.

La circulación linfática normal es unidireccional, y la bidireccional se considera patológica. La diseminación metastásica se produce de una forma ordenada y progresiva a partir del primer nivel (46,47), luego al segundo y finalmente al tercer nivel (44,48), presentando *skip metastasis* (invasión del nivel superior antes que el inferior) en un 2 a 6% de los casos.

La información pronóstica del ganglio axilar se obtiene a partir del examen histológico de los ganglios axilares obtenido mediante BSCG o VA.

4.3- Anatomía del ganglio linfático

Todo vaso linfático antes de desembocar a la corriente sanguínea, debe pasar por un ganglio linfático. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio. Por el hilio salen las venas y los vasos eferentes, así como entran las arterias y nervios que se distribuyen a lo largo de las trabéculas (49,50). Desde el punto de vista macroscópico, podemos observar en un ganglio dos zonas anatómicas:

1- La **corteza**, que se encuentra en la periferia, donde existen numerosos linfocitos que forman folículos linfoides (conglomerado de linfocitos en relación a células dendríticas sustentaculares) y los senos subcapsulares y peritrabeculares. Los senos linfáticos, son espacios que reciben la linfa procedente de los colectores aferentes y la conducen a la medular.

2- La **médula** está situada en la parte interna, donde las células se organizan en forma de cordones medulares, que conforman trabéculas que se inician en los folículos y se anastomosan entre sí. En esta capa existen también los senos medulares, que reciben la linfa de los senos subcapsulares y la dirigen a los colectores eferentes.

En la estructura histológica del ganglio linfático podemos distinguir:

- 1- cápsula fibrosa de tejido conjuntivo que rodea el ganglio
- 2- trabéculas de tejido fibroso que salen de la cápsula y se unen en el hilio del ganglio
- 3- una trama reticular, formada por fibras de reticulina, células reticulares y macrófagos
- 4- linfocitos, células plasmáticas y macrófagos libres.

Las células metastásicas llegan con la linfa a través de los canales linfáticos aferentes al seno marginal de la periferia del ganglio (fig. 3). La linfa se filtra desde el seno marginal hacia el hilio a través del córtex y paracórtex, los cuales contienen linfocitos y

macrófagos (51). Los depósitos metastásicos son arrastrados por estas células hacia la periferia del ganglio, provocando un aumento del tamaño y de la morfología del córtex, aumento que puede ser localizado o excéntrico. Este cambio focal suele preceder al aumento de tamaño generalizado del córtex y a la eventual afectación de todo el ganglio. Aunque la total afectación del hilio provoca hipoecogenicidad ganglionar y lo convierte en sospechoso, este criterio probablemente representa un extremo del espectro ecográfico de la afectación metastásica ganglionar. (51-54).

Fig. 3. Anatomía del ganglio linfático. El córtex hipoecoico en la ecografía representa el seno marginal, los folículos linfoides y el paracórtex. El paracórtex en ocasiones es discretamente más hiperecogénico debido a la infiltración grasa del hilio. El hilio es hiperecogénico debido a las múltiples interfases de los vasos, la grasa y el seno central.



4.4- Anatomía ecográfica del ganglio

4.4.1- Semiología ecográfica normal

El córtex de un ganglio benigno no estimulado es extremadamente delgado y casi irreconocible en ecografía. Yang (55,56) define como ganglio de características normales aquel con cortical hipoecoica de tamaño <2 mm (con sensibilidad del 95% y especificidad del 44%) y que presenta un hilio central graso hiperecogénico a consecuencia de su contenido en vasos sanguíneos, tejido adiposo y tejido linfático, en el que ocasionalmente es posible visualizar áreas hipoecoicas centrales que representan una lipomatosis incompleta de la porción medular del ganglio. En nuestro estudio, se han realizado punciones a ganglios con un grosor cortical de 2 mm.

4.4.2- Semiología del ganglio sospechoso

El ganglio con criterios de sospecha pierde la correcta relación córtico/medular, presentando una morfología más esférica, en algunos casos presenta un engrosamiento cortical focal (excéntrico) o un engrosamiento cortical difuso, y en la mayoría una marcada hipoecogenicidad del complejo córtico/medular (sustitución del tejido ganglionar normal por metastático), con sustitución o pérdida del hilio (52,57) siendo el ganglio esférico totalmente hipoecoico, el que es altamente sospechoso.

5- Evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

A finales del siglo XIX, la mastectomía radical representaba la única opción terapéutica del CM. El máximo representante fue Halsted que creía ésta era una enfermedad inicialmente local que diseminaba de una forma regional desde la mama hasta la axila y más tarde vía hematógena. La escasa supervivencia de las pacientes (12% a los 10 años) y la observación de que el 20-30% de pacientes con ganglios negativos desarrollaban metástasis (58) llevó a proponer otros modelos de diseminación. El modelo de Fisher propone el concepto de que el CM es una enfermedad sistémica desde el inicio, revolucionando el esquema terapéutico (41). De este modo el tratamiento se vuelve multidisciplinario posibilitando una cirugía cada vez más conservadora que, asociada a la radioterapia y a los tratamientos sistémicos adyuvantes consiguieron mejorar las tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad.

La quimioterapia primaria puede cambiar el estadiaje local del tumor primario posibilitando que muchas pacientes puedan ser candidatas a cirugía conservadora sobre la mama y la axila (59). Las tendencias más actuales nos llevan a terapéuticas cada vez más personalizadas basadas en el TNM y en las características individuales de cada paciente (11,14).

Ante este contexto de cirugía mamaria cada vez más conservadora, la disección de los ganglios axilares o VA continua siendo el método de referencia más decisivo en la evaluación axilar, a pesar de que está asociada a morbilidad alta para la ratio beneficio/riesgo y su valor terapéutico ha sido cuestionado (60).

El beneficio del VA es triple: informa sobre el pronóstico de la paciente, es un criterio para la terapia adyuvante y facilita el control regional de la enfermedad. En contraposición a estos beneficios, se encuentran su morbilidad asociada y el gasto sanitario añadido (ingreso hospitalario y anestesia general). Este procedimiento se asocia a numerosas complicaciones post-quirúrgicas como linfedema (hasta el 18% de casos), dolor (hasta el 56%), disminución de la movilidad del hombro (hasta el 45%) y debilidad del brazo (hasta el 35%). Además, con la introducción del cribado mamográfico que permite avanzar el diagnóstico, las linfadenectomías o VA son negativos en el 80-85% de pacientes con tumores mamarios menores de 2 cm (37,61). De este modo se comenzó a introducir el concepto de cirugía conservadora también para la evaluación axilar. El objetivo sería seleccionar aquellas pacientes que más se beneficiarían de la práctica de un VA completo axilar y en cuáles este procedimiento no aporta ningún beneficio y puede ocasionar complicaciones. Todo esto planteó la necesidad de reducir la agresión quirúrgica en las pacientes sin evidencia de invasión regional.

6- Ganglio centinela

6.1- Concepto

El concepto de GC se aplica a tumores que presentan vías de drenaje linfático bien definidas. El GC es la primera estación de drenaje linfático del tumor primitivo, y su estudio histológico exhaustivo permite predecir la afectación o no del resto de los ganglios axilares. En caso de negatividad se podría evitar el VA.

Por todo ello, cada vez es más necesario un adecuado estadiaje preoperatorio de los ganglios linfáticos axilares para, en consecuencia, adoptar decisiones terapéuticas más específicas en la axila.

6.2- Historia

El concepto de GC no es nuevo. Oliver Cope (62) en 1963 denominó como “ganglio delfín”, al ganglio que podía dar a conocer la naturaleza de un proceso patológico que involucra a un órgano cercano.

En 1977 Ramón Cabañas (63) utilizó la linfangiografía para localizar el GC en pacientes con cáncer de pene y afirmó que este ganglio era la primera localización de las metástasis ganglionares, pudiendo ser el único afectado. Concluyó que si la BSGC era negativa, se podía evitar la linfadenectomía inguinal.

En la década de los 80 Morton (64) aplicó el concepto de GC (GC) en el melanoma maligno mediante la inyección de colorantes vitales alrededor de la lesión y posterior visualización del trayecto linfático y GC teñidos. Morton definió el concepto de “mapeo linfático intraoperatorio” e indicó la necesidad de una curva de aprendizaje de la técnica en al menos 30 pacientes para conseguir buenos resultados.

6.3- Aplicación al cáncer de mama

Podemos considerar la BSGC como opción innovadora de estadiaje ganglionar del CM que ha ido ganando aceptación por su elevada fiabilidad, y en la actualidad está establecida como una alternativa válida a la disección axilar convencional sistemática en estadios precoces del CM.

En 1994 Giuliano (65) aplicó el uso intraoperatorio del colorante azul vital en CM revelando una sensibilidad del 88% y valor predictivo negativo del 93,5%. Más tarde, Albertini (66) utilizó una combinación del colorante vital y un trazador radioactivo para localizar el primer ganglio linfático que recoge el drenaje del tumor obteniendo un elevado valor predictivo de la técnica (> 95%).

La hipótesis de validación de la técnica del GC la efectuó Turner (67), estudiando las 103 primeras pacientes intervenidas por Giuliano. En estas pacientes Turner localizó el GC mediante la utilización de colorante vital, completando posteriormente el VA. Llevó a cabo el estudio histopatológico de los GC mediante tinción con HE y técnicas de IHQ para citoqueratinas. En las pacientes con GC libre de enfermedad, aplicó el mismo estudio en el resto de ganglios extirpados (ganglios no centinela), hallando metástasis sólo en 1 ganglio no centinela. Turner concluyó que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación de un ganglio no centinela es del 0,1%. Por tanto, la identificación del GC y su estudio histopatológico mediante HE y técnicas de IHQ es un indicador fiable del estado de los ganglios axilares en las pacientes con CM. Otros

estudios han obtenido altos valores de sensibilidad y valor predictivo negativo, como Krag, sensibilidad del 88,6%, valor predictivo negativo de 95,7% y una tasa de falsos negativos del 0-11% (46,65,68).

Con el fin de disminuir el porcentaje de estos falsos negativos intraoperatorios con el método de congelación convencional (19%), Veronesi utiliza uno más extenso que mejora la sensibilidad (93,7%) y disminuye la tasa de falsos negativos a 2,7%, pero aumenta la demora intraoperatoria a 40 minutos (69). Otros grupos (como el nuestro) utilizan la citología por raspado (70). Si los ganglios extraídos son negativos, se presume que la axila está libre de enfermedad (71,72). Si son positivos, la paciente es sometida a un VA para evaluar el número de ganglios afectados para permitir un estadiaje más preciso y un control local de la enfermedad más completo. De hecho, la BSGC tiene una sensibilidad del 71-100% con unos falsos negativos de hasta el 8,4%, con un rango del 0-29% según los estudios, necesitándose un VA posterior (73).

La aplicación clínica de la técnica de la BSGC en tumores diagnosticados en estadios precoces es actualmente la norma en la mayoría de los centros. La localización y exéresis de los GC supone la obtención de una muestra mucho menor en comparación con la obtenida en el VA completo. Esto va a conllevar un estudio histopatológico mucho más minucioso y sensible, que consigue una estadificación más exacta y evita los efectos secundarios de la intervención más radical.

Pero esta técnica de estadiaje axilar tiene más puntos a resolver. Por ejemplo, se han de administrar radioisótopos al paciente y la distribución del radiotrazador puede ser lenta o escasa obligando a utilizar otras técnicas de inyección del radiotrazador que permitan identificar otros ganglios de distribución más rápida. Además, existe la posibilidad de que el GC no se localice, se prolonga el tiempo quirúrgico, es necesaria la coordinación de diferentes profesionales y los patólogos deben tomar decisiones rápidas en base al análisis del ganglio extraído. Otras objeciones a la BSGC son que la técnica *per se* es muy compleja y que su éxito depende mucho de la destreza y experiencia del equipo de profesionales (74,75). Por otro lado, algunas series muestran riesgo de reacción sistémica al Lymphazurin blue utilizado en el mapeo del GC (76). Aunque el riesgo es

pequeño, sería ideal evitar la exposición al trazador en aquellas pacientes con metástasis ganglionares.

El grupo de Goyal no ha encontrado diferencias entre la morbilidad del VA diferido respecto al VA inmediato tras una BSGC positiva (77), aunque sí ha encontrado que el tiempo operatorio y la dificultad quirúrgica son mayores en el diferido seguramente como consecuencia a la cicatrización y obliteración de los planos quirúrgicos. Una potencial desventaja del estudio intraoperatorio es que la paciente entra en quirófano sin saber si se le practicará finalmente un VA o no.

Consecuentemente, el éxito de la técnica de la BSCG se basa en una correcta selección de las pacientes. El riesgo de afectación axilar está directamente relacionado con el tamaño del tumor primitivo, evitando el procedimiento en pacientes con alta sospecha preoperatoria de metástasis ganglionar o pacientes en que se ha confirmado afectación metastásica linfática (78,79). Las lesiones tumorales menores de 5 mm tienen apenas un 4% de afectación axilar y son precisamente estos casos los que más se benefician de este procedimiento (80).

Siguiendo la tendencia de la cirugía conservadora, ahora que se ha incorporado el estudio mediante BSGC, el objetivo es la selección de las mismas, es decir, intentar saber preoperatoriamente qué pacientes van a requerir posteriormente a la BSCG la práctica de un VA, lo que evitaría un segundo procedimiento quirúrgico.

Varios estudios han sugerido que la ecografía axilar y la punción con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG) deberían ser incluidas en el estudio preoperatorio de forma rutinaria. La razón reside en que mejora el valor predictivo negativo (VPN) de la BSGC y reduce el tiempo quirúrgico a que permite la valoración preoperatoria de las pacientes (81-85).

En la actualidad, existen numerosas variaciones metodológicas en la práctica de la BSGC. Para homogeneizar los aspectos relacionados con el método y la indicación de la técnica, en España se realizan las Reuniones de Consenso Nacionales que han establecido las indicaciones aceptadas para sustituir al VA clásico por la BSGC en pacientes con CM (86).

7- Estadiaje prequirúrgico axilar

Hasta hace sólo unos años, si pretendíamos una valoración de los ganglios axilares no invasiva para evitar la morbilidad y otros riesgos asociados a la práctica quirúrgica, el examen físico era el único modo de determinar el estado axilar, pero éste presenta una sensibilidad baja (entre el 33 y 68%). Además es un método que presenta una alta tasa de falsos positivos ya que no puede diferenciar entre ganglios inflamatorios y metastásicos y no es útil en ganglios de pequeño tamaño y profundos (falsos negativos) (87,88).

La alternativa a la palpación en el estadiaje no invasivo preoperatorio serían las pruebas de imagen. En general, el objetivo de las pruebas de imagen es confirmar el diagnóstico clínico o detectar enfermedades en estadios subclínicos para obtener un diagnóstico precoz con el que llegar a ser capaces de realizar tratamientos más específicos y menos agresivos, y al mismo tiempo, mejorar el pronóstico de las pacientes.

Si un método diagnóstico no invasivo, o mínimamente invasivo, pudiese proporcionar la situación preoperatoria precisa de la axila, se podría evitar la disección axilar en aquellas pacientes en las que no se detectaran ganglios afectos.

Se han realizado múltiples estudios con técnicas de imagen para intentar estadiar la axila preoperatoriamente, mediante gammagrafía obteniendo una sensibilidad entre 67-100% y especificidad entre 80-90% (89), o mediante tomografía computerizada de alta resolución con una sensibilidad de 90% y especificidad de 82% (90,91).

Los avances más recientes con PET (positrón emission tomography scanning) obtienen una sensibilidad entre 82-95% y un valor predictivo negativo de 88% (92-94) y con RM con contraste obtienen un valor predictivo negativo de 100% (95-97). Pero aunque estas técnicas sean fiables en la predicción de la ausencia de metástasis ganglionares en mujeres con CM, no están realmente disponibles ya que son muy caras y es necesario confirmar los resultados en estudios multicéntricos.

8- Ecografía y punción con aguja fina

La ecografía es una técnica relativamente barata de amplia difusión, muy accesible y no invasiva. Es cómoda para la paciente y nos permite el estudio de los ganglios palpables y de los no palpables, pudiendo estudiar sus características morfológicas gracias a la alta calidad de la imagen que tienen los ecógrafos actuales y el acceso a los mismos con el control de la punción.

La sensibilidad de la ecografía en la detección de metástasis ganglionares en el CM se mueve en un rango del 50% al 87%, dependiendo de los criterios usados para definir los ganglios sospechosos (72,81,87,98). Estudios con una sensibilidad más alta, generalmente, tienen una especificidad más baja (aproximadamente el 50%). Si bien el estudio ecográfico valora correctamente los ganglios del primer nivel, en algunas ocasiones, con una buena técnica y un utillaje apropiado, se pueden detectar ganglios metastásicos en el segundo y tercer nivel de Berg.

La PAAF es la prueba intervencionista más rápida y económica. No requiere preparación y es prácticamente inocua. Se conoce como aspiración con aguja fina porque se utilizan agujas de grosor de 25 a 21G (0,8 mm.) para la obtención de la muestra a analizar. Es un método que se utiliza para extraer células de una lesión, de forma que los hallazgos citológicos obtenidos a partir de las mismas, sean capaces de determinar si hay benignidad o malignidad. La técnica se basa en la posibilidad de discernir entre las células tumorales y las células normales. Las primeras, tienden a estar menos cohesionadas y pueden ser extraídas más fácilmente. La posibilidad de añadir la PAAF del ganglio ecográficamente más sospechoso ha demostrado que se puede incrementar la sensibilidad del estadiaje preoperatorio hasta el 80% y la especificidad al 100% (72,74,80,81,85,88,99)

El estadiaje adicional preoperatorio de los ganglios axilares con ecografía + PAAF podría permitir seleccionar a las pacientes con metástasis ganglionares a VA directamente, lo cual evitaría un segundo procedimiento quirúrgico.

La evaluación de la axila mediante ecografía asociada a la PAAF es otro método no quirúrgico para estadiar la axila (74,82,88,100,101). Mediante la ecografía es posible detectar en algunas ocasiones, ganglios axilares, identificar el más sospechoso y realizar una PAAF de la zona más sospechosa del ganglio.

El estudio axilar mediante PAAF para la detección de metástasis en ganglios axilares en pacientes con CM tiene bastantes ventajas:

1. Prácticamente no tiene morbilidad, es rápida y bien tolerada por ser mínimamente invasiva.
2. La muestra obtenida es evaluada mediante examen citológico cuya interpretación es más rápida que un procedimiento quirúrgico.
3. Evita a las pacientes con adenopatías positivas la realización de la BSGC y las hace directamente candidatas a VA (72,74,82,100,102,103) minimizando el número de cirugías a las que deben someterse. Las pacientes con patología metastásica ganglionar podrían ser candidatas en algunos protocolos a quimioterapia primaria (104).
4. Se considera que la PAAF en estos casos, no tiene resultados falsos positivos (74,81,84,88,100,105). Las causas de falsos positivos referidas en la literatura son debidas fundamentalmente a la malinterpretación celular o al muestreo inadecuado del ganglio (85,101,106).
5. A pesar de las supuestas ventajas de la PAAF, este procedimiento no ha sido ampliamente adoptado para el estadiaje inicial del CM. La mayoría de los estudios previos han incluido pacientes con ganglios afectados en la ecografía (82,88) o sólo aquellas con CM localmente avanzado y han concluido que la PAAF es muy útil en estas pacientes. Algunos autores (74) sugieren que ésta técnica sólo puede reemplazar la BSGC en el estadiaje preoperatorio de tumores grandes, mientras que otros (101) sugieren que la PAAF de los ganglios axilares debería incluirse en el estadiaje preoperatorio de todos los CM primarios. Por consiguiente, las

indicaciones de la PAAF de la axila aún no han sido claramente establecidas.

Hay estudios que utilizan la BAG axilar, (53,54,107) con buena validez diagnóstica y es una técnica sin complicaciones.

Los escasos estudios centrados en los criterios ecográficos de afectación metastásica de la cortical ganglionar (52,54,90) concluyen que los cambios morfológicos corticales son un hallazgo importante. Estos tres estudios han sido realizados en ganglios in vitro, no en vivos.

En caso de visualizarse varios debería tenerse en cuenta la punción del más cercano a la mama, ya que tiene más posibilidades de ser el centinela (108).

Hay autores (109) que señalan que la ecografía axilar y la ecografía axilar con PAAF se deben incluir en los protocolos diagnósticos.

Debido a todo lo anterior, a la seguridad y fiabilidad de la técnica, a que se podía obtener un beneficio asistencial en aquellas mujeres en que se demostrasen metástasis pudiendo evitarse una cirugía y a que no era anticipable ningún tipo de perjuicio (ya que en caso de resultado negativo el procedimiento a seguir sería el mismo realizado hasta el momento) en Althaia-Xarxa Assistencial de Manresa se planteó en el año 2005 la validación de la ecografía axilar y la PAAF de ganglios axilares para el estadiaje preoperatorio del cáncer de mama.

II- HIPÓTESIS

II- HIPÓTESIS

La evaluación de la axila mediante ecografía asociada o no a la PAAF podría facilitar el estadiaje axilar no quirúrgico en pacientes con CM. De esta forma la selección de las pacientes hacia BSGC o VA podría ser más precisa, eficaz y rápida y menos traumática.

La PAAF tiene una validez diagnóstica suficiente para la detección de metástasis en los ganglios axilares.

Los factores pronóstico (grado histológico, receptores hormonales, Her-2 y las variables morfológicas del tumor primario (tamaño) están relacionadas con una mayor prevalencia de afectación metastásica axilar.

III- OBJETIVOS

III- OBJETIVOS

1- Objetivo principal

Evaluar la validez diagnóstica de la PAAF en la detección de metástasis en ganglios axilares en pacientes con CM respecto a los hallazgos histológicos del VA y la BSCG como pruebas de referencia.

2- Objetivos secundarios

2.1- Evaluar la validez diagnóstica de la semiología de los ganglios axilares mediante ecografía en la detección de metástasis en ganglios axilares en pacientes con CM respecto a los hallazgos histológicos del VA y la BSCG como pruebas de referencia.

2.2- Describir y correlacionar los cambios ecográficos en la cortical de las adenopatías axilares en pacientes con CM con el resultado citológico de la PAAF.

2.3- Analizar la asociación entre las variables del tumor (Her-2, receptores hormonales y grado tumoral) y la positividad ganglionar.

2.4- Evaluar la validez diagnóstica de la combinación de la ecografía y la PAAF en la detección de metástasis en ganglios axilares en pacientes con CM respecto a los hallazgos histológicos del VA y la BSCG como pruebas de referencia.

2.5- Evaluar la utilidad de la ecografía y la PAAF combinadas en la decisión terapéutica.

IV- MATERIAL Y MÉTODO

IV- MATERIAL Y MÉTODO

1- Diseño

Estudio prospectivo observacional de la validez diagnóstica de la ecografía y PAAF respecto los hallazgos histológicos de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) como pruebas de referencia para la detección de metástasis en ganglios axilares en pacientes con CM.

2- Área de estudio

El estudio se realizó en Althaia-Xarxa Assistencial de Manresa, hospital comarcal que pertenece a la Xarxa Hospitalaria de Utilització Pública (XHUP) de Cataluña con una población de referencia de 206129 habitantes, procedentes del área de influencia territorial de la ciudad de Manresa -básicamente Bages (192824 habitantes) y Solsonès (13305 habitantes)-. Actualmente disponemos de 426 camas de hospitalización de agudos, de 51 camas de carácter privado y de 150 plazas de atención a la dependencia. El Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (que abarca Bages, Solsonès, Berguedà y Cerdanya, con 29917 mujeres entre 49 y 69 años) se inició en el año 2000, quedando centralizadas las pruebas complementarias y el estadiaje y tratamiento en nuestro hospital.

En 1998 se introdujo la técnica de la BSGC, pero no es hasta el 2004 que el servicio de Radiología se planteó la realización de la selección de las pacientes con posible CM mediante ecografía y PAAF axilar.

3- Sujetos de estudio

3.1- Procedencia

Se incluyeron a todas las pacientes atendidas consecutivamente en el servicio de Radiología de Althaia entre 1 de julio del 2005 y 30 de junio del 2009, procedentes de consultas externas de Althaia, ambulatorios del Bages y Solsonès, centros privados de

MATERIAL Y MÉTODO

Manresa, programa de cribado poblacional de cáncer de mama, urgencias de Althaia y otros (Hospital de Puigcerdà, Hospital Sant Bernabé de Berga y Hospital de Solsona).

En este período se realizaron en el Servicio de Radiología 14332 mamografías hospitalarias, 38636 mamografías de cribado, 3888 ecografías de mama, 442 ecografías axilares, 204 PAAF axilares y 32 BAG. La actividad de nuestra Unidad de Patología Mamaria queda reflejada en la tabla 3 (los datos se han obtenido del Servicio de Cirugía).

MATERIAL Y MÉTODO

Tabla 3. Actividad de la Unidad de Patología Mamaria. Datos obtenidos del departamento de cirugía.

	AÑO 2005	AÑO 2006	AÑO 2007	AÑO 2008	AÑO 2009
Consultas externas	2290	2872	2936	3132	3385
Pacientes intervenidos	177	202	234	246	275
Intervenciones quirúrgicas	186	210	252	255	291
Patología benigna	64 (36'2%)	38 (18'8%)	48 (20'5%)	68 (27'6%)	79 (28'7%)
Cir. plástica de Mama	22 (12'4%)	37 (18'3%)	47 (20'1%)	50 (20'3%)	53 (19'3%)
Neoplasias de mama	91 (51'4%)	127 (62'9%)	139 (59'4%)	128 (52'1%)	143 (52%)
Mastectomía	19 (20,9%)	49 (38,6%)	49 (35'3%)	45 (35'2%)	30 (21%)
Reconstrucción inmediata post-mastectomía	11 (57,9%)	26 (53,1%)	18 (36'7%)	23 (51'1%)	8 (26'7%)
Cirugía conservadora	72 (79,1%)	78 (61,4%)	90 (64'7%)	83 (64'8%)	113 (79'1%)
BSGC	48 (52'7%)	62 (48'8%)	71 (51'1%)	66 (51'6%)	79 (55'3%)
Linfadenectomía	11 (22,9%)	11 (17,7%)	10 (14'1%)	11 (16'6%)	11 (13'9%)
Linfadenectomía diferida	2 (22,3%)	4 (50%)	4 (22'2%)	3 (33'3%)	7 (43'8%)
Ampliación márgenes y linfadenectomía	3 (33,3%)	2 (25%)	6 (33'4%)	3 (33'3%)	2 (12,4%)
Estadíos iniciales del cáncer	40 (44%)	49 (38,6%)	55 (39'6%)	60 (46'9%)	63 (44'1%)

3.2- Criterios de inclusión

- 1- Pacientes con sospecha radiológica (por mamografía o ecografía) de CM, BI-RADS (Breast Imaging Report and Database System) 4 ó 5, o BI-RADS 6 como estudio previo al tratamiento quirúrgico.
- 2- Pacientes con diagnóstico reciente de CM (BI-RADS 6) mediante histología en otro centro que fueron remitidas a nuestro hospital para el tratamiento quirúrgico y a las que no se les había practicado previamente estudio axilar con ecografía.
- 3- Pacientes con adenopatía axilar como único hallazgo clínico (estudio de cáncer de origen desconocido)
- 4- Haber firmado el consentimiento informado para la realización de la prueba diagnóstica. Se añade como documento adjunto una copia del certificado de aprobación del CEIC.

3.3- Criterios de exclusión

- 1- Pacientes a las que se practicó BAG del ganglio axilar como primer procedimiento
- 2- Pacientes sin cirugía axilar posterior por contraindicación clínica o rechazo expreso de la paciente (edad avanzada, mal estado general, rechazo por parte de la paciente...)
- 3- Pacientes en las que la BAG mamaria no demostró finalmente CM
- 4- Pacientes que la PAAF axilar mostró patología de otro origen

No fueron motivo de exclusión el tamaño del tumor mamario. Aunque se recogieron datos sobre clínica axilar, ésta no determinó la inclusión o no en el estudio.

Si la sospecha o el diagnóstico fueron de cáncer bilateral se realizó estudio axilar bilateral. Para el estudio analítico de los datos el tumor y cada axila homolateral fueron tratados como dato independiente.

A todas las pacientes a las que se diagnosticó CM se les practicó cirugía axilar, BSCG y/o VA. No se excluyó a las pacientes con quimioterapia u hormonoterapia primarias. Nuestro protocolo asistencial determina que las pacientes sometidas a tratamiento primario son sometidas a VA posterior.

3.4- Estadiaje de las pacientes

Nuestro protocolo asistencial define que en el estadiaje pre-tratamiento de todas las pacientes con CM se debe realizar mamografía bilateral, ecografía mamaria y ecografía axilar, biopsia del tumor mamario y PAAF del ganglio axilar si se considera necesario, resonancia bilateral de mama y reevaluación ecográfica con BAG cuando ésta detecta otras lesiones. No contempla, sin embargo el estadiaje axilar en pacientes con carcinoma ductal in situ.

Para el estadiaje de las pacientes con CM se utilizó la sexta versión del sistema TNM de la AJCC (tablas 1 y 2) (10,11).

3.5- Tamaño muestral

Para conseguir una precisión del 10% en la estimación de la sensibilidad de la PAAF en la detección de metástasis ganglionares en pacientes con CM, mediante un intervalo de confianza asintótico Normal al 95% bilateral, asumiendo una sensibilidad del 75% respecto a las pruebas de referencia la cirugía axilar (BSCG y/o VA) (81), fue necesario incluir 72 pacientes con PAAF positiva.

Asumiendo una prevalencia de metástasis en los ganglios axilares del 40% fue necesario reclutar 180 mujeres con CM y estudio axilar por ECO-PAAF.

4- Realización de la prueba

4.1- Ecografía

Se utilizaron sondas lineales de alta resolución en dos ecógrafos clínicamente equivalentes 1-Toshiba-Aplio (Toshiba Medical Systems) con sonda lineal multifrecuencia de 8MHz y 2-Siemens-Premium edition-Acuson Antares con una sonda lineal multifrecuencia de 7,27-11,43MHz.

Se colocó a la paciente en decúbito supino o en decúbito lateral con la mano ipsilateral apoyada detrás de la cabeza, con una almohada para apoyo en la espalda, de manera que facilitase el estudio ecográfico y la posterior punción. La ecografía se inició en la parte inferior de la axila en dirección ascendente hacia la fosa axilar, con especial atención en la axila inferior, posterior al cruce entre el pectoral mayor y el cuadrante superoexterno del disco mamario ya que es una localización frecuente del GC (46) con el propósito de detectar como mínimo un ganglio.

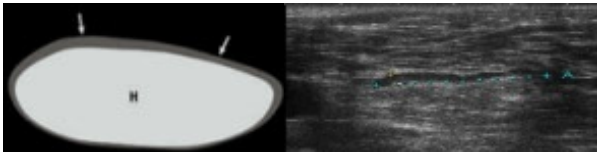
Se consideró como ecografía negativa (ECO-) aquella en la cual no se visualizan ganglios axilares y como ecografía positiva (ECO+) aquella en que sí se visualizan ganglios axilares, recogiendo el número de ganglios visualizados, su tamaño y las características morfológicas ecográficas de los ganglios observados. Más tarde, basándonos en la clasificación de Bedi (54) los reclasificamos en seis tipos según la morfología cortical (fig. 4). Para el análisis estadístico los ganglios con características de los tipos 1-2 fueron considerados como benignos o negativos, los tipos 3, 4, 5 y 6 sospechosos de malignidad o positivos.

Fig. 4. Clasificación morfológica de los ganglios propuesta por Bedi (54).

Tipos 1-2 = benignos



Tipo 1. Prácticamente no tiene córtex (flechas) que mide menos de 1mm, teniendo paradójicamente el hilio áreas hipoeicóicas debido a la presencia de escasos vasos y mayor número de adipocitos, mientras que las áreas más hiperecogénicas presentan mayor número de vasos y trabéculas.



Tipo 2. El córtex es uniformemente delgado e hipoeicóico (flechas) y mide menos de 3mm.

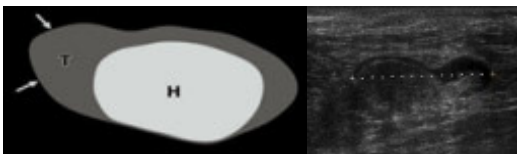
Tipos 3-6 = sospechosos



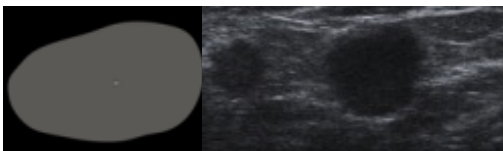
Tipo 3. Engrosamiento cortical uniforme mayor de 3mm con lobulaciones menores en la superficie (flechas). El hilio hiperecóico tiene más interfases refringentes que el tipo 2.



Tipo 4. Presenta lobulaciones corticales (flechas) generalizadas.



Tipo 5. Caracterizado por engrosamiento focal del córtex debido al depósito de metástasis (T), H=hilio.



Tipo 6. Ganglio completamente hipoeicóico, sin hilio debido a la afectación metastásica.

Una vez localizado/s el/los ganglio/s, se explicó a la paciente en qué consistía la PAAF, los beneficios que se obtendrían y sus posibles complicaciones. El mismo radiólogo realizó la ecografía y la PAAF. Habitualmente en las pacientes con BI-RADS 5 y BI-RADS 4b-c se realiza la PAAF axilar al mismo tiempo que la BAG mamaria, exceptuando cuando la sospecha es un BI-RADS 4a en que se espera al resultado de la histología para realizar la PAAF axilar.

En el grupo de pacientes con sospecha radiológica de CM (BI-RADS 4 y 5) y en los 2 cánceres de primario desconocido, el estudio axilar tanto ecográfico como la PAAF se realizó desconociendo el resultado anatomopatológico y de clínica axilar. En los pacientes diagnosticados en centros externos (BI-RADS 6) se conocía previamente el diagnóstico del tumor primario.

4.2- Punción aspiración con aguja fina

4.2.1- Material (fig. 5):

1-Agujas: Se utilizaron agujas de calibre 21G y una longitud de 40 mm, con conos transparentes que facilitan el control de la cantidad de material aspirado y del momento en el cual podemos interrumpir la aspiración.

2-Jeringas: se utilizaron jeringas de 10 y 20 ml. unidas a la aguja mediante una conexión que nos permitió realizar la aspiración controlando la presión negativa de forma continua con la ayuda de un técnico/a.

3- Desinfectante: solución yodada y alcohol, para limpiar la piel. Sirve también como gel transmisor evitando las interferencias de la interfase aire-piel.

4-Portas: Se utilizaron 4-6 portas sobre los que se realizaron las extensiones celulares, todos los portas se introdujeron de forma inmediata en una solución alcohólica.

5-Frasco con formol: Posteriormente se realizó lavado de la aguja con formol y se introdujo en un tubo de ensayo con esta solución.

Fig. 5. Material utilizado en las punciones.



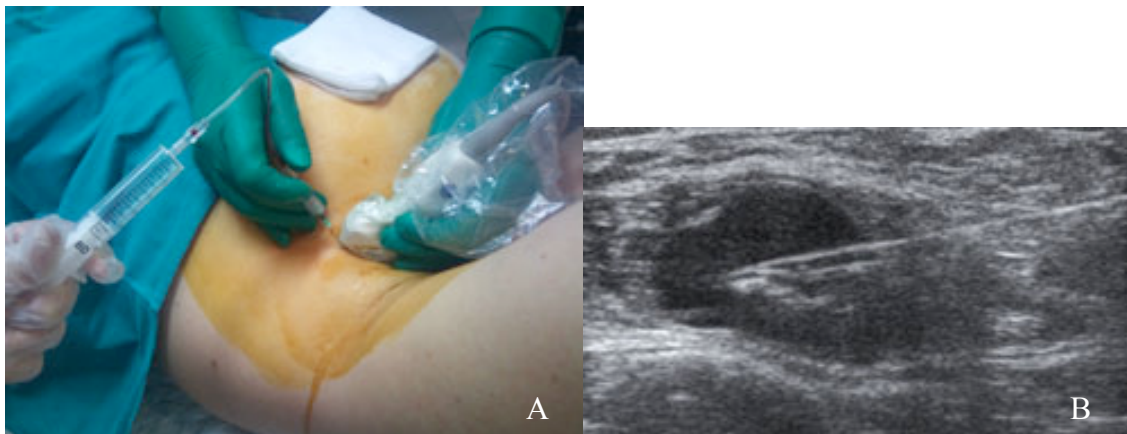
4.2.2- Técnica

Se tomó muestra mediante PAAF del ganglio más sospechoso. En caso de haber más de uno o si todos presentaban características no patológicas se seleccionó el de mayor tamaño o el más cercano a la mama. La PAAF se realizó en todos los casos de la zona ganglionar más sospechosa. En los casos en que hubo duda diagnóstica o dificultad metodológica se realizó la técnica entre 2 radiólogos. En caso de resultado repetidamente negativo y alta sospecha ecográfica se realizó BAG.

Se decidió el punto de entrada de la aguja buscando el trayecto más corto hasta el ganglio de interés. Siempre manteniendo la visión en tiempo real, atravesamos la piel con la aguja, buscando que el trayecto se mantuviera lo más paralelo posible al haz de ultrasonidos y seguimos el avance de la misma hasta observar su punta en la periferia del ganglio. No se administró anestesia local de rutina, únicamente se administró si la paciente mostró dolor. La aguja fue empujada hasta observarla dentro del córtex y se mantuvo la presión negativa con la jeringa mientras se realizaron movimientos de vaivén a través del orificio cutáneo (fig. 6). En los ganglios sospechosos la aguja se dirigió a múltiples zonas del mismo. En los ganglios indeterminados la aguja se dirigió al volumen de la zona más sospechosa. En ganglios de características benignas, la aguja se dirigió a la zona subcortical (el área que primero se suele ver afectada por metástasis). Una vez recogido material suficiente (el material debía haber cubierto al

menos el cono de la aguja) el émbolo de la jeringa fue soltándose suavemente y se extrajo la aguja de la lesión. Se realizó compresión de la zona de punción. El personal de laboratorio se llevó la muestra para su procesado. Se recogieron las complicaciones inmediatas post-procedimiento.

Fig. 6. Procedimiento de la PAAF axilar (A) con control ecográfico de la aguja (B). Se visualiza la aguja en el interior de un ganglio globuloso hipo-anecoico tipo 6.



5- Prueba de referencia

Se utilizó como prueba de referencia para la detección de metástasis axilares el estudio histológico de los ganglios obtenidos mediante la BSCG o el VA.

5.1- Vaciamiento axilar

La técnica quirúrgica del VA consistió en extirpar la grasa y los ganglios comprendidos entre la vena axilar como límite superior, la pared costal como límite interno y el músculo dorsal ancho como límite externo. Se separó la grasa axilar del margen externo del pectoral mayor siguiendo hacia el espacio interpectoral (ganglio de Roter). Se respetaron los vasos y (112) nervios de ambos músculos pectorales. Se practicó la separación de la grasa de la pared torácica respetando el nervio torácico largo, llegando al plano del músculo subescapular. Posterior disección de la fascia clavipectoral y del ligamento suspensorio de la axila hasta llegar al paquete vasculonervioso axilar. Se movilizó la grasa del espacio inferior a la vena axilar conservando o ligando si no es posible la vena torácica anterior y la vena torácica lateral (o mamaria externa). Se

profundizó hasta a la vena subescapular y nervio del dorsal ancho. Se completó la disección hasta el margen anteroexterno del dorsal ancho.

5.2- Biopsia selectiva del ganglio centinela

Desde el inicio de la técnica en Althaia en noviembre 1999, hemos seguido el protocolo del grupo del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, como centro experto de referencia (112).

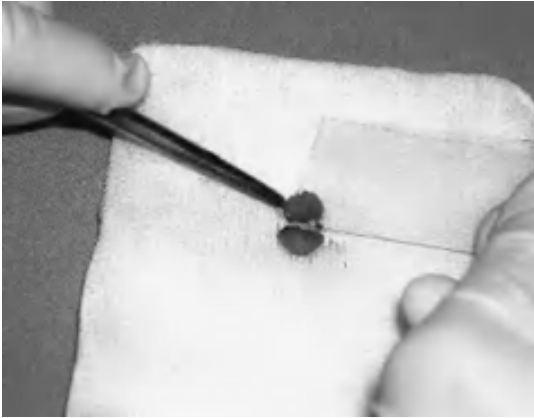
El día anterior a la intervención, la paciente se desplazó al Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, donde se inyectó el radiotrazador de forma intratumoral (coloide de albúmina humana marcados con ^{99}Tc -mibi) con una inyección de refuerzo cutáneo. La inyección se guió por ecografía o por estereotaxia en función de la tipología de imagen radiológica.

Se practicó una linfogammagrafía preoperatoria con proyección anteroposterior y oblicua entre 2 y 4 h después de la inyección, para detectar los drenajes del tumor dentro y fuera de la axila, y se marcó la situación de los ganglios en la piel de la paciente.

Al día siguiente (entre 18 y 22 h después de la inyección), con la asistencia de un especialista en medicina nuclear del Hospital Trias i Pujol en el quirófano de Manresa, se practicó la exéresis radioguiada del ganglio o ganglios centinelas guiados por sonda gamma portátil. Si la localización relativa del tumor y del ganglio lo permitía, se empezó por la biopsia del ganglio, con la finalidad de proceder a su valoración intraoperatoria (fig. 7) por el Servicio de Anatomía Patológica (ver apartado 6.2).

En caso de citología positiva, se continuó la intervención con el VA. Si se detectó el GC en la cadena de la mamaria interna, el estudio patológico de este ganglio se difirió, ya que su afectación no hizo variar el tratamiento quirúrgico.

Fig. 7. Técnica citológica peroperatoria del GC.



5.3- Criterios de inclusión y exclusión para la BSGC.

Los criterios que se utilizan para la realización de la BSGC fueron los establecidos en las Reuniones Nacionales de Consenso sobre Ganglio Centinela y Cáncer de mama realizadas en Salamanca (113) y Murcia (113,114).

Criterios de inclusión:

- Carcinoma infiltrante <30 mm con axila negativa (clínica y ecográficamente con o sin PAAF).
- Carcinoma intraductal extenso, palpable o de alto grado, por la posibilidad de microinvasión.
- Carcinoma multifocal con biopsia de cada foco.
- En casos seleccionados portadores de mamoplastia de aumento o de reducción.
- En casos seleccionados antes de quimioterapia adyuvante en pacientes con relación tumor/mama desfavorable pero región axilar clínica y ecográficamente negativa.

Criterios de exclusión:

- Embarazo (en discusión, algunos grupos no lo consideran criterio de exclusión)
- CDI > 30 mm.
- Tumores multicéntricos
- CM localmente avanzado y CM inflamatorio
- Cirugía / radioterapia previa sobre axila
- En caso de cirugía conservadora previa con BSCG.
- Adenopatías palpables o visibles por ecografía, con PAAF positiva, excepto si se pretende valorar el drenaje hacia la cadena de la mamaria interna.

No representan criterios de exclusión el CM en el hombre ni la biopsia excisional, siempre que se realice la BSGC antes de 30 días.

6- Estudio anatomopatológico

6.1- Estudio citológico de las PAAF

Una vez en el Servicio de Anatomía Patológica y tras un fijado mínimo de 30 minutos se tiñeron las extensiones con Papanicolau (106,115) y se procesó el material de lavado de aguja (cell-blok) como biopsia (116).

Las muestras fueron interpretadas tal como recomiendan las guías europeas (33):

-positivas si presentan celularidad maligna (C4-5)

-negativas si presentan sólo células propias del ganglio o células sin atipias (C2).

-acelular o insuficiente, si no hay células o la muestra está constituida solo por material hemático (C1)

-indeterminado si la muestra presenta atipias, pero no es concluyente de malignidad (C4-5).

Se consideró que la PAAF fue válida si había celularidad linfoide en la muestra. En caso de resultado acelular, indeterminado o de negatividad y sospecha ecográfica alta se repitió la PAAF. Para el tratamiento de los datos estos resultados se consideraron como negativos.

Las muestras recogidas fueron almacenadas de forma anónima y custodiadas en el Laboratorio de Anatomía Patológica. Se conservaron durante el tiempo estipulado según legislación vigente.

6.2- Estudio citológico del ganglio centinela

Se estudió mediante citología peroperatoria los ganglios axilares (fig.2) extraídos mediante BSGC, según protocolo previamente descrito (70,117).

En el estudio intraoperatorio de cada ganglio se realizaron secciones de 2 mm y de cada sección se realizó un estudio citológico en fresco por raspado, se fijó y tiñó con el método rápido de Diff-quick.

Si el resultado intraoperatorio fue positivo para células malignas se practicó vaciamiento ganglionar y si fue dudoso se computó como negativo y se esperó el resultado histológico.

6.3- Estudio histológico de los ganglios obtenidos mediante BSGC y/o VA

Se utilizó como prueba de referencia el estudio histológico de los ganglios obtenidos mediante la BSGC y/o VA.

Las piezas obtenidas en la BSGC y en el VA se remitieron al Servicio de Anatomía Patológica, donde se siguió el protocolo establecido para CM.

De la pieza del VA tras fijarse en formol, se aislaron los ganglios separándose en los 3 niveles identificados por el cirujano, y se incluyó una sección representativa de cada uno de ellos. Posteriormente se siguió el protocolo habitual de todas las piezas con tinción de HE.

Los ganglios obtenidos mediante BSGC fueron incluidos en formol en su totalidad, realizándose secciones de aproximadamente 1 mm de grosor y, de cada bloque parafinado, se obtubieron tres laminillas separadas 250 μ m entre sí, en cada nivel se realizaron 4 secciones, tiñéndose consecutivamente una sección con HE, dos secciones con citoqueratina AE1-AE3 y una cuarta sección con HE.

En caso de VA post-quimioterapia primaria se utiliza el sistema de gradación de la respuesta patológica de Miller & Payne (118).

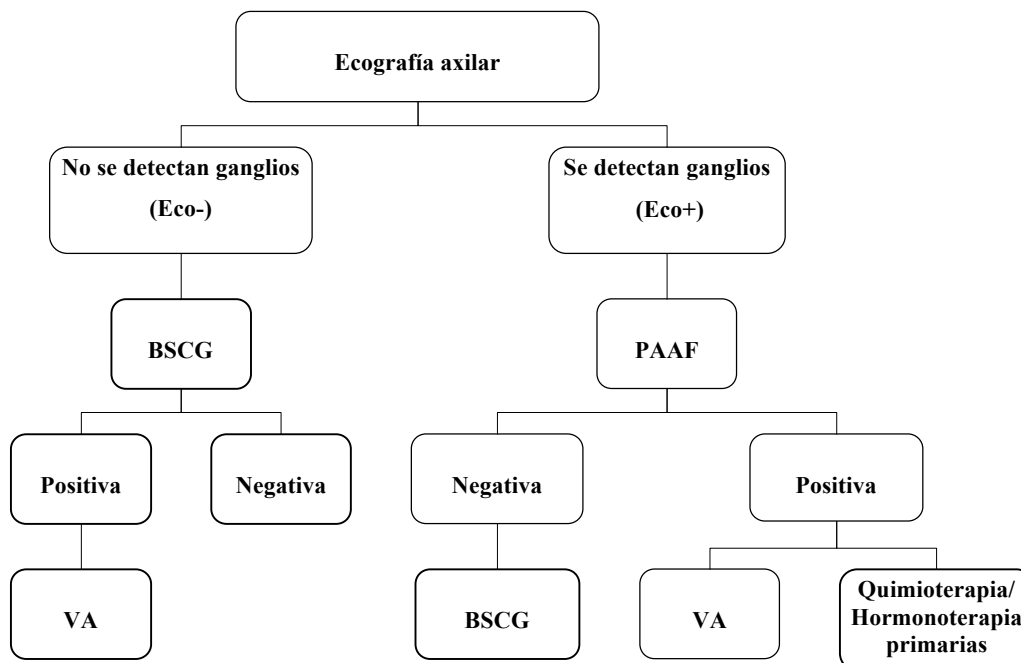
7- Comité de Cáncer de Mama

Los resultados del estudio por imagen (la mamografía y ecografías) y de la anatomía patológica resultante de la BAG de mama y la PAAF axilar si la hubiese se discutieron en el Comité de cáncer de mama de nuestro hospital (que es multidisciplinario, incluyendo cirujanos generales y plásticos, ginecólogos, oncólogos, patólogos y radiólogos y una enfermera gestora de casos). En éste comité se decidió el tratamiento óptimo para cada paciente.

1. En tumores mayores de 3cm el tratamiento primario fue VA vs quimioterapia/hormonoterapia, a éstas posteriormente se les practicó VA
2. En pacientes con resultado en la biopsia mamaria de carcinoma in situ, pacientes con lesiones menores o igual a 3 cm y estudios axilares en las que no se visualizaron ganglios o que la PAAF de los ganglios visualizados resultó negativa fueron tributarias de BSGC (diagrama 1).

En la BSCG, se practicó de forma diferida un estudio histológico exhaustivo de los ganglios centinelas, añadiendo técnicas de IHQ, para detectar metástasis no advertidas en el estudio peroperatorio. En caso de metástasis axilar, se indicó reintervención para practicar el VA. Si el resultado fue de micrometástasis axilar (lesión entre 0,2 y 2 mm), se propuso a las pacientes entrar en un estudio comparativo entre VA completo y observación (Linfadenectomía axilar completa frente a observación en pacientes con micrometástasis en el GC por neoplasia de mama. Ensayo clínico multicéntrico. AATM 04//13/2000). Si el foco metastásico fue menor de 0,2 mm, se consideró células tumorales aisladas y el ganglio linfático como negativo. Si el ganglio afectado fue de la cadena de la mamaria interna, se indicó radioterapia.

Diagrama 1. Flujo del diseño del estudio según el resultado de la ecografía axilar en tumores menores de 30mm.



8- Variables de estudio

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables:

- 1- Variables demográficas: fecha de nacimiento, sexo,

- 2- Variables clínicas: motivo de consulta, procedencia, adenopatías palpables, tumor primario (lateralidad, cuadrante, número de focos y tamaño clínico) y motivo de exclusión.
- 3- Hallazgos ecográficos: si se visualizaron ganglios o no y las características de los mismos según la clasificación de Bedi, si se había realizado PAAF o no, fecha de la PAAF o en su defecto fecha de la primera BAG, número de repunciones y su resultado citológico.
- 4- Variables referentes al tratamiento: si se administró tratamiento sistémico primario, la fecha de la cirugía axilar y el tipo (BSGC o VA), fecha del VA, si éste fue diferido, el número de ganglios extirpados y el número de ganglios positivos para metástasis.
- 5- Anatomía patológica: tipo histológico (ductal, lobulillar, mucinoso, medular tubular, inflamatorio, mixto, otros), tipo (infiltrante o in situ), grado celular (I-III), determinación del status Her-2 y receptores hormonales de estrógenos y progesterona, tamaño del componente infiltrante, número de focos, y el TNM patológico.

9- Personal médico

Los seis radiólogos que realizaron las pruebas tenían entre 4 y 15 años de experiencia. En caso de dificultad en la ecografía o la PAAF las pruebas fueron realizadas en colaboración por dos radiólogos.

El equipo de cirujanos en el momento de inicio del estudio tenía una experiencia en la técnica de BSGC de 7 años (desde el 1999), al igual que el grupo de patólogos.

10- Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows v.17.0 y el programa STATA v.10. El plan de análisis fue el siguiente:

Análisis univariado exploratorio: variable a variable, etiquetaje y depuración de datos. Valoración de los valores atípicos y extremos. Depuración de los datos. Detección y etiquetaje de los valores perdidos y/o no aplicables. Descripción de la distribución de cada variable. Pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov para las variables continuas. Las variables cuantitativas se muestran como la media junto a la desviación estándar, mientras que las variables categóricas se muestran en número total de casos junto a su porcentaje (%).

Análisis bivariado: se utilizó el test de la t-student para las variables continuas con distribución normal y el test de la χ^2 para las variables categóricas (o la prueba exacta de Fisher en las tablas 2 x 2 donde las frecuencias esperadas sean inferiores a 5). Para las variables continuas que no sigan una distribución normal se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadístico utilizado fue del 5% bilateral.

Se determinó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la validez diagnóstica de la ecografía en relación a los hallazgos histológicos del VA y/o la BSCG como pruebas de referencia.

Se determinó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la ecografía más PAAF y la validez diagnóstica en relación a los hallazgos histológicos del VA y/o la BSCG como pruebas de referencia.

Los parámetros de validez diagnóstica se muestran como porcentajes junto a su intervalo de confianza del 95%.

Para calcular la disminución del número de BSGC, se dividió el número total de axilas inicialmente candidatas a BSGC (tumores únicos o multifocales <3cm de diámetro) con ganglios metastásicos detectados por PAAF por el número total de estudios axilares con PAAF.

La medida global de la validez diagnóstica de la ecografía en relación a la prueba de referencia se determinó mediante una curva ROC (curva de rendimiento diagnóstico). Para construir la curva ROC se calculó la sensibilidad y especificidad para todos los posibles puntos de corte. La sensibilidad, que es el porcentaje de verdaderos positivos, se sitúa en el eje de las ordenadas (Y) y el complementario de la especificidad (1-E), que es el porcentaje de falsos positivos, se sitúa en el eje de las abscisas (X). La estimación no paramétrica de la curva ROC se representa uniendo dos pares de valores (1-E; S), que se corresponden a cada punto de corte, con una función escalonada. El área bajo la curva, que se corresponde con la medida de la validez global, es un valor comprendido entre 0,5 y 1.

11- Conceptos estadísticos

Prevalencia: define el número de individuos que presenta una determinada característica o enfermedad en una población y en un momento de tiempo determinado.

Exactitud o validez diagnóstica: correspondencia con la realidad. Capacidad de una prueba diagnóstica para clasificar correctamente a los pacientes (si tienen o no enfermedad). Los resultados de aplicar la prueba estudiada se comparan con los obtenidos de aplicar una prueba diagnóstica de referencia. Viene definida por la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

MATERIAL Y MÉTODO

	Enfermo	No enfermo
Prueba positiva	VP (a)	FP (b)
Prueba negativa	FN (c)	VN (d)

Sensibilidad: proporción de enfermos que da positivo en la prueba. Si la prueba tiene una elevada sensibilidad, un resultado negativo descarta de forma efectiva el diagnóstico. Las pruebas sensibles son muy útiles en las primeras etapas del estudio de un enfermo para descartar determinadas enfermedades.

$$S = \frac{a}{a + c} \times 100$$

Especificidad: proporción de sanos que dan negativo en la prueba. Si la prueba tiene una elevada especificidad, un resultado positivo confirma de forma efectiva el diagnóstico.

$$E = \frac{d}{b + d} \times 100$$

Valor predictivo positivo: Proporción de enfermos con resultado positivo

$$VPP = \frac{a}{a + b} \times 100$$

Valor predictivo negativo: Proporción de personas sanas con resultado negativo

$$VPN = \frac{d}{c + d} \times 100$$

Curva ROC (Receiver Operating Characteristic): Es la representación gráfica de la exactitud (sensibilidad y especificidad) de diferentes puntos de corte de una prueba diagnóstica. Contiene todos los posibles pares de sensibilidad y especificidad de un indicador diagnóstico. El área bajo la curva ROC se interpreta como la probabilidad de, seleccionados al azar 1 sano y 1 enfermo, que el primero tenga valores menos patológicos que el segundo. En el eje de abscisas se representa la proporción de 1 menos la especificidad (o falsos negativos) y en el de ordenadas la sensibilidad.

12- Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals-Barcelona.

Las pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de la prueba diagnóstica. Se añade como documento adjunto una copia del certificado de aprobación del CEIC.

Todos los datos de las pacientes se ajustaron a lo dispuesto en la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999 de 13 de diciembre. Para la realización del estudio se siguieron las recomendaciones recogidas en la Declaración de Helsinki.

V- RESULTADOS

1- Descripción de la población de estudio

1.1- Población y pacientes excluidas

En el estudio se evaluaron un total de 719 pacientes (733 estudios axilares de 14 pacientes con CM bilateral) con sospecha de CM (BI-RADS 4-5) o CM confirmado por histología en otro centro. Se excluyeron 387 pacientes, los motivos de exclusión quedan reflejados en la tabla 4. En el apartado “otros” se incluye a 1 paciente que se trasladó a vivir a otra ciudad, 1 paciente que se trató en otro hospital, a 3 pacientes que rechazaron tratamiento y no se realizaron más controles en el hospital, y a 2 pacientes que fueron éxitus.

Tabla 4. Motivos de exclusión. N = 387

Motivos de exclusión	N=387
No cáncer de mama	216 (55,8)
No ECO	86 (22)
Pacientes con ECO realizada en otro centro	48 (12,4)
Estereotaxia	24 (6,2)
Mal estado general, edad avanzada	14 (3,4)

Motivos de exclusión	N=387
No cirugía axilar (BSCG y/o VA)	57 (14,7)
Rechaza la cirugía	9 (2,3)
Mal estado general	28 (7,5)
Edad avanzada	19 (4,9)
CLIS	1 (0,3)
Recidiva	11 (2,8)
Solo BAG	10 (2,6)
Otros	7 (1,8)

N (%); BAG = Biopsia con aguja gruesa, CLIS = Carcinoma lobulillar in situ

Las 24 pacientes con estereotaxia presentaron 23 Tis y 1 T1mic. El grado queda reflejado en la tabla 5.

Tabla 5. Grado histológico de las estereotaxias (N=24).

	Frecuencia (N)	%
Grado I	4	20,0
Grado II	9	45,0
Grado III	7	35,0
Total	24	100

*4 valores perdidos

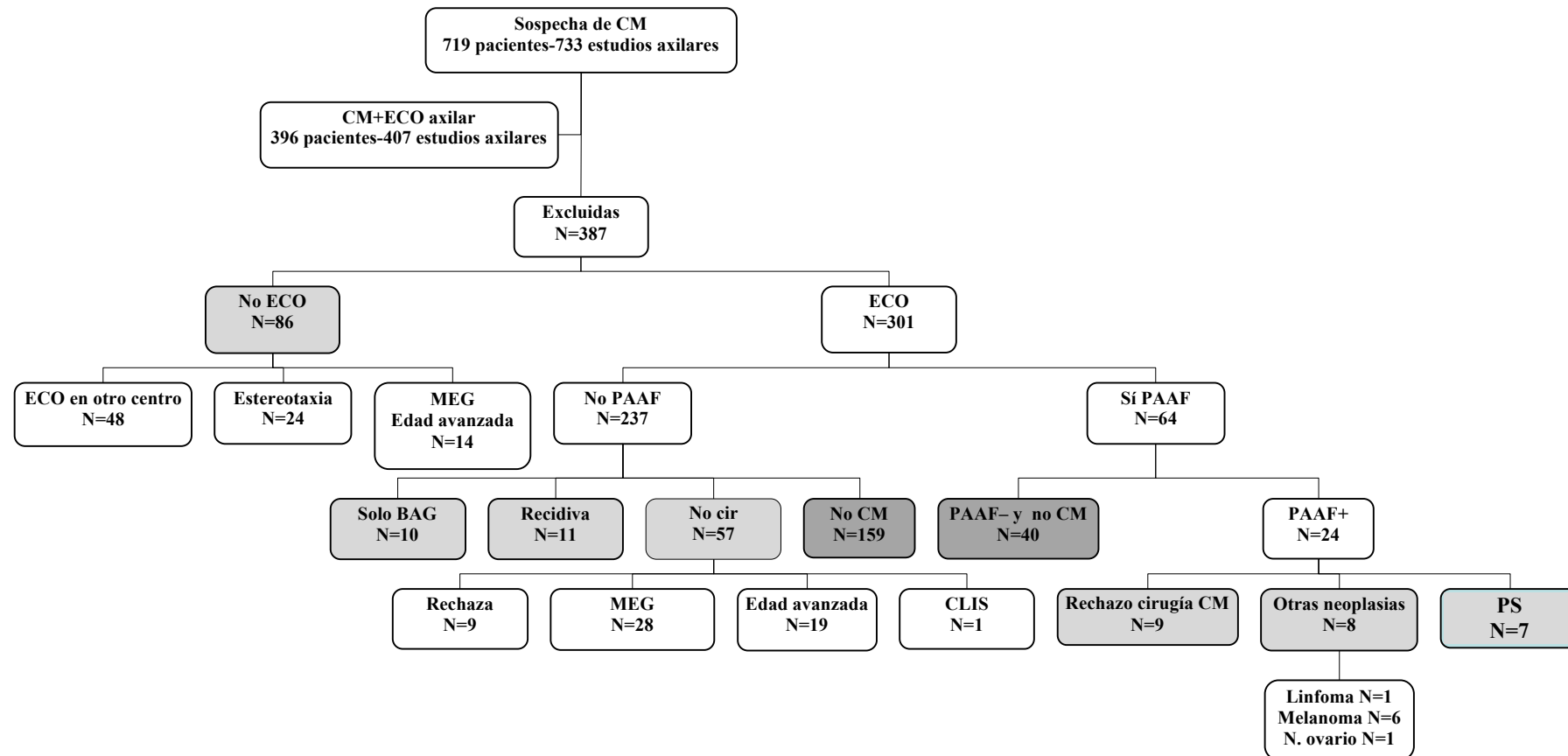
RESULTADOS

Según datos de la Unidad de Diagnóstico Rápido de Cáncer de Mama, entre el 1 de Julio de 2005 y 30 de junio del 2009 se operó en Althaia a 496 pacientes de CM.

El flujo de las pacientes excluidas se refleja en el diagrama 2.

RESULTADOS

Diagrama 2. Flujo de las pacientes excluidas. N = 387



A las pacientes con CM diagnosticado en un centro externo que ya aportaron estudio axilar, no se les repitió y fueron excluidas del estudio.

De las 387 pacientes excluidas, se realizaron 64 PAAF, de las cuales 24 fueron positivas, 16 para CM y 8 para otras neoplasias. Otros diagnósticos que nos proporcionó la PAAF en las pacientes excluidas distintos a la metástasis por CM se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Otros diagnósticos de la PAAF en pacientes excluidos N=13

Benigno N=5	Maligno N=8
1 linfadenitis por toxoplasma	1 linfoma
2 tuberculosis	6 melanomas
2 siliconomas	1 metástasis neoplasia de ovario

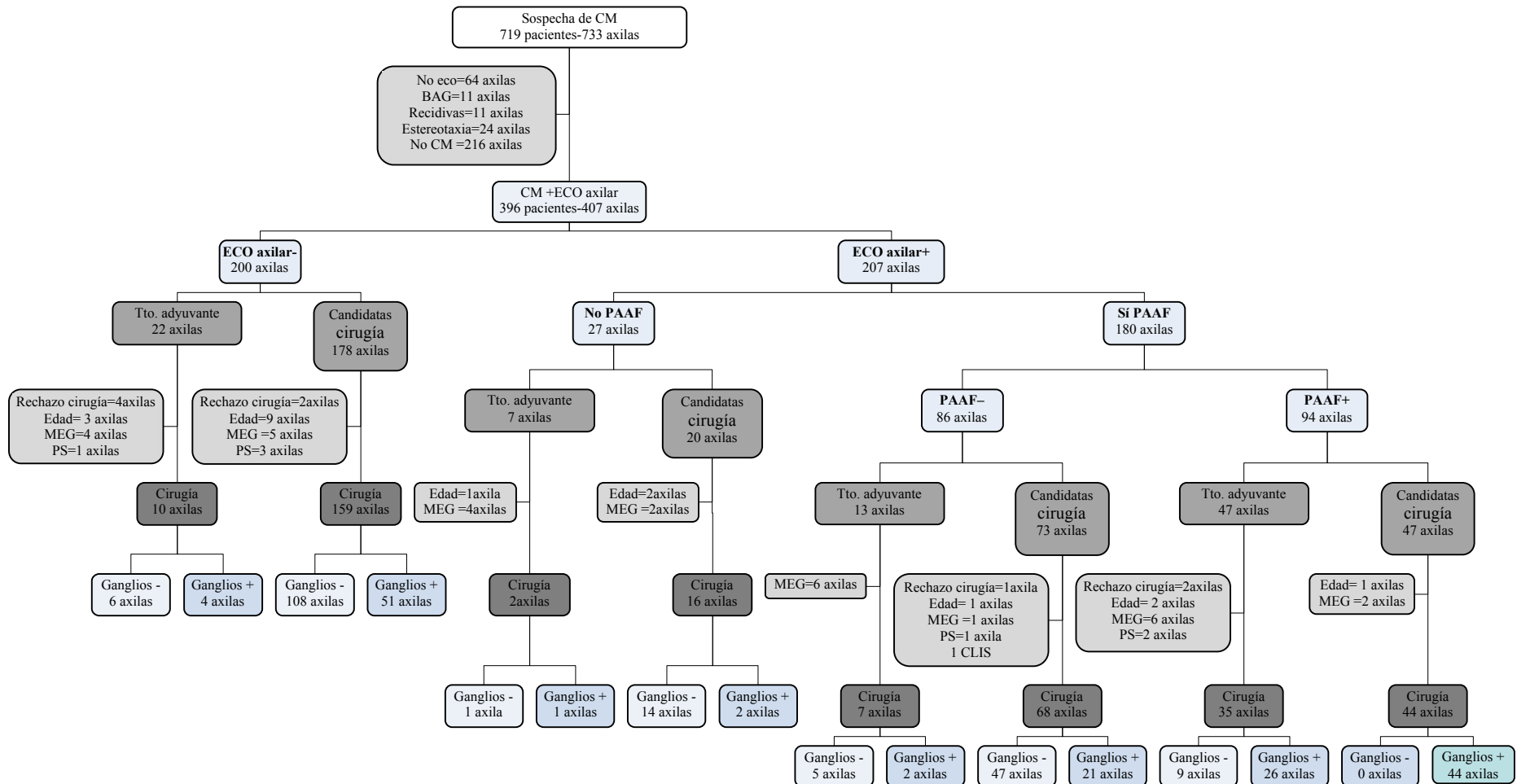
1.2- Pacientes y axilas incluidas en el estudio

Finalmente en el estudio participaron 332 pacientes con CM y ecografía axilar, presentando 9 CM bilateral (341 ecografías axilares). El flujo de las 341 pacientes con ecografía y cirugía axilar (BSCG y/o VA) incluidas en el estudio se refleja en los diagramas 3 y 4.

En el 91,2% de las pacientes se realizó la mamografía y la BAG de mama en el mismo día. Del 8,8% restante la demora fue de 9,5 días naturales de mediana, ya que se esperó a tener el resultado de la BAG mamaria (caso de BI-RADS 4).

RESULTADOS

Diagrama 3. Flujo general de las pacientes incluidas en el estudio, indicando las pacientes excluidas en cada nivel.



En 9 pacientes el resultado de la PAAF fue positivo, tras el tratamiento sistémico primario se realizó VA, que resultó negativo. Estas pacientes se consideraron+ para el análisis estadístico.

RESULTADOS

La edad media fue de 61,9 años (DE 14,1) y participaron un 98% de mujeres. La mayoría de las pacientes procedía de la Atención Primaria (32,2%) y de consultas externas del hospital (26,7%). El principal motivo de consulta fue por tumor palpable en 202 pacientes (61,4%). En 278 (83,7%) el tratamiento primario fue quirúrgico, practicándose BSGC en 191 estudios axilares (68,7%), de las cuales 41 (21,5%) fueron positivas y posteriormente se realizó VA. De estos VA post-BSGC, 21 (51%) fueron diferidas y 20 (49%) se realizaron en la misma intervención de la BSGC. Las características (edad, procedencia, motivo de consulta, bilateralidad y tratamiento sistémico primario) de las pacientes con CM y ecografía axilar incluidas en el estudio se muestran en la tabla 7.

Un solo caso de las 9 pacientes con neoplasia bilateral de mama en las que se realizó ecografía y cirugía axilar (BSCG y/o VA), presentó ecografía negativa de una axila y positiva de la contralateral. En el resto el estadiaje de las dos axilas fue concordante.

Tabla 7. Características de las 332 pacientes con ecografía axilar.

Características de las pacientes	N = 332
Edad (años)	61,9 (DE 14,1)
Sexo	
Mujeres	328 (98,8)
Hombres	4 (1,2)
Procedencia	
CCEE	88 (26,7)
Atención Primaria	106 (32,2)
Privada	34 (10,3)
Cribado	63 (19,1)
Urgencias	21 (6,4)
Otros	17 (5,2)
Desconocida	3 (0,9)
Motivo de consulta	

Características de las pacientes	N = 332
Sin clínica	97 (29,5)
Tumor palpable	202 (61,4)
Dolor	9 (2,7)
Teloreea	5 (1,5)
Alteración de la piel	9 (2,7)
Adenopatías axilares	7 (2,1)
Desconocido	3 (0,9)
Bilateral	
No	323 (97,3)
Sí	9 (2,7)
Tratamiento primario	
Quimioterapia	54 (16,2)
Cirugía	278 (83,7)

N (%); media (DE)

En 276 (80,9%) estudios axilares no se hallaron adenopatías palpables. En 172 estudios axilares (50,4%) se visualizaron ganglios y se realizó PAAF en 154 axilas (89,5%), de ellas, 79 (51,3%) dieron resultado positivo. En 189 ecografías axilares (55,4%) no se visualizaron ganglios metastásicos. Las características clínico-radiológicas de las 341 estudios axilares se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Características clínico-radiológicas de los 341 estudios axilares.

Características de los estudios axilares	N = 341
Adenopatías palpables	
Sí	65 (19,1)
No	276 (80,9)
Hallazgos mamográficos	
Microcalcificaciones	26 (8,2)
Nódulo	113 (35,5)

RESULTADOS

Características de los estudios axilares	N = 341
Microcalcificaciones + Nódulo	22 (6,9)
Distorsión	58 (18,2)
Distorsión + Microcalcificaciones	11 (3,5)
Aumento de densidad	38 (11,9)
Aumento de densidad + Microcalcificaciones	6 (1,9)
Negativa	44 (13,8)
Valores perdidos	23 (6,7)
Lateralidad	
Derecha	162 (47,5)
Izquierda	179 (52,5)
Localización del CM	
CSE	133 (39)
CSI	28 (8,2)
CIE	12 (3,5)
CII	28 (8,2)
Retroareolar	41 (12)
UCE	22 (6,5)
UCInt	14 (4,1)
UCInf	10 (2,9)
UCS	28 (8,2)
Varios	14 (4,1)
Valores perdidos	11 (3,2)
Focalidad radiológica del CM	
Unifocal	291 (85,6)
Bifocal	39 (11,5)
Multifocal	10 (2,9)
Número de focos	3,3 (DE 0,7)
Valores perdidos	1 (0,3)
Tamaño ecográfico del CM (mm)	21,7 (DE 13,6)

Características de los estudios axilares	N = 341
Ecografías positivas (visualización ganglios)	172 (50,4)
Se realizó PAAF	154 (89,5)
Positiva	79 (51,3)
Negativa	75 (48,7)
Receptores de estrógenos	
=0	47 (14,3)
>0	282 (85,7)
Valores perdidos	12
Receptores de progesterona	
=0	52 (15,8)
>0	277 (84,2)
Valores perdidos	12
Her-2	
Positivo	80 (24,9)
Negativo	241 (75,1)
Valores perdidos	20

N (%); media (DE); CSE = cuadrante supero externo, CSI = cuadrante superointerno, CIE = cuadrante inferoexterno, CII = cuadrante inferointerno, UCE = unión de cuadrantes externos, UCInt = unión de cuadrantes internos, UCInf = unión de cuadrantes inferiores, UCS = unión de cuadrantes superiores

En 274 (80,4%) estudios axilares el CM primario correspondía a carcinoma ductal, de los cuales en 256 (93,4%) fue infiltrante. En 57 estudios axilares (17,3%) en las que el tumor primario tenía más de 1 foco, el tamaño radiológico se corresponde con el del foco de mayor tamaño. En 180 (52,8%) el CM correspondía a un T1 y en 281 (82,7%) presentaba un estadio I-II. La histología, grado histológico y focalidad de los 341 tumores se recoge en la tabla 9.

En 2 pacientes no se evidenció CM ni en la mamografía, ni en la ecografía ni en la resonancia magnética, pero la histología del ganglio axilar fue compatible con CM.

Se detectaron 2 pacientes con ganglio intramamario positivo.

Todas las pacientes fueron estadiadas mediante resonancia magnética de mama.

Tabla 9. Características histológicas de los tumores de los estudios axilares (332 pacientes-341 estudios axilares).

Características de los tumores	N = 341
Histología primario	
Ductal	274 (80,4)
Lobulillar	34 (10)
Mucinoso	15 (4,4)
Tubular	2 (0,6)
Mixto	5 (1,5)
Otros	11 (3,2)
Carcinomas ductales	
In situ	18 (6,6)
Infiltrantes	256 (93,4)
Grado carcinomas ductales	
I	17(6,6)
II	133 (51,8)
III	107 (41,6)
Valores desconocidos	17 (6,2)
Focalidad histológica	
Unifocal	274 (82,8)
Bifocal	33 (10)
Multifocal	24 (7,3)
Valores desconocidos	10 (2,9)
pTNM	
T1	180 (52,8)
T2	116 (34)
T3	7(2,1)
T4	7(2,1)
T0	10 (2,9)

Características de los tumores	N = 341
Tis	21 (6,2)
N0	178 (52,2)
N1	90 (26,4)
N2	28 (8,2)
N3	22 (6,5)
N1mic	12 (3,5)
Mx	2 (0,6%)
M0	335 (98,2)
M1	4 (1,2)
Estadío	
Estadío 0	15 (4,4)
Estadío I	108 (31,7)
Estadío IIA	101 (29,6)
Estadío IIB	57 (16,7)
Estadío IIIA	35 (10,3)
Estadío IIIB	7 (2,1)
Estadío IIIC	11 (3,2)
Estadío IV	4 (1,2)
Tx	3 (0,9)
Tamaño histológico (mm)	20,81(DE 13,4)
N (%); media (DE)	

2- Validez de la palpación axilar

2.1- En los estudios axilares con ecografía

La relación entre la palpación axilar y la cirugía axilar (BSCG y/o VA) y la validez diagnóstica de la palpación se muestran en la tabla 10.

RESULTADOS

Tabla 10. Parámetros de validez diagnóstica de la palpación en los estudios axilares con ecografía y cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 341.

	Cirugía+	Cirugía-	Total
Adenopatías palpables	49	16	65
Adenopatías no palpables	111	165	276
Total	160	181	341

	N	%	IC 95%
VP	49/341	-	-
VN	165/341	-	-
FP	16/341	-	-
FN	111/341	-	-
Sensibilidad	49/160	30,6	23,6-38,4
Especificidad	165/181	91,2	86,0-94,8
VPP	49/65	75,4	63,1-85,2
VPN	165/276	59,8	53,7-65,6
Validez	214/341	62,8	57,4-67,9

IC95%=intervalo de confianza del 95%, VP=Verdaderos Positivos, VN=Verdaderos Negativos, FP=Falsos Positivos, FN=Falsos Negativos, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo.

2.2- En los estudios axilares con PAAF

De los 110 estudios axilares con adenopatías no palpables, 59 (53,6%) fueron positivos para metástasis en la cirugía axilar (BSCG y/o VA). La tabla 11 nos muestra los

RESULTADOS

resultados de la PAAF y de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) según la palpación o no de adenopatías axilares.

Tabla 11. Resultado de la PAAF y la cirugía axilar (BSCG y/o VA) según la palpación axilar. N = 154.

		PAAF+		PAAF-		Total
		Cirugía+	Cirugía-	Cirugía+	Cirugía-	
Adenopatías palpables		28	4	6	6	44
Adenopatías no palpables		42	5	17	46	110
Total		70	9*	23	52	154

* Pacientes con tratamiento sistémico previo

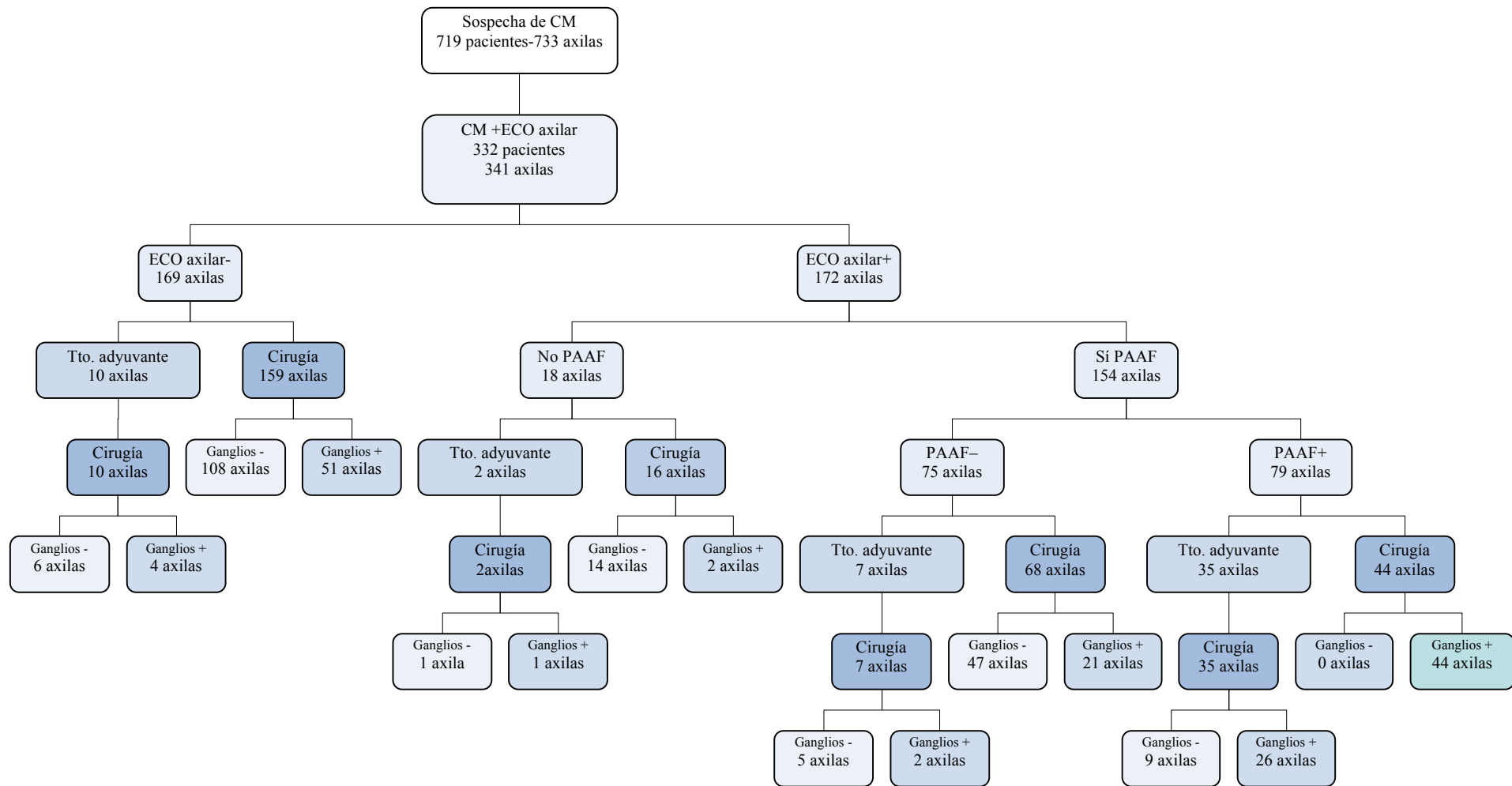
3- Resultados ecográficos

3.1- Características de las ecografías

De las 341 ecografías axilares, en 169 no se visualizaron ganglios (49,6%), de las cuales 55 (32,5%) fueron positivas en la cirugía axilar (BSCG y/o VA). En 172 (50,4%) sí se visualizaron siendo positivas en la cirugía 96 axilas (55,8%).

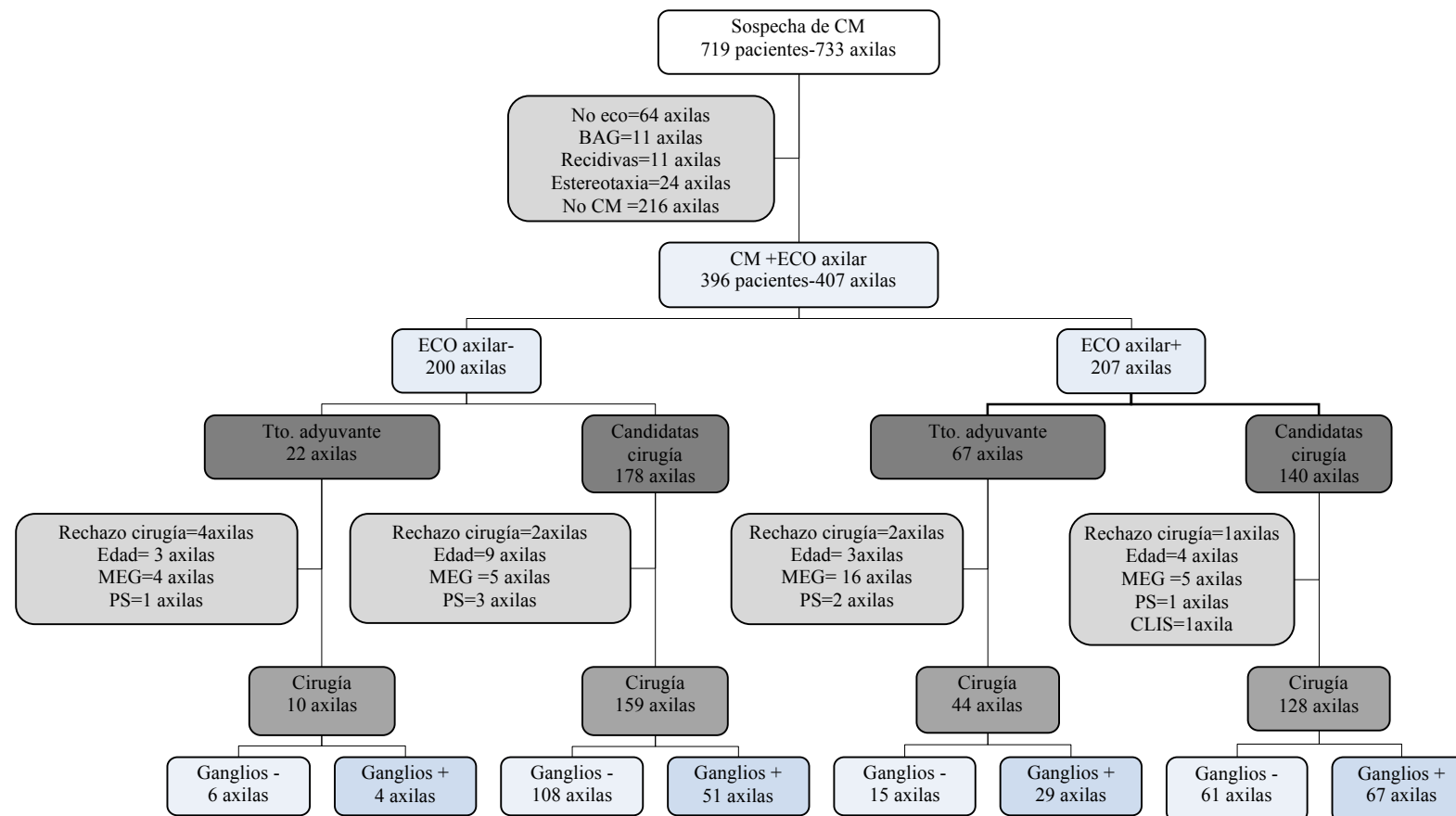
El diagrama 4 resume el flujo de las pacientes según el resultado de la ecografía y el resultado de la cirugía axilar (BSCG y/o VA).

Diagrama 4. Flujo general de las pacientes incluidas en el estudio sin las pacientes excluidas.



RESULTADOS

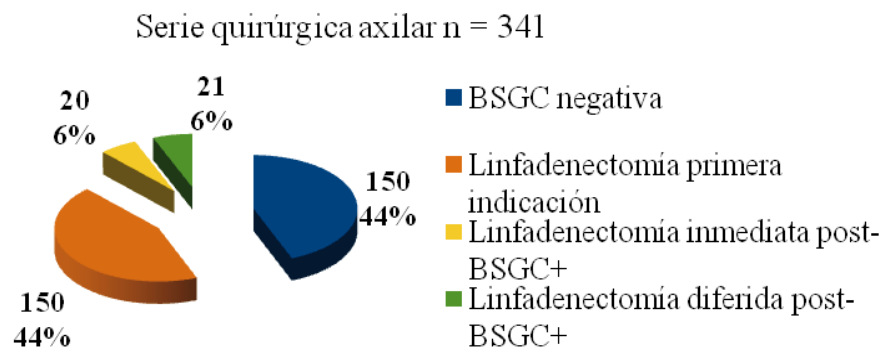
Diagrama 5. Flujo de las pacientes con ecografía axilar y cirugía axilar (BSCG y/o VA).



La tabla 12 muestra el número de pacientes a las que se realizó cada técnica quirúrgica.

Tabla 12. Técnica quirúrgica.

Técnica quirúrgica	N=341 (%)
BSGC	191 (56,0)
VA inmediato post-BSGC	20 (5,9)
VA diferido post-BSGC	21 (6,1)
VA primario	150 (44,0)



En la **BSGC** (tabla 13) se obtuvieron 129 (86,0%) estudios axilares negativos para metástasis de las cuales 17 (13,2%) eran pN0(i+) y 18 estudios axilares con un solo ganglio positivo pN1mic (10%) y 1 con pN1 (2 ganglios positivos).

En el **VA primario** se obtuvieron 46 estudios axilares negativos (30,7%), 34 (22,7%) estudios axilares con 1 solo ganglio positivo, 14 (9,3%) con 2 ganglios y 15 (10%) con 3 ganglios positivos y las restantes 41 (27,3%) con más de tres ganglios. En las pacientes a las que se les practicó BSGC + VA se obtuvieron en 18 (43,9%) estudios axilares (N1mic) un solo ganglio positivo (N1), 9 estudios axilares (22%) 2 ganglios positivos y 11 estudios axilares (26,8%) 3 ó más ganglios positivos.

RESULTADOS

En 4 pacientes no hubo captación de radiotrazador por el ganglio centinela axilar, de los cuales 2 fueron positivos en la linfadenectomía (N1, N2), y 2 resultaron N0.

Tabla 13. Número de ganglios positivos obtenidos en cada técnica quirúrgica (BSCG y/o VA).

Ganglios+	BSGC	VA	BSCG+VA	Total
0	129 (86)	46 (30,7)	3 (7,3)	178 (52,2)
1	15 (10)	34 (22,7)	18 (43,9)	67 (19,6)
2	6 (4)	14 (9,3)	9 (22,0)	29 (8,5)
3	-	15 (10)	2 (4,9)	17 (5,0)
4-9	-	25 (16,7)	4 (9,7)	29 (8,5)
>10	-	16 (10,9)	5 (12,2)	21 (6,2)
Total	150	150	41	341

N (%)

3.2- Validez diagnóstica de la semiología de los ganglios visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSCG y/o VA).

El cálculo de los parámetros estadísticos se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Parámetros de validez diagnóstica de la semiología de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 172.

Tipo de ganglio	Cirugía +	Cirugía -	Total
G sospechosos (3-6)	78	31	109
G benigno (1-2)	18	45	63
Total	96	76	172

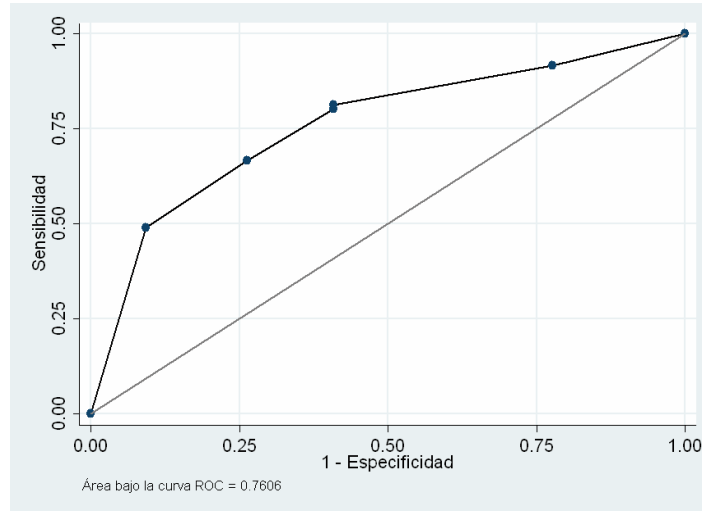
RESULTADOS

	N	%	IC 95
VP	78/172	-	-
VN	45/172	-	-
FP	31/172	-	-
FN	18/172	-	-
S	78/96	81,3	72,0-88,5
E	45/76	59,2	47,3-70,3
VPP	78/109	71,6	62,1-79,8
VPN	45/63	71,4	58,6-82,1
Validez	123/172	71,5	64,1-78,1

IC95%=intervalo de confianza del 95%, VP=Verdaderos Positivos, VN=Verdaderos Negativos, FP=Falsos Positivos, FN=Falsos Negativos, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo.

El área bajo la curva (curva ROC) fue de 0,76, mostrando que la semiología clasifica correctamente al 76% de los estudios axilares (fig. 8 y tabla 15).

Fig. 8. Curva ROC para los hallazgos ecográficos.



Área bajo la curva 0,76 (IC95% 69,08-82,32).

Tabla 15. Sensibilidad y especificidad para cada punto de corte entre benignidad y malignidad según la semiología ecográfica.

ECO	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Clasificados correctamente (%)
Tipo 1	100	0,0	55,8
Tipo 2	91,7	22,4	61,1
Tipo 3	81,3	59,2	71,5
Tipo 4	80,2	59,2	70,9
Tipo 5	66,7	73,7	69,8
Tipo 6	49,0	90,8	67,4

La tabla 16 nos muestra el valor predictivo para cada tipo de ganglio.

Tabla 16. Hallazgos ecográficos de los ganglios axilares en relación con el resultado final de la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 172

ECO	Cirugía+	Cirugía-	Total	Valor predictivo (%)	IC 95%
Tipo 1	8	17	25	VPN=68,0 (17/25)	46,5-85,1
Tipo 2	10	28	38	VPN=73,7 (28/38)	56,9-86,6
Tipo 3	1	0	1	VPP=100 (1/1)	25-100
Tipo 4	13	11	24	VPP=54,2 (13/24)	32,8-74,4
Tipo 5	17	13	30	VPP=56,7 (17/30)	37,4-74,5
Tipo 6	47	7	54	VPP=87,0 (47/54)	75,1-94,6
Total	96	76	172		

La ausencia de hilio graso (tipo 6) tiene un alto valor predictivo positivo (87,0%). El siguiente mayor valor predictivo positivo corresponde al engrosamiento cortical focal (tipo 5) (56,7%).

3.3- Semiología de los ganglios visualizados por ecografía en relación al tamaño tumoral.

Para la correlación entre la semiología de los ganglios visualizados y el tamaño tumoral (tabla 17) éste último se ha obtenido del tamaño histológico, exceptuando las pacientes con tratamiento sistémico primario en que se ha obtenido del tamaño radiológico (ecografía o mamografía).

RESULTADOS

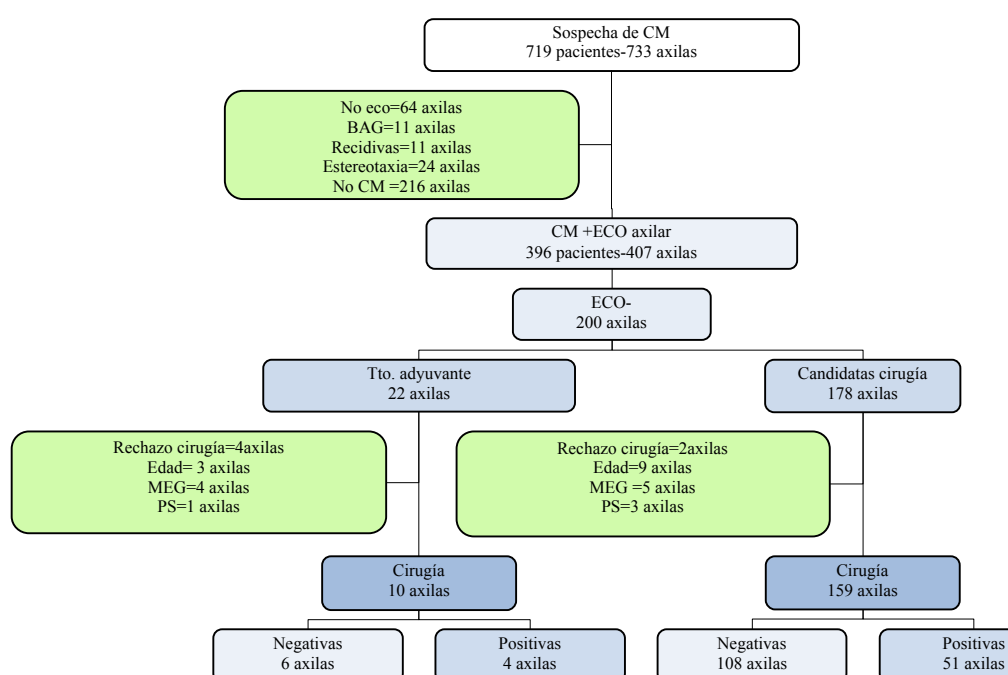
Tabla 17. Parámetros de validez diagnóstica de la semiología de los ganglios visualizados por ecografía en relación al resultado de la cirugía axilar (BSCG/VA) y según el tamaño tumoral. N = 172.

	Tx		Tis		T1		T2		T3		T4		Total	
Núm. de estudios axilares	3		12		79		64		9		5		172	
Cirugía	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
ECO+														
Sospechoso	3	0	0	3	31	14	40	4	8	1	5	0	87	22
Benigno	0	0	0	9	11	23	7	13	0	0	0	0	18	45
Total	3	0	0	12	42	37	47	17	8	1	5	0	105	67
S	100 (29,2-100)		-	73,8 (58,0-86,1)		85,1 (71,7-93,8)		100 (63,1-100)		100 (47,8-100)				
E		-	75,0 (48,2-94,5)		62,2 (44,8-77,5)		76,5 (50,1-93,2)			-			-	
VPP	100 (29,2-100)		-	68,9 (53,4-81,8)		90,9 (78,3-97,5)		88,9 (51,8-99,7)		100 (47,8-100)				
VPN		-	100 (66,4-100)		67,6 (49,5-82,6)		65,0 (40,8-84,6)			-			-	
Validez	100 (29,2-100)		75,0 (42,8-94,5)		68,3 (56,9-81,1)		82,8 (71,3-93,6)		88,9 (51,8-99,7)		100 (47,8-100)			

3.4- Características de los estudios axilares con ecografía negativa en relación a la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 169

El flujo de las pacientes con ecografía negativa y el resultado de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) se refleja en el diagrama 5.

Diagrama 6. Flujo de las pacientes con ecografía axilar negativa. N = 169



A 55 (32,5%) de las 169 pacientes en las cuales no se visualizaron ganglios axilares en la ecografía, en la cirugía axilar (BSCG y/o VA) tenían metástasis ganglionares siendo 38 (69,1%) pN1 (tabla 18). Estos 55 pacientes corresponden a negativos de la ecografía.

En 6 pacientes con ausencia de metástasis en la cirugía axilar (BSCG y/o VA) administrado quimioterapia primaria, con lo que no podemos saber realmente si en el estadiaje prequirúrgico axilar tenían.

Tabla 18. pN de los 55 estudios axilares con ecografía negativa y metástasis demostrada en la cirugía axilar (BSCG y/o VA).

pN	N (%)
pNmic	5 (9,1)
pN1	38 (69,1)
pN2	8 (14,5)
pN3	4 (7,3)
Total	55 (100)

De los 169 estudios axilares con ecografía negativa 97 (57,4%) eran pT1. De los 55 estudios axilares con ecografía negativa y metástasis axilares, 26 (47,3%) eran pT1 (tabla 19). La tabla 20 nos muestran los parámetros de validez diagnóstica de la palpación axilar en este grupo de pacientes.

Tabla 19. Resultados de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en relación al tamaño tumoral en las ecografías axilares negativas. N = 169.

	T0	Tis		T1		T2		T3		T4		Total		
Axilas	1	3	97	63	3	2	169							
Cirugía	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
ECO-	1	0	0	3	26	71	25	38	1	2	2	0	55	114

RESULTADOS

Tabla 20. Parámetros de validez diagnóstica de la palpación axilar en los estudios axilares en los cuales no se han visualizado ganglios en la ecografía en relación a la cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 169.

	Cirugía+	Cirugía-	Total
Adenopatías palpables	10	7	17
Adenopatías no palpables	45	107	152
Total	55	114	169

	N	%	IC 95%
VP	10/169	-	-
VN	107/169	-	-
FP	7/169	-	-
FN	45/169	-	-
Sensibilidad	10/55	18,2	9,1-30,9
Especificidad	107/114	93,9	87,8-97,5
VPP	10/17	58,8	32,9-81,6
VPN	107/152	70,4	62,5-77,5
Validez	117/169	69,2	61,7-66,1

IC95%=intervalo de confianza del 95%, VP=Verdaderos Positivos, VN=Verdaderos Negativos, FP=Falsos Positivos, FN=Falsos Negativos, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo.

3.5- Pacientes con ecografía positiva y sin PAAF. N = 27.

En 27 pacientes se visualizaron ganglios en la ecografía axilar no realizándose PAAF, debido principalmente a las características no sospechosas de los mismos (el 85,2%

RESULTADOS

clasificados como tipo 1 y 2). Finalmente, de los 27 fueron operados 18, de los cuales 3 (3/18; 16,6%) fueron positivos para metástasis (tabla 21). La tabla 22 nos muestra el resultado de la palpación axilar en este grupo de pacientes.

Tabla 21. Resultado de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las ecografías positivas sin PAAF. N = 18

	N (%)	Cirugía +	Cirugía -	No quirúrgicas
Tipo 1	3 (16,6)	0	3	2
Tipo 2	13 (72,2)	2	11	5
Tipo 3	0	-	-	-
Tipo 4	1 (5,6)	0	1	0
Tipo 5	0	0	0	0
Tipo 6	1(5,6)	1	0	2
Total	18	3	15	9

Tabla 22. Relación entre la palpación axilar en los estudios axilares en que se visualizaron en la ecografía adenopatías y no se realizó PAAF y el resultado de la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 18

	Cirugía+	Cirugía-	Total
Adenopatías palpables	1	3	4
Adenopatías no palpables	2	12	14
Total	3	15	18

3.6- Relación entre grado histológico, status Her-2, receptores hormonales y resultado quirúrgico en las pacientes con ecografía axilar

Se observó asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico tumoral y la presencia de metástasis axilares de CM (tabla 23). De los 17 carcinomas ductales infiltrantes de grado I, un 11,8% presentaron metástasis de CM en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), mientras que en los de grado II, el 46,6% presentaron metástasis y en el grado III fueron el 57,9%.

Tabla 23. Relación entre el grado histológico tumoral y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con CDI y ecografía. N=257

Grado	Cirugía+	Cirugía-	Total
I	2 (11,8)	5 (88,2)	17
II	62 (46,6)	71 (53,4)	133
III	62 (57,9)	45 (42,1)	107
Total	126	131	257

N (%); $\chi^2=13,159$, $p=0,001$

De los 157 estudios axilares positivos para metástasis por CM en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), el 29,3% fueron Her-2 positivos, mientras que de los 166 estudios axilares negativos un 21% fueron Her-2 positivo (tabla 24).

Tabla 24. Relación entre la determinación de Her-2 y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con ecografía axilar. N = 323

Her-2	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positivo	46 (29,3)	35 (21,0)	81

RESULTADOS

Her-2	Cirugía+	Cirugía-	Total
Negativo	111 (70,7)	131 (70,9)	242
Total	157	166	323

(N con % entre paréntesis) $\chi^2=2,89$, $p=0,089$

De los 159 estudios axilares positivos para metástasis por CM en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), el 15,1% fueron positivas para los receptores de estrógenos, mientras que de las 172 axilas negativas un 13,4% fueron positivas para los receptores de estrógenos (tabla 25).

Tabla 25. Relación entre la determinación de receptores de estrógenos y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con ecografía axilar. N = 331

Estrógenos	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positivo	24 (15,1)	23 (13,4)	47
Negativo	135 (84,9)	149 (86,6)	284
Total	159	172	331

(N con % entre paréntesis) $\chi^2=0,201$, $p=0,065$

De los 159 estudios axilares positivos para metástasis por CM en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), el 19,5% fueron positivas para los receptores de progesterona, mientras que de los 172 estudios axilares negativos un 12,8% fueron positivos para los receptores de progesterona (tabla 26).

Tabla 26. Relación entre la determinación de receptores de progesterona y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con ecografía axilar. N= 331

RESULTADOS

Progesterona	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positivo	31 (19,5)	22 (12,8)	53
Negativo	128 (80,5)	150 (87,2)	278
Total	159	172	331

(N con % entre paréntesis) $\chi^2=2,763$, $p=0,096$

Las χ^2 muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en nuestra muestra entre las pacientes con receptores hormonales positivos y Her-2 positivo y afectación ganglionar.

Las figuras 9 y 10 muestran los histogramas de las frecuencias de los niveles de los receptores de estrógenos y progesterona de nuestra serie.

Fig. 9. Histograma de los receptores de estrógenos

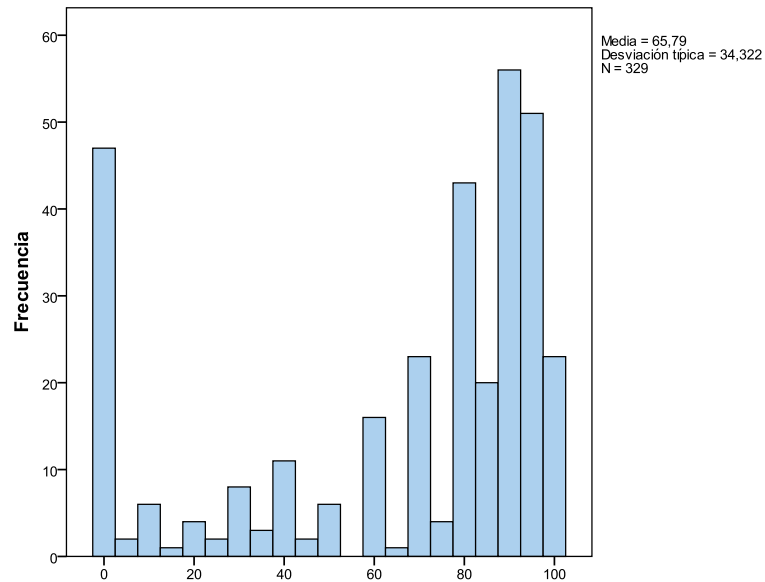
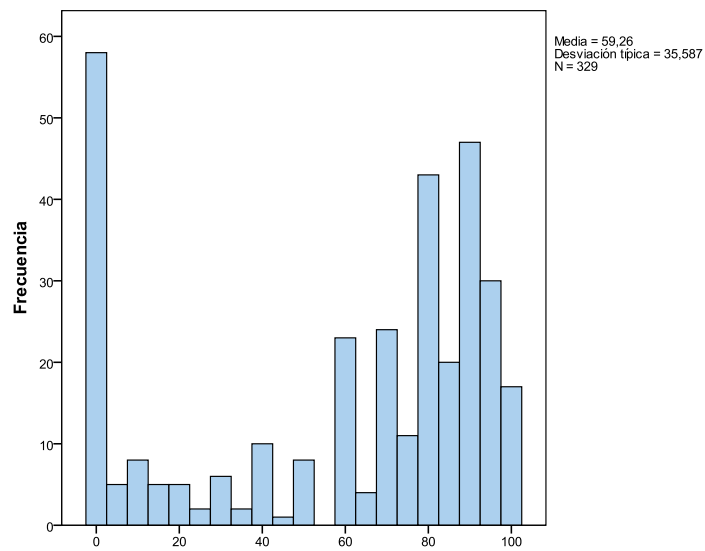


Fig. 10. Histograma de los receptores de progesterona



4- Resultados anatomopatológicos de las PAAF

4.1- Características de los estudios axilares con PAAF

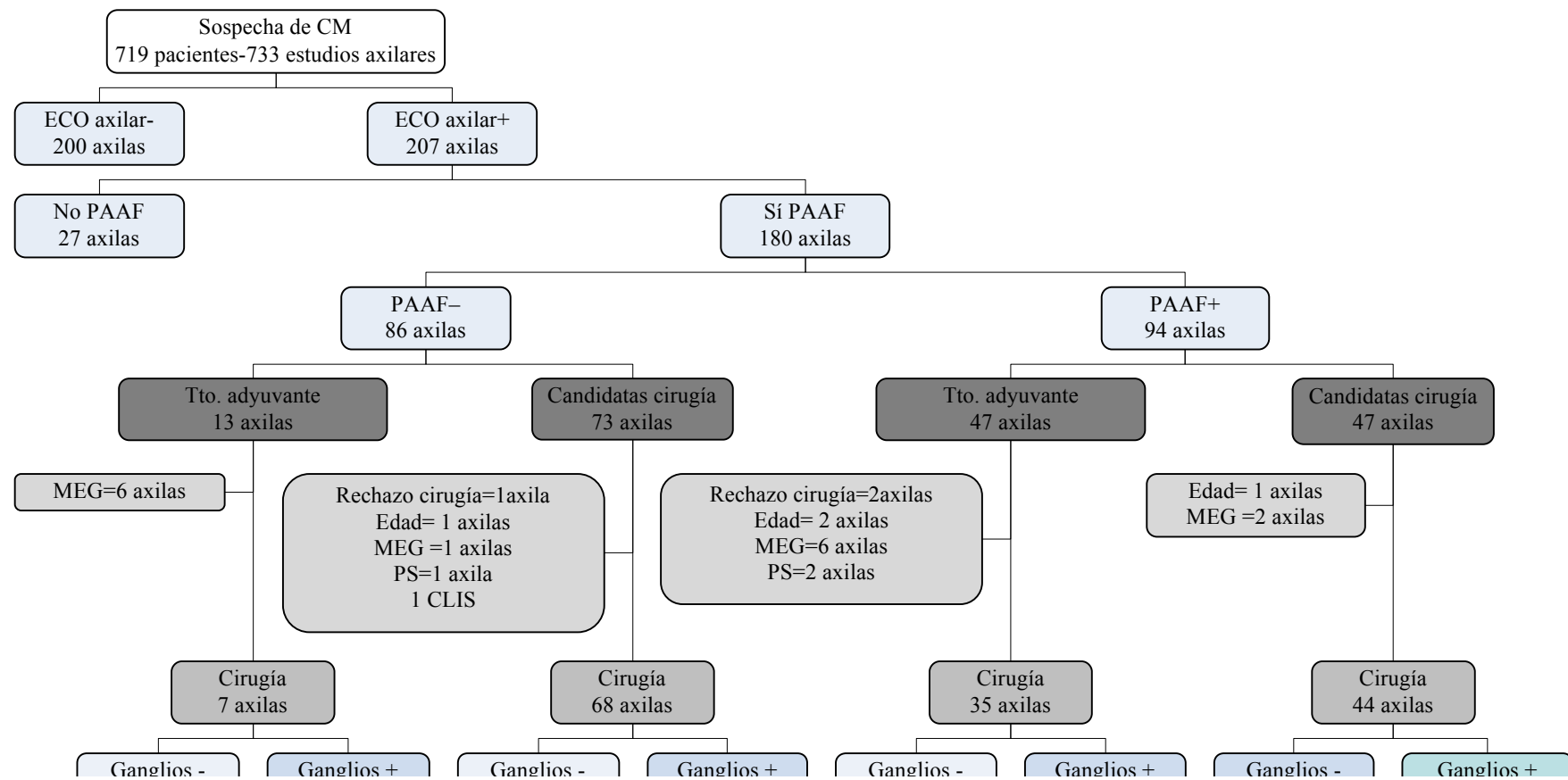
No se recogieron complicaciones durante el procedimiento, ni en el tiempo inmediato. A todas las pacientes se las citó con el cirujano para recoger los resultados en el plazo máximo de una semana, momento en el cual tampoco se recogieron complicaciones.

A las 154 pacientes con PAAF y cirugía axilar (BSCG y/o VA), se les realizó un promedio de 1,1 PAAF (mediana=1, rango=1-3). A 11 pacientes se les repitió la PAAF un promedio de 1 vez (mediana=1, rango 1-3) por no ser concordante el resultado con la sospecha clínico-radiológica. El hecho de repetir la PAAF no ha conllevado un retraso quirúrgico (ver punto 4.3). De estas 154 PAAF, 79 fueron positivas (51,3%).

El flujo de estas pacientes según el resultado de la PAAF y el tratamiento primario se refleja en el diagrama 6.

RESULTADOS

Diagrama 7. Flujo de estudios axilares con PAAF. N = 172



RESULTADOS

Se obtuvieron 3 resultados de PAAF indeterminados y 9 acelulares (5,8%), el seguimiento y resultado de las cuales se muestra en la tabla 27. Para el cálculo estadístico, los resultados indeterminados de la citología se consideraron positivos y los acelulares se consideraron como negativos.

Tabla 27. Resultados finales de las citologías indeterminadas (N = 3) y acelulares (N = 9).

Indeterminado N=3	Acelular N=9
1 BAG+	2 BSGC-
1 VA+ (N1mic)	5 excluidas (4MEG, 1 BAG+ que rechazó cirugía)
1 VA N3	1 VA N1 (2G+)
	1 BSGC + VA N1 (23G/1G+7 mm)

BAG = biopsia con aguja gruesa, MEG = mal estado general, G + = ganglio positivo para metástasis

La demora entre la PAAF y el tratamiento quirúrgico se muestran en la tabla 28.

Tabla 28. Demora entre la PAAF y el tratamiento primario. N = 172

Demora quirúrgica (N)	Días (DE)
Demora PAAF-cirugía sin tratamiento sistémico primario (110)	25,8 (DE 18,8)
VA diferido* (21)	23,8 (DE 7,8)
Demora PAAF-cirugía con tratamiento sistémico primario (41**)	185,0 (DE 35,5)

*Se refiere a la demora entre la BSGC+ y el VA diferido.

** En el cálculo de la demora entre la PAAF y la cirugía se ha excluido a una paciente que presentó un retraso de 555 días por no aceptar inicialmente el VA como tratamiento primario.

4.2- Validez diagnóstica de la PAAF y relación entre el resultado de la PAAF y el tipo ecográfico del ganglio

Los parámetros de validez diagnóstica de la PAAF respecto la cirugía axilar (BSCG y/o VA) de los 154 estudios axilares quedan plasmados en la tabla 29.

Tabla 29. Parámetros de validez diagnóstica de la PAAF de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 154.

PAAF	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positiva	70	9	79
Negativa	23	52	75
Total	93	61	154

	N	%	IC 95%
VP	70/154	-	-
VN	52/154	-	-
FP	9	-	-
FN	23/154	-	-
Sensibilidad	70/93	75,3	65,2-83,6
Especificidad	52/61	85,2	73,8-93,0
VPP	70/79	88,6	79,5-94,7
VPN	52/75	69,3	57,6-79,5

RESULTADOS

	N	%	IC 95%
Validez	122/154	79,2	72,0-85,3

IC95%=intervalo de confianza del 95%, VP=Verdaderos Positivos, VN=Verdaderos Negativos, FP=Falsos Positivos, FN=Falsos Negativos, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo.

En 9 pacientes en las cuales el resultado de la PAAF axilar fue positivo para malignidad, en el VA no se halló tumor residual en los ganglios axilares (2 pTis, 4 pT1 y 3 pT0) lo que sugiere una respuesta patológica completa axilar. Antes del estadiaje quirúrgico, estas pacientes habían realizado tratamiento primario (quimioterapia u hormonoterapia), con una respuesta clínica importante, que resultó en una respuesta patológica completa en el estudio de los ganglios axilares. Considerando que la PAAF no tiene falsos positivos, se han recalculado los parámetros de validez diagnóstica de la PAAF considerando éstas como cirugía positivas (tabla 30).

Tabla 30. Parámetros de validez diagnóstica de la PAAF de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 154.

PAAF	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positiva	79	0	79
Negativa	23	52	75
Total	102	52	154

	N	%	IC 95%
VP	79/154	-	-
VN	52/154	-	-
FP	0	-	-

RESULTADOS

	N	%	IC 95%
FN	23/154	-	-
Sensibilidad	79/102	77,5	68,1-85,1
Especificidad	52/52	100	93,2-100
VPP	79/79	100	95,4-100
VPN	52/75	69,3	57,6-79,5
Validez	131/154	85,1	78,4-90,3

IC95%=intervalo de confianza del 95%, VP=Verdaderos Positivos, VN=Verdaderos Negativos, FP=Falsos Positivos, FN=Falsos Negativos, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo.

De los 102 estudios positivos en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), el resultado de la PAAF había sido positivo en 79, por tanto identificamos preoperatoriamente al 77,5% de los estudios axilares positivos en la cirugía.

En 36 (51,4%) de los 79 pacientes con PAAF positiva, se encontró ≤ 3 ganglios (pN1) con afectación metastásica en el VA (tabla 31).

Tabla 31. Resultado quirúrgico en pacientes con PAAF positiva. N = 79.

pN	Número estudios axilares	%	% (excluyendo neoadyuvancia)
pN0	9	11,4	-
pN1	36	45,6	51,4
pN2	18	22,8	25,7
pN3	16	20,3	22,9
Total	79	100	100

RESULTADOS

Las tablas 32 y 33 muestran la relación entre la semiología ecográfica de los ganglios visualizados y el resultado de la PAAF.

Tabla 32. Semiología ecográfica de los ganglios axilares correlacionado con el resultado de la PAAF. N =154

ECO	PAAF +		PAAF -		Total
	Cirugía+	Cirugía-	Cirugía+	Cirugía-	
Tipo 1	2	0	6	14	22
Tipo 2	3	0	5	17	25
Tipo 3	0	0	1	0	1
Tipo 4	10	0	5	8	23
Tipo 5	15	0	5	10	30
Tipo 6	49	0	1	3	53
Total	79	0	23	52	154

De las 16 pacientes con ganglios de aspecto benigno y cirugía axilar (BSCG y/o VA) positiva para metástasis de CM, 9T1 (56,3%) y 7T2 (43,8%), 12 N1 (75,0%), 1 N1mic (6,3%), 3 N2 (18,8%).

En 5 (10,6%) pacientes se visualizaron ganglios de aspecto benigno y la PAAF fue positiva, todos tenían tumores mamarios entre los 13 y los 25 mm.

RESULTADOS

Tabla 33. Parámetros de validez diagnóstica de la semiología ecográfica de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la PAAF. N = 154.

ECO +	PAAF+	PAAF-	Total
G sospechosos (3-6)	74	33	107
G benigno (1-2)	5	42	47
Total	79	75	154

	N	%	IC 95
VP	74/154	-	-
VN	42/154	-	-
FP	33/154	-	-
FN	5/154	-	-
Sensibilidad	74/79	93,7	85,8-97,9
Especificidad	42/75	56,0	44,1-67,5
VPP	74/107	69,2	59,5-77,7
VPN	42/47	89,4	76,9-96,5
Validez	116/154	75,3	67,7-81,9

IC95%=intervalo de confianza del 95%, VP=Verdaderos Positivos, VN=Verdaderos Negativos, FP=Falsos Positivos, FN=Falsos Negativos, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo.

4.3- Resultado de la PAAF relacionado con el tamaño tumoral

Para la correlación de la PAAF con el tamaño tumoral se ha obtenido éste del tamaño histológico exceptuando las pacientes con tratamiento sistémico primario en que se ha

RESULTADOS

obtenido del tamaño radiológico (ecografía o mamografía). Los datos de la tabla 34 muestran la relación entre la afectación metastásica ganglionar y el tamaño del tumor mamario primario. No se identificó componente invasivo en las lesiones CDIS. Como era de esperar, en el estudio histológico no se encontró afectación metastásica en los ganglios axilares en todos los pacientes con este tipo de cáncer.

De las pacientes con PAAF el 50% (N=77) tenían tamaños tumorales <2 cm (T1), de éstas el 51,9% (N=40) eran PAAF+.

RESULTADOS

Tabla 34. Parámetros de validez diagnóstica de la PAAF en relación al resultado de la cirugía axilar (BSCG/VA) y según el tamaño del tumor primario. N = 154.

	Tx		Tis		T1		T2		T3		T4		Total	
Núm. axilas	3		6		71		60		9		5		154	
Cirugía	Cir+	Cir-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
PAAF+	3	0	0	0	27	0	36	0	8	0	5	0	79	0
PAAF-	0	0	0	6	13	31	10	14	0	1	0	0	23	52
Total	3	0	0	6	40	31	46	14	8	1	5	0	102	52
Sensibilidad (%)	100 (2,9-100)		-		67,5 (50,9-81,4)		78,2 (63,6-89)		100 (63,1-100)		100 (47,8-100)			
Especificidad (%)	-		100 (54,1-100)		100 (88,7-100)		100 (76,8-100)		100 (25-100)		-			
VPP	100 (2,9-100)		-		100 (87,2-100)		100 (90,2-100)		100 (63,1-100)		100 (47,8-100)			
VPN	-		-		70,4 (54,8-83,2)		58,3 (36,6-77,9)		100 (25-100)		-			
Validez	100 (2,9-100)		100 (54,1-100)		81,7 (70,7-89,9)		83,3 (71,5-91,7)		100 (66,4-100)		100 (47,8-100)			

Los datos corresponden a número de pacientes. Los datos en paréntesis son IC 95%. Los valores predictivos positivo fueron del 100% para cada tamaño tumoral. VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo. El pT se ha modificado para las pacientes con neoadyuvancia, considerándose en éstas el tamaño clínico.

4.4- Falsos negativos de la PAAF

En 23 (14,9%) pacientes con resultado de la PAAF negativo la cirugía axilar (BSCG y/o VA) fue positiva para metástasis ganglionar (tabla 35). En éstas pacientes la palpación axilar fue patológica en 6 (26,1%) y negativa en 17 (73,9%). En 13 pacientes (56,5%) el tamaño del tumor primario correspondía a un pT1, en 10 (43,5%) un pT2, 4 (17,4%) un pN1mic, 18 (78,3%) un pN1 y 1 (4,3%) un pN2.

Tabla 35. Aspecto ecográfico del ganglio en los falsos negativos de la PAAF. N = 23

Tipo de ganglio	Frecuencia	%
Tipo1	6	26,1
Tipo 2	5	21,7
Tipo 3	1	4,3
Tipo 4	5	21,7
Tipo 5	5	21,7
Tipo 6	1	4,3
Total	23	100

4.5- Relación entre grado histológico, status Her-2, receptores hormonales y el resultado quirúrgico en las pacientes con PAAF

En la tabla 36 se muestra la correlación entre el grado histológico del tumor y la positividad ganglionar.

Tabla 36. Relación entre el grado histológico tumoral y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con CDI y PAAF. N = 119.

Grado	PAAF+		PAAF-		Total
	Cirugía+	Cirugía-	Cirugía+	Cirugía-	
I	1	-	1	4	6
II	26	-	10	23	59
III	33	-	8	13	54
Total	60	-	19	40	119

N=número de pacientes.

Se observó asociación estadísticamente significativa entre el estatus Her-2 y la presencia de metástasis axilares de CM. De los 101 estudios axilares positivos para metástasis de CM en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), el 31,7% fueron Her-2 positivo, mientras que de los 50 estudios axilares negativos un 16,0% fueron Her-2 positivos (tabla 37).

Tabla 37. Relación entre la determinación de Her-2 y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con PAAF. N = 151

Her-2	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positivo	32 (31,7)	8 (16,0)	40
Negativo	69 (68,3)	42 (84,0)	111
Total	101	50	151

N (%) $\chi^2=4,224$, p=0,04

De los 101 estudios axilares positivos para metástasis de CM en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), el 17,8% fueron positivos para los receptores de estrógenos, mientras que de

los 51 estudios axilares negativos un 15,7% fueron positivos para los receptores de estrógenos (tabla 38).

Tabla 38. Relación entre la determinación de receptores de estrógenos y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con PAAF. N= 152

Estrógenos	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positivo	18 (17,8)	8 (15,7)	26
Negativo	83 (82,2)	43 (84,3)	126
Total	101	51	152

(N con % entre paréntesis) $\chi^2=0,109$, $p=0,74$

De los 101 estudios axilares positivos para metástasis de CM en la cirugía axilar (BSCG y/o VA), el 25,7% fueron positivos para los receptores de progesterona, mientras que de los 51 estudios axilares negativos un 13,7% fueron positivos para los receptores de progesterona (tabla 39).

Tabla 39. Relación entre la determinación de receptores de progesterona y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con PAAF. N= 119

Progesterona	Cirugía+	Cirugía-	Total
Positivo	26 (25,7)	7 (13,7)	33
Negativo	75 (74,3)	44 (86,3)	119
Total	101	51	152

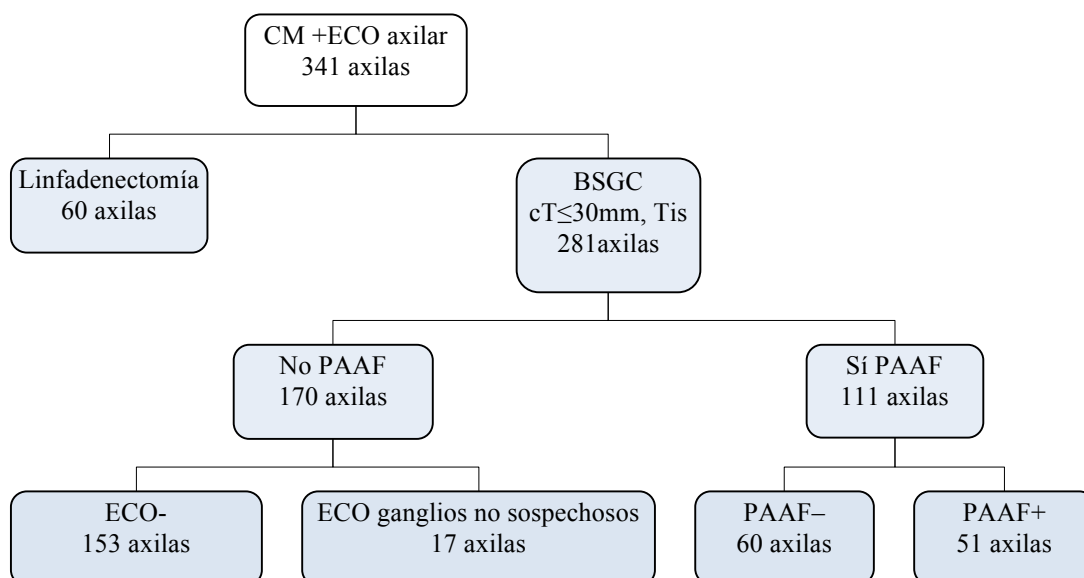
(N con % entre paréntesis) $\chi^2=2,879$, $p=0,09$

5- Utilidad de la PAAF en la decisión terapéutica.

De los 341 estudios axilares con ecografía y cirugía axilar (BSCG y/o VA), en 281 el tumor mamario medía ≤ 30 mm y eran, por tanto, candidatas a BSGC. De estas 281, 153 fueron ecográficamente negativas, en 17 se visualizaron ganglios no sospechosos y no se realizó PAAF, en 60 la PAAF fue negativa y en 51 pacientes (18,1%) el resultado de la PAAF fue positivo para metástasis axilar de CM. Por tanto, la PAAF evitó el 18,1% de las pacientes candidatas a BSGC.

Anteriormente a la práctica de la ecografía axilar y la PAAF, la BSGC era negativa en el 70% de nuestras pacientes, después de su establecimiento la frecuencia ha aumentado al 85%.

Diagrama 8. Flujo de las pacientes candidatas a BSCG primaria. N = 281



6- Coste

Se ha calculado el coste en euros de las cuatro técnicas en nuestro hospital. En la BSCG sólo se ha calculado el coste externo de la prueba, sin incluir el asociado a quirófano y personal de Althaia (tabla 41).

RESULTADOS

Tabla 41. Coste en euros por paciente de las cuatro técnicas en nuestro hospital

	ECO	PAAF	BAG	BSCG*
Prueba externa	-	-	-	565
Fungible	0	6,1	25,7	212,9
Personal	25,8	44,8	45,6	66,1
Otros	5,7	7,4	10,3	59,1
Total prueba	31,5	58,3	81,6	903,1

*No se cuentan gastos asociados a quirófano (personal, farmacia, fungible,...) en Althaia

7- Iconografía

Fig. 11. Paciente con adenopatías axilares palpables y mamografía negativa. La ecografía axilar muestra un ganglio con engrosamiento cortical focal de 11 mm (tipo 5) (A) y otro globalmente hipoecoico (tipo 6) (B). Resultado de la PAAF: tumor maligno indiferenciado (C). Se practica una BAG, con el mismo resultado. Biopsia quirúrgica de las adenopatías axilares: linfoma anaplásico de células grandes (D).

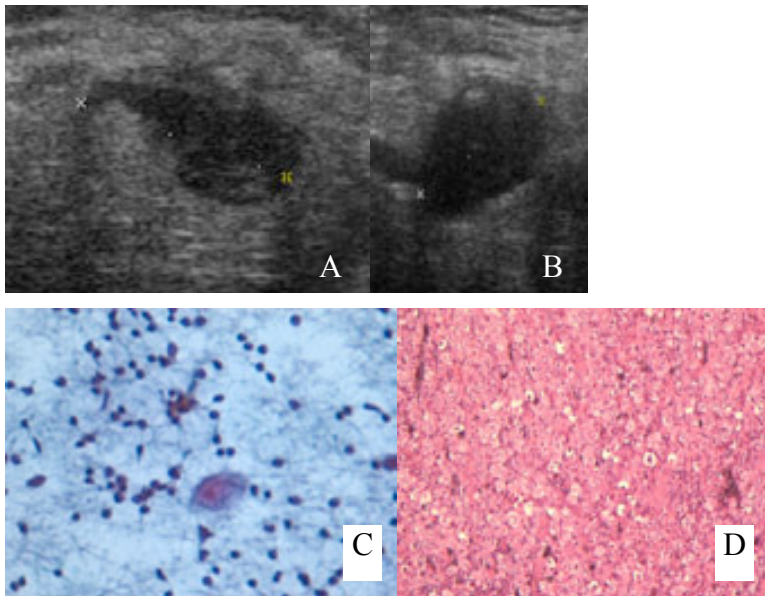


Fig. 12. Neoplasia de ovario irresecable con mamografía normal. La ecografía axilar localiza una adenopatía globulosa hipoecoica de 30 mm (tipo 6) (A). Se practica una PAAF, que mostró extensiones con grupos epiteliales cohesivos (B). A mayor aumento, las células muestran atipia moderada (C).

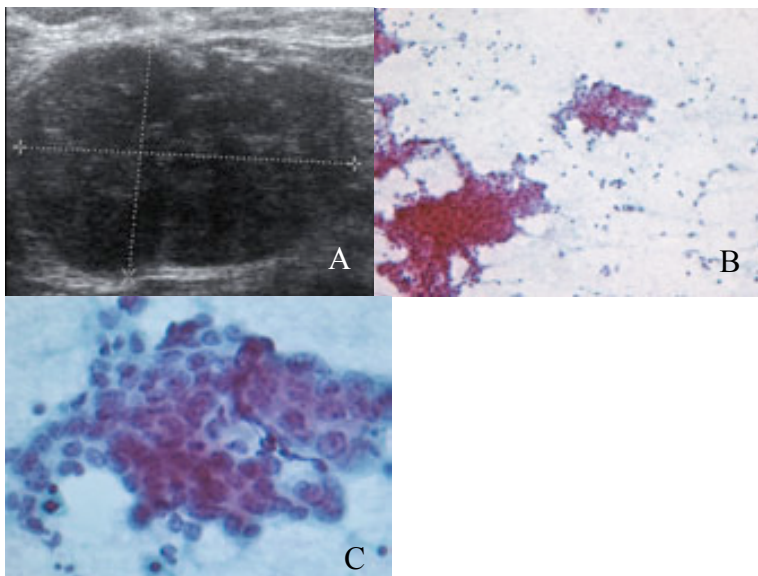


Fig. 13. Mujer en estadiaje por melanoma con adenopatías axilares palpables y mamografía negativa. Ecografía axilar con ganglio hipo-aneicoico de 12 mm (tipo 6) (A). La PAAF mostró afectación metastásica por tumoración indiferenciada (B). El VA evidenció 1 ganglio axilar que en el estudio histológico se demostró metastásico de melanoma (C y D).

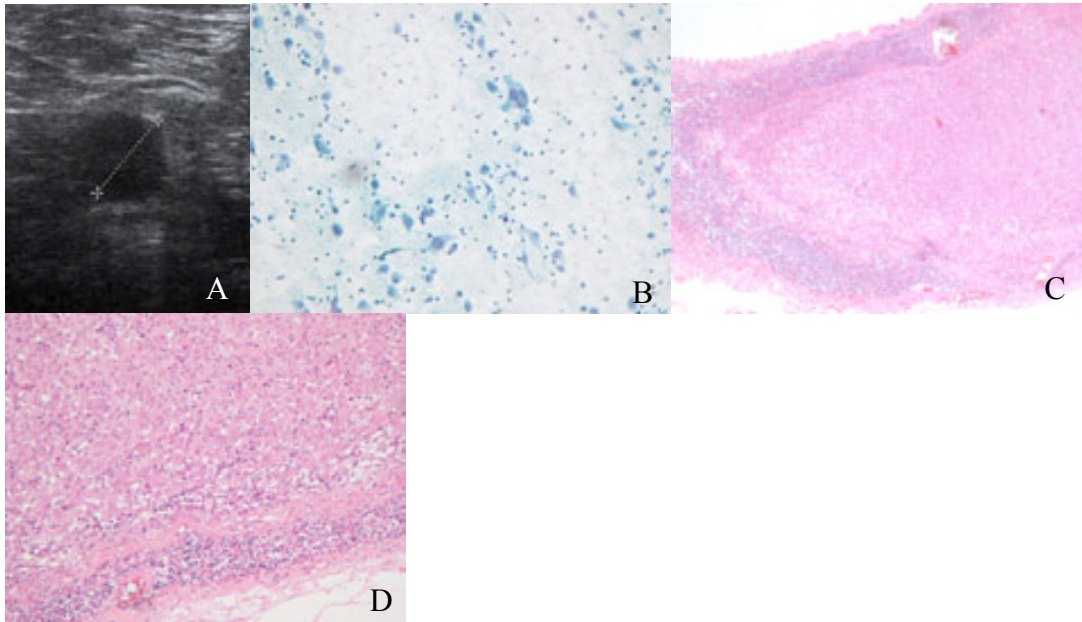


Fig. 14. Múltiples ganglios axilares palpables con mamografía negativa. La ecografía axilar mostró múltiples ganglios hipo-aneicoicos (tipo 6) (A). La BAG mostró inflamación granulomatosa necrotizante con afectación parcial del ganglio (B). A mayor aumento zona de inflamación granulomatosa (C). Estos hallazgos histológicos orientan a una tuberculosis.

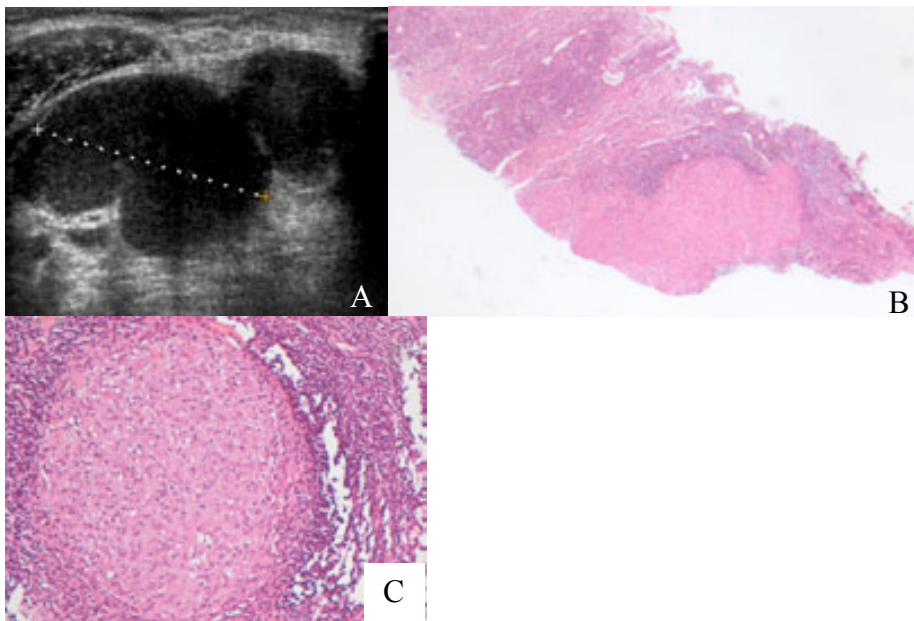


Fig. 15. Múltiples ganglios axilares palpables con mamografía negativa. Ecografía que visualiza ganglios axilares de cortical engrosada y lobulaciones corticales (tipo 4). La PAAF en el contexto clínico y serológico fue compatible con afectación ganglionar por Toxoplasma.

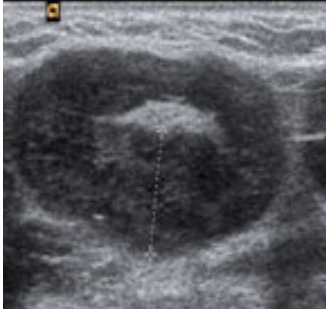


Fig. 16. Paciente con CM. Ecografía con ganglio globuloso anecoico (tipo 6) (A). Resultado de la PAAF (B y C): positivo para células malignas (flechas indicando grupos de células epiteliales metastásicas). El VA únicamente obtuvo un ganglio positivo para metástasis de CM (D y E).

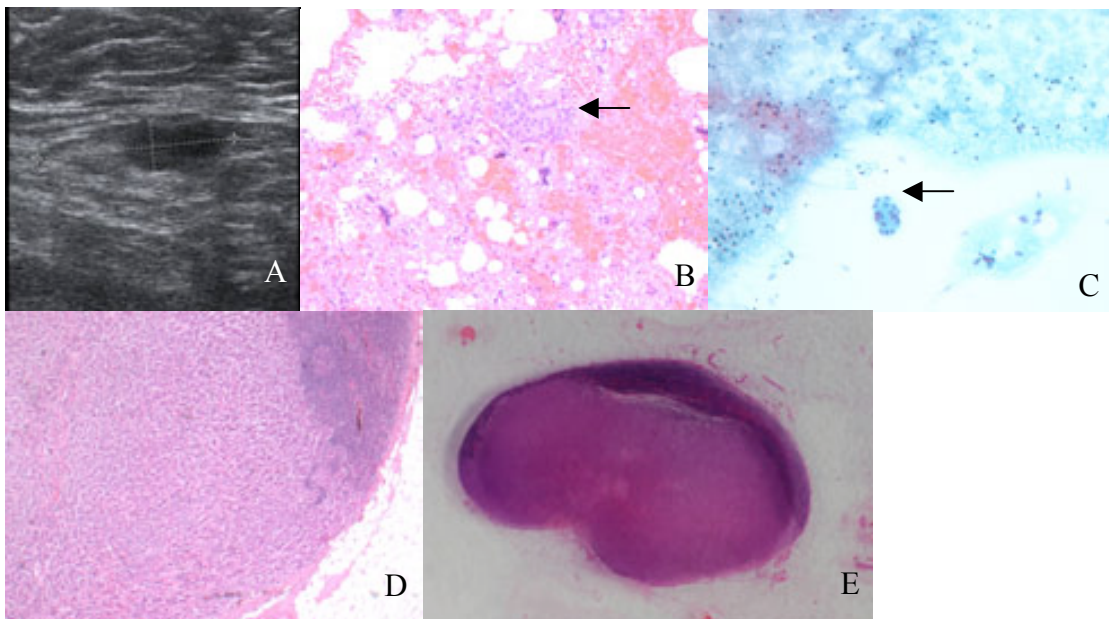


Fig. 17. Paciente con CM. La ecografía visualizó un ganglio tipo 6 (A) de 6 mm, al que se realizó PAAF. La citología mostró metástasis ganglionar de CM. El VA posterior a la quimioterapia primaria fue negativo (B).

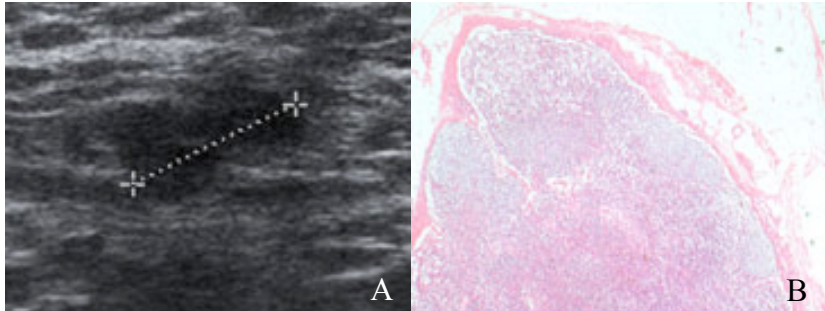


Fig 18. Paciente con CDI 20 mm y en la ecografía (A) se visualizó un ganglio de cortical menor de 2 mm, morfología arriñonada y hilio hiperecoico (tipo 2). La PAAF practicada dio como resultado atipias en la citología. Se repitió siendo el resultado positivo para metástasis de carcinoma. En el VA (B) sólo se halló un ganglio con una metástasis laminar de carcinoma que no distorsionaba la morfología cortical (flechas).

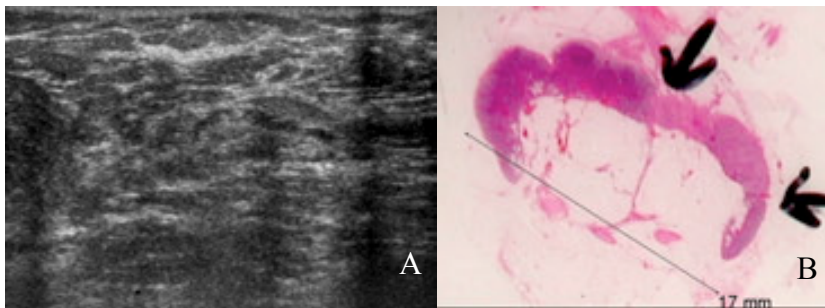


Fig. 19. Paciente con CM. Ecografía con ganglio con engrosamiento cortical focal de 4 mm (tipo 5) (A). H-E. BAG: ganglio axilar infiltrado por nidos de células tumorales epiteliales, algunos de ellos con formación de luces glandulares (B). Infiltración irregular tumoral del ganglio con área afecta (a la derecha; flecha) y área no afecta (a la izquierda) (C).

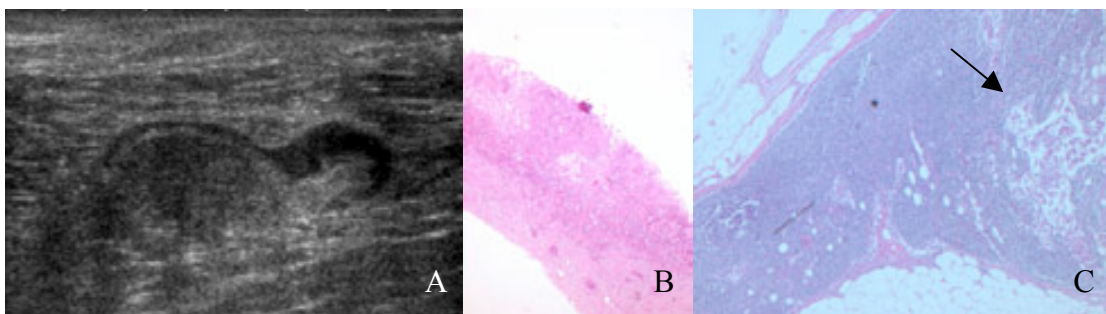


Fig. 20. Paciente con CM. Ecografía que visualiza ganglio con cortical de 2.8 mm y discreta hipodensidad hiliar (tipo 1) (A). H-E. Ganglio centinela axilar con foco microscópico (1,5 mm) de infiltración del parénquima por nidos sólidos de un carcinoma (flecha) (B). IHQ: Expresión positiva de Citoqueratinas AE1-AE3 en las células tumorales (C).

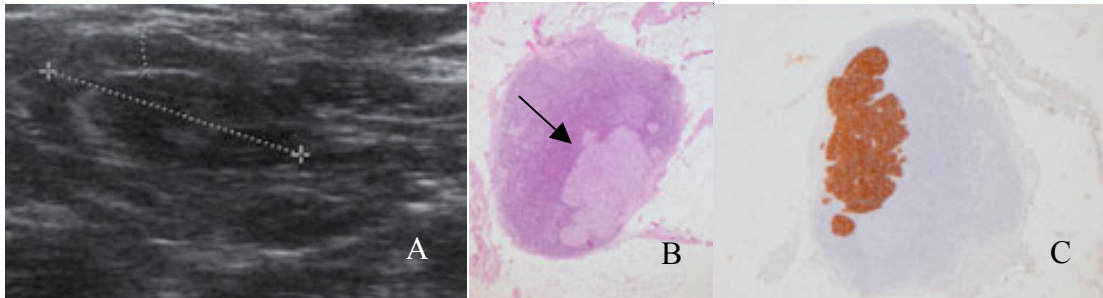


Fig. 21. Paciente con CM y ecografía con ganglio con engrosamiento cortical focal de 4 mm (tipo5) (A). H-E. Borramiento de la arquitectura ganglionar por una celularidad monomorfa de pequeño tamaño, correspondiendo a un linfoma B de linfocito pequeño (B).

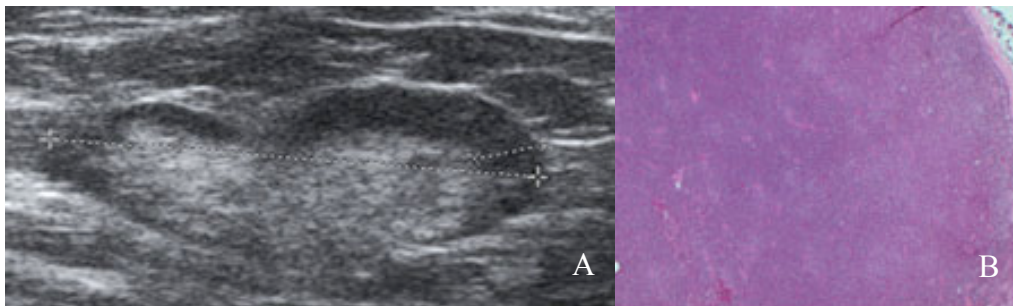


Fig. 22. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con engrosamiento cortical difuso de 4 mm (tipo3) (A). PAAF de adenopatía axilar con grupos de células epiteliales malignas en un fondo con linfocitos aislados (B)

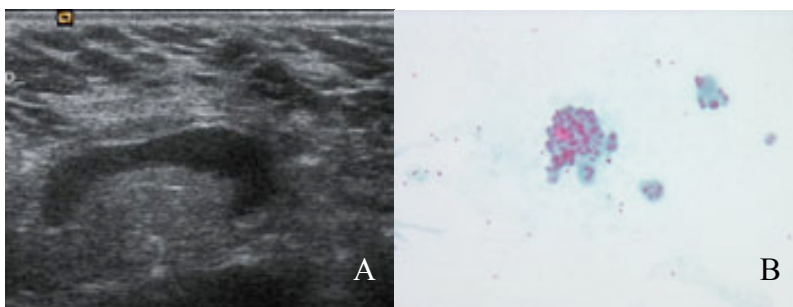


Fig. 23. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con cortical de 2 mm y nódulo hiliar de 7 mm (tipo 1) (A). H-E. Ganglio axilar con extensa infiltración del parénquima a nivel subcapsular e intraparenquimatosa por un carcinoma (B).

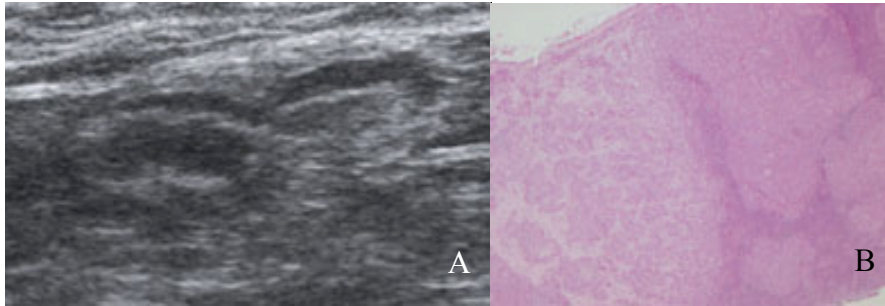


Fig. 24. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con cortical de 2 mm con engrosamiento cortical focal de 9 mm (tipo 5) (A). H-E. Zona de metástasis correspondiente a la zona de engrosamiento cortical (flechas) (B).

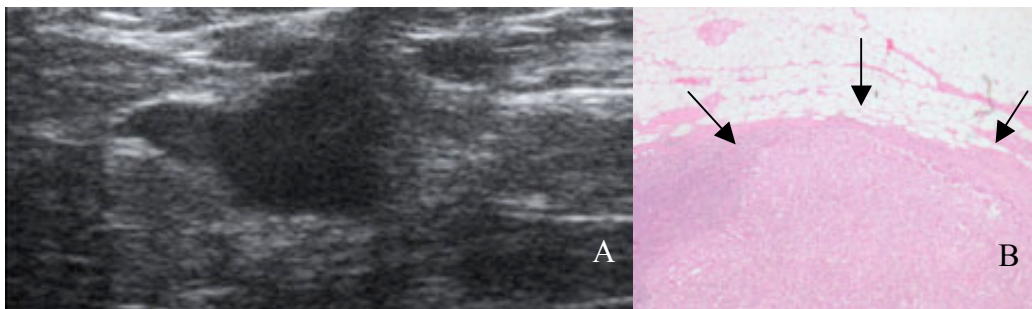


Fig. 25. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con engrosamiento cortical difuso de 4 mm (tipo 4) (A). H-E. Infiltración tumoral difusa por carcinoma (B).

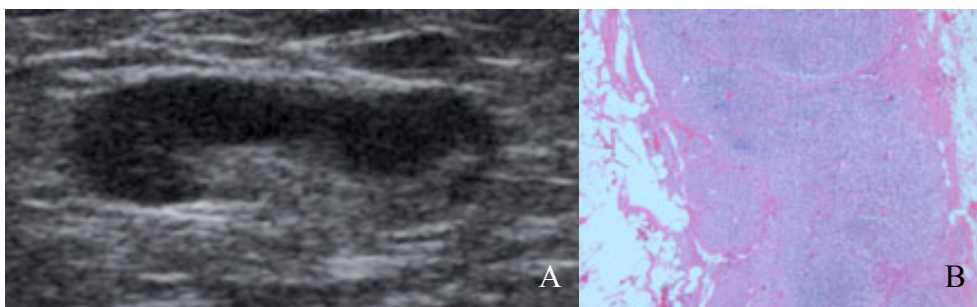
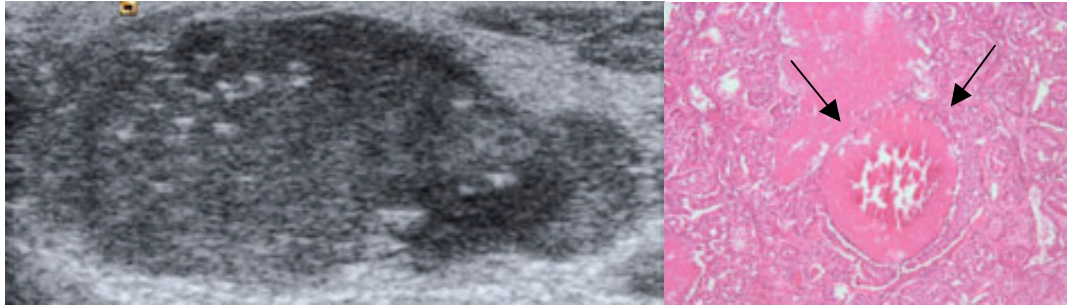


Fig. 26. Paciente con CM y ecografía con adenopatía globulosa (tipo 6) con imágenes compatibles con microcalcificaciones (A). Microcalcificaciones a nivel central en un ganglio metastásico (flechas) (B).



DISCUSIÓN

VI- DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que se puede determinar la **positividad axilar preoperatoriamente** mediante técnicas de imagen y punción, y se puede identificar al grupo de pacientes que obtendrá el máximo beneficio del VA en menos tiempo que con la cirugía, con la consecuente reducción de costes, duración de estancia hospitalaria y estrés psicológico de las pacientes. En nuestra serie se detectaron 51 estudios axilares con PAAF positiva con tumores menores de 3 cm, de 281 pacientes candidatas a la BSGC como primera opción terapéutica. Por tanto, la PAAF evitó la BSCG en el 18,1% de las pacientes candidatas a la misma. Los datos recogidos en otros estudios van desde el 8 al 33% (tabla 46).

De los 341 estudios ecográficos axilares en pacientes con CM se visualizaron ganglios en 172 (50,4%), de las cuales se practicó PAAF en 154 (89,5%) y se detectaron 79 (23,1%) PAAF positivas del total de pacientes con CM. De las 169 (49,6%) ecografías negativas y cirugía axilar (BSCG y/o VA), en 55 se encontraron ganglios positivos (32,5%). En 172 (50,4%) sí se visualizaron ganglios, siendo positivas en la cirugía axilar (BSCG y/o VA) 96 axilas (55,8%), de las cuales 79 (82,3%) se habían identificado previamente mediante la PAAF.

En 278 (81,5%) el tratamiento primario fue quirúrgico, practicándose BSGC en 191 pacientes (56,0%) de las cuales se practicó 41 VA (21,5% 41/191). En nuestra serie el 51% (N = 21) de los VA post BSGC fueron diferidos, por lo que en un supuesto teórico habríamos ahorrado además a 26 pacientes (de las 51) un VA diferido. Una evaluación comparativa del tiempo requerido para tener un resultado diagnóstico mostró que en éstas 51 pacientes con PAAF positiva y tumor <3 cm, el diagnóstico de metástasis axilar se obtuvo en 3 días después de la PAAF (que es lo que tarda nuestro servicio de anatomía patológica en tener el resultado citológico). Las pacientes que necesitaron para el estadiaje axilar la BSGC y el VA en el mismo acto quirúrgico tuvieron que esperar 25,8 días y las que necesitaron un VA diferido esperaron 49,6 días.

Es un hecho que la positividad o negatividad de los ganglios axilares es un indicador pronóstico. Un correcto estadiaje de la paciente con CM es esencial para la planificación individualizada del tratamiento. Aproximadamente entre el 30-50% de las pacientes con CM tendrán metástasis en los ganglios axilares (74,81,82,84,100), siendo en nuestra serie un 44,5% (la diferencia es debida al número de ganglios examinados y a las técnicas aplicadas para su estudio) por lo que éste es un problema significativo.

En la actualidad existen dos tipos de **métodos de estudio de la axila**: no invasivo o prequirúrgico y invasivo o quirúrgico. Éstos últimos consisten en la práctica de una BSGC y/o VA. Los métodos no invasivos son de dos tipos: uno consiste en realizar un examen físico mediante palpación axilar y otro en la evaluación de los ganglios axilares mediante ecografía con o sin punción (ya sea PAAF o BAG). Los parámetros de validez diagnóstica de la palpación, ecografía, PAAF y de lasemiología (vs la PAAF) obtenidos en nuestro estudio quedan resumidos en la tabla 42.

Tabla 42. Parámetros de validez diagnóstica de la palpación, de la ecografía, de la semiología ecográfica y de la PAAF en nuestro estudio.

	Palpación	ECO	PAAF	Semiología*
Sensibilidad	30,6	81,3	77,5	93,7
Especificidad	91,2	59,2	100	56,0
VPP	75,4	71,6	100	69,2
VPN	59,8	71,4	69,3	89,4
Validez	62,8	71,5	85,1	75,4

N (%), *valores en ganglios con PAAF

El **examen físico** es un método poco fiable en la detección de los ganglios axilares, a causa de que las metástasis ganglionares no siempre se pueden distinguir de los ganglios axilares normales o los reactivos. La palpación axilar no fue ni siquiera fiable en

aquellas pacientes en que no se visualizaron ganglios en la ecografía axilar, ni en las que fueron falsos negativos de la PAAF.

La **validez diagnóstica de la ecografía** preoperatoria en el diagnóstico de las metástasis ganglionares ha sido estudiada por varios autores. La sensibilidad varía entre el 35 y el 92,3% y la especificidad entre 80.4 y 97.1% (tabla 43).

Tabla 43. Revisión de la validez de la ecografía de estudios previos que utilizan criterios morfológicos y que incluyen todos los estudios axilares (con ganglios palpables y no palpables).

Estudio	Año	Diseño	N	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Validez
De Freitas (87)	1991	Retrospectivo	115	56	89	92	49	69
Yang (98)	1996	Prospectivo	114	84,1	97,1	94,9	90,7	92,1
Verbanck (119)	1997	Prospectivo	144	92,3	95,2	96	91	-
Sapino (82)	2003	Prospectivo	298	68,2	80,4	-	-	-
Damera (84)	2003	Prospectivo	187	54,7	81,4	74	65	-
Van-Rijk (85)	2006	-	732	35	82	-	-	-
Altomare (120)	2007	Prospectivo	100	44	90	86	54	-
Luparia (121)	2008	-	427	72,3	93,4	-	-	85
García-Ortega (107)	2010	Retrospectivo	587	63,2	88,7	78,5	78,8	78,7
Diaz-Ruiz	2010	Prospectivo	341	81,3	59,2	71,6	71,4	76,5

Las **discrepancias** que se observan entre las diferentes series publicadas (tabla 43 y 46) pueden ser debidas a:

1. El procedimiento es **equipo ecográfico dependiente**. La capacidad de las sondas ecográficas utilizadas e informadas en la bibliografía va desde 3,5 mHz (87) hasta sondas multifrecuencia 7,5-10 MHz (107). La capacidad de las sondas que utilizamos en nuestros equipos es de 7,5-11,43MHz.
2. El examen ecográfico y la punción son también **operador dependientes**, con lo cual es necesario un radiólogo con experiencia para su realización. Cuanto mayor es la experiencia del radiólogo, éste detecta más ganglios (55) y le es más fácil diferenciar entre ganglios benignos y ganglios sospechosos.
3. **Tiempo exploratorio**. Adicionalmente, hemos observado que la duración del examen ecográfico también es muy importante, ya que exámenes prolongados revelaron más ganglios. Cada ecografía con PAAF nos llevó de 10 a 20 minutos aproximadamente (48).
4. La **metodología** utilizada en los estudios: si son prospectivos o retrospectivos, los criterios de inclusión (si las pacientes son consecutivas, si incluyen ganglios no palpables o todo tipo de ganglios (122), el tamaño de los tumores primarios incluidos, la prueba de referencia utilizada (VA o BSGC).
5. El **método de preparación de la muestra** utilizado para el estudio citológico, si sólo se realizan extensiones citológicas o se utiliza parte del material de la PAAF para obtener bloque citológico (116). En este sentido debería establecerse un protocolo para estandarizar y optimizar los resultados citológicos.
6. El **criterio utilizado para definir el grado de sospecha ganglionar**. Algunos autores han estudiado la diferenciación entre ganglio sospechoso y benigno a través del estudio del **tamaño ganglionar** (ya sea del diámetro mayor o de la ratio entre el diámetro longitudinal y el transversal). Sin embargo, otros no han

encontrado correlación significativa alguna (52,54,57,78,81) ya que el tamaño ganglionar puede ser similar en los ganglios benignos y los metastásicos (88). Otros autores han aplicado el **Doppler color** a los ganglios observados y han intentado establecer distintos tipos de flujo vascular (123-125), o se han centrado en el estudio del flujo hiliar (78) o incluso han realizado el estudio con **contraste ecográfico** (56). De todos estos estudios se obtuvieron resultados optimistas pero se realizaron en un número escaso de pacientes. Tras su metaanálisis Álvarez recomienda aplicar criterios morfológicos a los ganglios visualizados en la ecografía, en la sospecha de malignidad (122) y realizar PAAF. Los criterios morfológicos son los más aceptados (54,85,107,120,121).

7. **Criterio utilizado para la PAAF ganglionar:** Debido a la superposición de hallazgos ecográficos y a la difícil separación entre los ganglios de características benignas/reactivos y sospechosos/metastásicos, un gran número de ganglios que se clasificarían como indeterminados para afectación metastásica pueden ser categorizados definitivamente si la ecografía se combina con la PAAF aumentando la especificidad del estudio preoperatorio de la axila. El criterio para realizar o no PAAF puede variar desde la realización de la punción únicamente en caso de que el ganglio sea altamente sospechoso hasta la realización de la misma en todos los ganglios visualizados. Así, mientras Podkrajsek identifica ganglios en el 54% de axilas y realizó PAAF al 54% de éstas (48), de Kanter y Sapino identifican el 37% y el 32% y los pincharon todos (74,82). Nosotros visualizamos ganglios en el 50,4% (172/341) de las pacientes y de éstas realizamos PAAF al 89,5% (154/172). Realizando punción de todos los ganglios visualizados se aumenta la sensibilidad pero disminuye la especificidad, tal como nos ha sucedido a nosotros al realizar PAAF en ganglios de características benignas.

En nuestro estudio hemos adoptado **criterios morfológicos corticales** para clasificar los ganglios, ya que creemos que los cambios en la morfología cortical influyen directamente en la del hilio graso, ya que un aumento del grosor cortical disminuye el tamaño del hilio graso hasta volverse éste totalmente hipoecoico. Los factores más

predictivos de afectación metastásica en nuestro estudio fueron el hilio hipoecoico (tipo 6), mientras que el estudio de Koelliker (108) fueron el córtex hipoecoico, y el ganglio hipoecoico sin hilio.

El **grosor cortical** es un parámetro rápido y reproducible que es fácil de utilizar para seleccionar los ganglios que queremos analizar. En la tabla 44 se muestra un resumen de los diferentes estudios que han utilizado el grosor cortical como dato de sospecha. No obstante siempre hay que tener en cuenta que en un porcentaje pequeño los ganglios considerados como benignos, con corticales menores de 3 mm (tipo 1-2 de Bedi) pueden ser positivos en el estudio citológico, por lo que consideramos que se debería aplicar la PAAF en todos los casos.

Tabla 44. Validez diagnóstica del grosor cortical del ganglio en estudios previos.

Estudio	mm	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Abe (78)	2,7	79	64	73	71
Deurloo (81)	2,3	95	44	-	-
Bedi (54)	focal	-	-	29	-
Koelliker (108)	hipoecoico	-	-	97	-
Cho (126)	2,5	85,4	78,0	51	95
Diaz-Ruiz	3 mm	93,7	56,0	69,2	89,4
Diaz-Ruiz	focal	-	-	56,7	-

Después del engrosamiento cortical, aparece en el ganglio la **ausencia de hilio graso** (tipo 6 de Bedi) como un cambio evolutivamente más tardío en el desarrollo de la metástasis ganglionar y es considerada como el hallazgo ecográfico más específico de

metástasis ganglionar (52,54,57,78,126,127). También ha sido el mejor hallazgo aislado para la detección de metástasis ganglionar en nuestro estudio (tabla 45). En el estudio de Kanter y colaboradores (74) el 30% de los ganglios que se supusieron benignos a causa de presentar hilio graso, fueron positivos para metástasis en la citología y la histología. En el estudio de García-Ortega (107) la ausencia de hilio graso (tipo 6) fue el hallazgo con el mayor VPP (93,1%), aunque el hallazgo más frecuente en los ganglios metastásicos fue el engrosamiento cortical difuso. Según Cho el 100% de sus ganglios sin hilio graso fueron metastásicos (126).

Tabla 45. Validez diagnóstica de la ausencia del hilio graso en estudios previos.

Estudio	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Abe (78)	33	97	93	53
Duchesne (128)	-	-	58	-
Bedi (54)	-	-	87	-
Koelliker (108)	-	-	100	-
Diaz-Ruiz	-	-	87	-

Existe un grupo de pacientes que no se benefician del estudio ecográfico axilar preoperatorio porque no se visualizan ganglios axilares en la ecografía, y que posteriormente demuestran metástasis axilares en la cirugía (32,5%), en las que la palpación axilar tampoco presenta parámetros de validez diagnóstica óptimos (S=18,2%, E= 93,9%, VPP=58,8%, VPN=70,4% y validez diagnóstica del 69,2%).

Como ya he dicho anteriormente, entre el 30-50% de las pacientes con CM tendrán metástasis en los ganglios axilares (74,81,82,84,100), siendo en nuestra serie un 44,5%. Los resultados publicados muestran que entre el 21 y el 63% de los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos pueden ser identificados mediante PAAF (83,85,100). En nuestro estudio identificamos el 52,3% (79/151). Los parámetros de VD

obtenidos por nosotros ($S = 77,5\%$, $E = 100\%$, $VPP = 100\%$, $VPN = 69,3$, $VD = 85,1\%$) se corresponden con los mejores resultados de estudios previos (tabla 46). Las diferencias entre los resultados de los mismos se han comentado previamente junto con las diferencias entre los estudios ecográficos (pág. 151). El alto **VPP** (100%) de la PAAF permite a los cirujanos realizar el VA selectivamente como primer procedimiento al grupo de mujeres que haya sido diagnosticado como positivo para metástasis ganglionares axilares en la PAAF.

Mientras que los ganglios linfáticos que aparecían ecográficamente alterados tenían más probabilidades de ser PAAF positivos, nuestros resultados sugieren un beneficio al realizar PAAF en aquellos **ganglios de apariencia normal** (clasificados como tipo 1 y 2) en la ecografía, particularmente en aquellas pacientes que tienen escasas probabilidades de tener afectación ganglionar. En un 10,6% ($N = 5$) de las PAAF de ganglios de apariencia normal el resultado ha sido positivo para metástasis, dato confirmado por García-Ortega (107) con el 6,9%, Britton (79) con el 12% y Koelliker (108) con el 13%. Las 5 pacientes tenían tumores mamarios entre los 13 y los 25 mm, cambiando en todas la opción terapéutica primaria. En el caso de los ganglios de aspecto benigno, se debe realizar PAAF en el más cercano a la mama, ya que correspondería con más probabilidad al GC (101). Esto puede ser más importante en pacientes con tumores de mayor tamaño, que tienen más probabilidad de tener metástasis ganglionares axilares. Al igual que podría parecer menos provechoso realizar PAAF en pacientes con ganglios de aspecto benigno cuando la probabilidad de afectación ganglionar axilar es pequeña, como ocurre en pacientes con tumores de tamaño menor de 2 cm (T1). Nosotros hemos realizado 71 PAAF axilares en las que el CM se clasificó como T1. De ellas 27 (38,0%) fueron PAAF positivas, siendo finalmente 40 (56,3%) VA positivos para metástasis en la cirugía.

Tabla 46. Revisión de la validez diagnóstica de la punción (PAAF/BAG) en estudios previos.

Estudio	Año	Diseño	Punción	N	S	E	VPP	VPN	Validez	↓BSCG	PAAF inuficientes	Met G
Bonnema (100)	1997	Prospectivo	PAAF	81	80	100	100	76	88	26	-	41
De Kanter (74)	1999	Prospectivo	PAAF	69	36	100	93	119	-	17	-	47
Krishnamurthy (88)	2002	Retrospectivo	PAAF	103	86,4	100	100	67	79,0	-	0	77
Kuenen-Boumeester (83)	2003	Prospectivo	PAAF	183	57	96,9	92	70	76	21	27	46,4
Bedrosian (105)	2003	Retrospectivo	PAAF	22	25	100	3	10	-	1	-	25
Deurloo (81)	2003	Prospectivo	PAAF	66	75,5	100	-	-	-	14	11	45
Damera (84)	2003	Prospectivo	BAG/PAAF	54(48BAG, 6PAAF)	42	100	100	74	-	-	-	39
Sapino (82)	2003	Retrospectivo	PAAF	95	89	100	100	84	-	18	11	30

DISCUSIÓN

Estudio	Año	Diseño	Punción	N	S	E	VPP	VPN	Validez	↓BSCG	PAAF inuficientes	Met G
Topal (129)	2005	-	BAG	39	90	100	100	66	92	-	0	85
Podrajsek (48)	2005	Prospectivo	PAAF	49	84	91	97	62	-	19	10	39
Duschene (128)	2005	Retrospectivo	PAAF	84	94	89	97	80	-	-	13	48
Van-Rijk (85)	2006	-	PAAF	58	62	99	-	-	-	8	-	31
Van-Rijk (85)	2006	-	PAAF-ECO	58	21	99,8	-	-	-	-	-	-
Ciatto (106)	2007	Retrospectivo	PAAF	491	72,6	95,6	96,6	67,2	-	-	10,8	-
Altomare (120)	2007	Prospectivo	PAAF-ECO	100	68	100	100	65	-	30	30	58
Koelliker (108)	2008	Retrospectivo	PAAF	74	71- 75*	100	-	-	81-84	-	1	68
Luparia (121)	2008	-	PAAF	147	88,1	100	-	-	93	48,3	12,2	59,8
Abe (78)	2009	Retrospectivo	BAG	95	84	53	69	72	-	-	-	-

DISCUSIÓN

Estudio	Año	Diseño	Punción	N	S	E	VPP	VPN	Validez	↓BSCG	PAAF inuficientes	Met G
Rao (130)	2009	Retrospectivo	PAAF	22	75	100	-	-	-	-	-	-
Rao (130)	2009	Retrospectivo	BAG	25	82	100	-	-	-	-	-	-
García-Ortega (107)	2010	Retrospectivo	BAG	253	69,1	100	100	68,2	81,4	33	-	-
García-Ortega (107)	2010	Retrospectivo	BAG-ECO	255	84,2	69,3	80,5	74,5	78,3	-	-	-
Baruah (131)	2010	-	PAAF	74	28,5	100	100	78,8	80,5	28,5	12,2	27,3
Diaz-Ruiz	2009	Prospectivo	PAAF	154	77,5	100	100	69,3	85,1	18,1	5	44,28
Diaz-Ruiz	2009	Prospectivo	PAAF-ECO	341	49,4	100	100	69,1	76,3	-	-	-

- *71% para los VA, 75% para la BSGC
- ↓BSCG = % de axilas PAAF+ en pacientes candidatas a BSGC
- Met G = metástasis ganglionares en su población

Tabla 46. Revisión de la validez diagnóstica de la punción (PAAF/BAG) en estudios previos.

Estudio	Año	Diseño	Punción	N	S	E	VPP	VPN	Validez	↓BSCG	PAAF inuficientes	Met G
Bonnema (100)	1997	Prospectivo	PAAF	81	80	100	100	76	88	26	-	41
De Kanter (74)	1999	Prospectivo	PAAF	69	36	100	93	119	-	17	-	47
Krishnamurthy (88)	2002	Retrospectivo	PAAF	103	86,4	100	100	67	79,0	-	0	77
Kuenen-Boumeester (83)	2003	Prospectivo	PAAF	183	57	96,9	92	70	76	21	27	46,4
Bedrosian (105)	2003	Retrospectivo	PAAF	22	25	100	3	10	-	1	-	25
Deurloo (81)	2003	Prospectivo	PAAF	66	75,5	100	-	-	-	14	11	45
Damera (84)	2003	Prospectivo	BAG/PAAF	54(48BAG, 6PAAF)		42	100	100	74	-	-	39
Sapino (82)	2003	Retrospectivo	PAAF	95	89	100	100	84	-	18	11	30

DISCUSIÓN

Estudio	Año	Diseño	Punción	N	S	E	VPP	VPN	Validez	↓BSCG	PAAF inuficientes	Met G
Topal (129)	2005	-	BAG	39	90	100	100	66	92	-	0	85
Podrajsek (48)	2005	Prospectivo	PAAF	49	84	91	97	62	-	19	10	39
Duschene (128)	2005	Retrospectivo	PAAF	84	94	89	97	80	-	-	13	48
Van-Rijk (85)	2006	-	PAAF	58	62	99	-	-	-	8	-	31
Van-Rijk (85)	2006	-	PAAF-ECO	58	21	99,8	-	-	-	-	-	-
Ciatto (106)	2007	Retrospectivo	PAAF	491	72,6	95,6	96,6	67,2	-	-	10,8	-
Altomare (120)	2007	Prospectivo	PAAF-ECO	100	68	100	100	65	-	30	30	58
Koelliker (108)	2008	Retrospectivo	PAAF	74	71- 75*	100	-	-	81-84	-	1	68
Luparia (121)	2008	-	PAAF	147	88,1	100	-	-	93	48,3	12,2	59,8
Abe (78)	2009	Retrospectivo	BAG	95	84	53	69	72	-	-	-	-

DISCUSIÓN

Estudio	Año	Diseño	Punción	N	S	E	VPP	VPN	Validez	↓BSCG	PAAF inuficientes	Met G
Rao (130)	2009	Retrospectivo	PAAF	22	75	100	-	-	-	-	-	-
Rao (130)	2009	Retrospectivo	BAG	25	82	100	-	-	-	-	-	-
García-Ortega (107)	2010	Retrospectivo	BAG	253	69,1	100	100	68,2	81,4	33	-	-
García-Ortega (107)	2010	Retrospectivo	BAG-ECO	255	84,2	69,3	80,5	74,5	78,3	-	-	-
Baruah (131)	2010	-	PAAF	74	28,5	100	100	78,8	80,5	28,5	12,2	27,3
Diaz-Ruiz	2009	Prospectivo	PAAF	154	77,5	100	100	69,3	85,1	18,1	5	44,28
Diaz-Ruiz	2009	Prospectivo	PAAF-ECO	341	49,4	100	100	69,1	76,3	-	-	-

- *71% para los VA, 75% para la BSGC
- ↓BSCG = % de axilas PAAF+ en pacientes candidatas a BSGC
- Met G = metástasis ganglionares en su población

En nuestra serie el VA halló sólo un ganglio axilar metastásico en 33 pacientes con PAAF positiva. Está claro que en estos casos realizamos la PAAF del GC. En el resto, no podemos estar seguros de cuál de ellos fue el analizado, ya que esta información no fue recogida por el patólogo tras el VA o la BSGC. Tener esta información es importante porque posibilita saber si el falso negativo es debido a que hemos fallado en la elección del ganglio correcto o en la elección de la zona de PAAF adecuada. Algunos autores marcan con un clip el ganglio puncionado para facilitar su identificación en el análisis histológico de la BSGC o el VA (136).

En 15 pacientes se obtuvo 1 ganglio positivo y en 6 pacientes 2 en la BSGC, sin realizarse VA posterior. De las primeras, 4 pacientes presentaban micrometástasis y en el Ensayo clínico multicéntrico en el cual participa nuestro centro asignó control evolutivo y 5 rechazaron el VA, correspondiendo el resto a células tumorales aisladas (que en realidad se consideran pN0(i+)). De las 6 con 2 ganglios positivos, en 2 casos la afectación ganglionar correspondía a células tumorales aisladas y el resto rechazó el VA.

Los ganglios axilares verdaderamente negativos son aquellos en los que ecográficamente no se visualizaron ganglios o si se visualizaron fueron tipo 1 ó 2 PAAF negativos y están libres de metástasis en la cirugía axilar (BSGC y/o VA) y los **falsos negativos** serían aquellos que cumpliendo los criterios antes descritos, tras la cirugía axilar (BSGC y/o VA) se demuestran metástasis. En 5 casos de nuestros 55 falsos negativos ecográficos, en los hallazgos histológicos los ganglios presentaron micrometástasis (9,1%), 38 estudios axilares fueron clasificados como pN1 (69,1%), 8 (14,5%) pN2 y 4 (7,3%) pN3. El 47,3% de los falsos negativos de la ecografía eran pT1. La experiencia del radiólogo disminuye los falsos negativos de la ecografía y la PAAF, mientras que la experiencia del citólogo disminuye los falsos negativos de la citología.

La sensibilidad de la PAAF es menor en las pacientes candidatas a BSGC que en las candidatas a VA, debido al pequeño tamaño de las metástasis en el grupo del GC, en el que disminuye la probabilidad de puncionar el foco metastásico (tanto por el tamaño de

la metástasis como por el escaso número de ganglios afectados). Las principales causas de los falsos negativos en la PAAF son la obtención de una muestra insuficiente (106,142), ya sea a causa del pequeño tamaño de las metástasis (entre el 25-60% de los FN) (83,143,144), ya sea por el escaso número de ganglios metastásicos (85), ya sea porque no se observen ganglios durante la ecografía axilar (85,98). Cho (126), demuestra que la PAAF preoperatoria es limitada en la reducción de los falsos negativos de la BSGC (sólo detectó 2 de 7), y coincide en que de hecho, la principal causa de falsos negativos son las micrometástasis y metástasis de pequeño tamaño. En nuestro estudio, de 75 estudios axilares con PAAF negativa, 23 tenían metástasis ganglionares en la BSGC (falso negativo en la citología), 18 correspondían a pN1, 1 pN2 y 4 pN1mic. En 12 de estos estudios axilares (52,2%) el aspecto ecográfico del ganglio era sospechoso y con lo cual, se debería revisar los hallazgos ecográficos ganglionares en caso de citología negativa y considerar repetir la PAAF si el ganglio presenta características sospechosas, especialmente en caso de engrosamiento cortical focal (tipo 5) o de ausencia de hilio (tipo 6), para obtener más muestra de la zona más sospechosa o para utilizar contraste ecográfico que nos permita un mejor análisis del área más sospechosa del ganglio (107,132). En los 11 estudios con PAAF negativa en que sí se repitió la PAAF, en 5 (45,5%) el resultado final fue positivo para metástasis.

Aunque la detección de micrometástasis no es objetivo de la ecografía y la PAAF, en nuestro estudio detectamos 1 **micrometástasis**. La ecografía mostró un engrosamiento cortical focal (tipo 5) en el ganglio y la citología describió la presencia de atipias. Sólo he hallado un autor que haya recogido la sensibilidad en la detección de las micrometástasis y la punción se realizó mediante BAG (26,7%) (79).

En 9 pacientes en los cuales el resultado de la PAAF axilar fue positivo para malignidad, en el VA no se halló tumor residual en los ganglios axilares (2Tis, 4 T1 y 3T0) lo que sugiere una respuesta axilar completa. Antes del estadiaje quirúrgico, estas pacientes habían sido sometidas a quimioterapia u hormonoterapia primaria, con una respuesta clínica significativa, que resultó en una respuesta patológica completa en los ganglios axilares. Para el cálculo de la validez diagnóstica de la PAAF se han considerado como positivas en nuestro estudio, ya que se considera que la PAAF no

tiene resultados falsos positivos (74,81,84,88,100,105). Las causas de **falsos positivos** referidas en la literatura son debidas fundamentalmente a una interpretación incorrecta del tipo celular obtenido en la punción o al muestreo inadecuado del ganglio (85,101,106). No hay descritos casos de falsos positivos en estudios con BAG de ganglio axilar en pacientes con CM . Únicamente en la serie de Kuenen-Boumeester (83) se detectaron 3 falsos positivos. Una revisión posterior de estos 3 casos mostró que en dos de ellos había habido errores tanto en la realización de la PAAF como en lectura de la citología (en un caso se había pinchado un CM multicéntrico en vez de 1 ganglio axilar y en el segundo se había puncionado la pleura y las células mesoteliales se habían leído como malignas, quedando el tercero sin determinar. En nuestro estudio no se han detectado falsos positivos secundarios a errores de procedimiento o a malinterpretación de la muestra.

El porcentaje de casos en que se obtuvo **material insuficiente** para el diagnóstico en nuestro estudio (5%) fue similar al descrito en la literatura, 1% (108), 10,8% (106), 13% (128), 27% (83), 30% (120), incluso en BAG 6% (107), mientras que algunos autores lo consideran como resultado negativo para malignidad (108), otros lo excluyen para el análisis estadístico (83) y otros calculan los falsos negativos de la PAAF excluyendo y sin excluir las PAAF insuficientes (106). Nosotros estos resultados los hemos incluido en el análisis y se han considerado como negativos. Un citopatólogo con experiencia es fundamental en la evaluación de las citologías, lo cual colabora a que la PAAF sea un procedimiento de rutina en el estadiaje preoperatorio del CM en aquellos hospitales que dispongan de citopatólogos. En nuestro hospital contamos con citopatólogos que no están presentes en el momento de la PAAF para la determinación de forma inmediata de la calidad de la muestra obtenida. Si ésta no es valorable y se determina en el comité que su resultado es imprescindible para el tratamiento, se repite la PAAF sin que ello implique un retraso en el tratamiento quirúrgico. De hecho, la demora de 25 días entre la PAAF y la cirugía está dentro de las directrices que marca la Unidad de Diagnóstico Rápido (135) y en concordancia con los tiempos de diagnóstico y cirugía que se indican en otros estudios (79).

El 52,8% (180/341) de nuestras pacientes a las que se había hecho ecografía y se les había diagnosticado CM, presentó un **tamaño del tumor primario** de <2 cm (T1). De éstas últimas el 56,3% (N=40/71) eran cirugía axilar (BSCG y/o VA) positivas, y se habían detectado preoperatoriamente 27 (67,5%) mediante PAAF. El tamaño del tumor está asociado al número de ganglios afectados (16). Nuestro porcentaje de T1 (56,3%) con ganglios positivos es relativamente alto respecto a lo informado en la literatura. Así, Bonnema (100), obtuvo el 37% de ganglios positivos, Ciato el 33% (106), Koelliker el 56% (108), y García-Ortega el 27,3% (107). La PAAF es más sensible en la detección de metástasis ganglionares en pacientes con tumores de mayor tamaño porque las metástasis ganglionares también tienden a ser de mayor tamaño y hay mayor número de ganglios afectados. Como era de esperar, mientras que la sensibilidad en el grupo de pacientes con tumores T1 fue de 67,5%, en T2 fue de 78,2% y en T3 y T4 del 100%. Aunque la sensibilidad disminuye en los tumores de menor tamaño, una sensibilidad del 67,5% es aceptable porque más de la mitad de pacientes de este grupo no necesitará ir a BSGC, aunque en nuestro estudio la prevalencia de enfermedad axilar es de 66,2% (102/154), que es un porcentaje mayor que en la población general tratada en nuestro hospital durante el periodo del estudio, el 44,0% (150/341).

Además, es importante identificar los **ganglios intramamarios** y estudiarlos histológicamente, ya que tienden a ser el primer eslabón en la diseminación linfática y suelen ser los únicos ganglios afectados (137). En nuestra serie se detectaron 2 ganglios intramamarios, uno en la pieza quirúrgica y el segundo preoperatoriamente. En uno de los casos el estudio radiológico de la mama y la axila provenía de otro centro y se había diagnosticado un tumor bifocal de mama con ganglios no sospechosos. En la pieza quirúrgica de la mama se identificó uno de los focos como ganglio intramamario totalmente infiltrado por carcinoma ductal con fenómenos de ruptura capsular siendo el VA. El segundo caso procedía de una paciente del programa de cribado poblacional a la que se detectó un nódulo bien delimitado en CSE de la mama izquierda que había aumentado de tamaño y de densidad, se le practicó una PAAF por sospecha de fibroadenoma. Al ser el resultado positivo para malignidad se le practicó una BAG que identificó al nódulo como un ganglio con afectación metastásica. El resultado final del VA fue de un único ganglio metastásico, que coincidía con el ganglio intramamario.

La PAAF de los ganglios sospechosos es fiable en la detección de metástasis ganglionares cuando la carga axilar de enfermedad es alta (cuatro o más ganglios afectados, (100). Sin embargo, esta técnica no es sensible en la detección de metástasis cuando la carga axilar es baja (3 o menos ganglios afectados). Por tanto, las pacientes más beneficiadas con el VA son aquellas que presentan cuatro o más ganglios axilares positivos.

Una PAAF positiva es signo de mal pronóstico ya que, en el 48,6% de los casos se obtuvo más de 3 ganglios afectados en la cirugía axilar (BSCG y/o VA) posterior (tabla 30).

Otros beneficios del uso de la PAAF es identificar a aquellas pacientes candidatas al tratamiento quimioterápico primario (en nuestra serie fueron el 44,3% (35/79), en la de García-Ortega 23,1% (107), y detectar afectación axilar por otros tumores como melanomas, linfoma o neoplasia de ovario en nuestra serie, y en otras series afectación por neoplasia de pulmón, hemangiopericitoma, liposarcoma, neoplasia de colon, leucemia (107).

Mientras que se prefiere **la BAG** para el estudio del tumor mamario a causa de la información histológica que posibilita, un resultado citológico positivo de un ganglio es diagnóstico de metástasis, y no es necesario el estudio histológico para el diagnóstico. Los resultados obtenidos en cuanto a sensibilidad por Rao (69%) (130) y García-Ortega (107) y Abe (78) (84%) indican que aunque con la BAG obtengamos una discreta mejoría en la sensibilidad, esta no justifica su utilización por un mayor coste.

Las 2 pacientes con neoplasia de mama de primario desconocido (con ecografía, mamografía y RM negativas) pero con histología del ganglio axilar compatible con neoplasia mamaria, tras el VA correspondiente (con resultado N2 en ambas) recibieron radioterapia como tratamiento de la mama.

Finalmente, en un programa de **control de calidad de la BSCG**, la detección de metástasis mediante la misma fue del 32 al 40% (69,133). La BSCG como prueba de

referencia debe ser reevaluada debido al gran número de metástasis ganglionares que podrían ser diagnosticadas previamente mediante PAAF. En nuestra serie un 21,4% (41/191) de las BSGC fueron positivas y necesitaron un VA. De éstas el 51% se realizó de forma diferida. De esta manera se muestra como la selección de casos mediante la PAAF disminuye el número de BSGC y aumenta el de VA como primer tratamiento, generando un ahorro en los costes del tratamiento quirúrgico (y más en hospitales pequeños, sin servicio de medicina nuclear) en las pacientes a las que, de otro modo, se les debería practicar 2 intervenciones quirúrgicas. Además, se elimina el estrés emocional que les supone a las pacientes entrar en quirófano sin saber qué cirugía axilar (BSCG y/o VA) les va a ser practicada.

Por otro lado, una de las causas de **falsos negativos en la BSCG** (2,5-5%) (46,65,138) es el bloqueo ganglionar por la ocupación total del GC por células metastásicas, lo cual provoca un flujo linfático nulo con lo que no se capta el trazador (139,140) o se deriva el flujo a un nuevo GC, que es el que capta el radioisótopo (139). Estos ganglios pueden ser detectados antes de la cirugía mediante ecografía con o sin PAAF, provocando una disminución del porcentaje de falsos negativos (141). Al evitar la BSGC en pacientes con PAAF positiva se facilita la selección de las pacientes candidatas a BSGC, optimizando los recursos. En nuestra serie, de las 4 pacientes en que no captó trazador el ganglio axilar, 2 fueron positivas en el VA y 2 negativas.

Tanto en las pacientes de nuestra serie ecográfica como en las pacientes con PAAF, hay relación entre el grado tumoral y la presencia de metástasis axilares de CM (101), en cambio no hay diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con receptores hormonales negativos y las pacientes con Her-2 positivo y afectación ganglionar.

Limitaciones del estudio

- No se pudo realizar una correlación directa entre el ganglio al que se realizó PAAF y los ganglios obtenidos en la cirugía axilar (BSCG y/o VA) ya que no se

localizó preoperatoriamente el ganglio puncionado para realizar una correlación ecográfica-histológica del ganglio.

- La necesidad de una curva de aprendizaje o validación de ambas técnicas, que estaría justificada por un aumento progresivo anual del porcentaje de ecografías en las que se visualizan ganglios (del 19,4% en el 2005 y del 82,8 en el 2009) y del porcentaje de punciones (del 71,4% en el 2005 y del 97,9% en el 2009), a pesar de ser realizadas ambas técnicas por radiólogos expertos en ecografía y PAAF.
- Limitación clínica, a 18 pacientes a los que se visualizó ganglios axilares mediante la ecografía, no se les realizó PAAF, principalmente por que el 85,2% presentaban características benignas (tipo 1 y 2), 3 (16,7%) de ellos fueron positivos para metástasis en la cirugía axilar.
- Las pacientes del programa de cribado que presentaron microcalcificaciones (N=24) en la mamografía fueron enviadas a otro centro a realizarse la estereotaxia. Si el resultado de la BAG mamaria es de CDis no se les practica ecografía axilar previamente a la cirugía. El resultado de la cirugía mamaria fue de pCDis en todos los casos, excepto en uno con resultado de CM microinfiltrante que en la BSGC presentó un pN0(i+).
- En 48 pacientes con cirugía axilar (BSCG y/o VA) por CM el estudio ecográfico axilar fue realizado privadamente.
- Las exploraciones fueron realizadas por varios radiólogos aunque con diferente experiencia en mama con un rango de práctica en radiología mamaria entre 4 y 15 años.
- La imposibilidad de realizar determinaciones de receptores hormonales y análisis inmunohistoquímicos si no se extrae suficiente material para procesarlo como bloque citológico. Esto último resulta imprescindible en casos en que no

se ha encontrado tumor primario (T0), pero tiene fácil solución si se realiza una BAG tras determinar la malignidad. Así, en los casos en que no se detectó tumor mamario en la paciente y la adenopatía axilar fue positiva con la PAAF, se realizó posteriormente la BAG. Aunque la utilización de la BAG axilar no está tan extendida tampoco tiene complicaciones mayores y también es bien tolerada por los pacientes (106), y es posible realizarla en la misma sesión que la BAG del tumor mamario.

Implicaciones y futuras investigaciones

La visualización de 4 ó más ganglios por ecografía permitiría plantear la confirmación mediante PAAF y estadiar a la paciente como N2 (en nuestra serie 3 pacientes) y en el caso de sospecha de metástasis en la cadena mamaria interna y en territorio infra o supraclavicular y ser accesibles a la PAAF, estadiarla como N3, con el consiguiente cambio terapéutico a quimioterapia primaria en vez de cirugía.

Dada la amplia terminología utilizada en la descripción de las características semiológicas de los ganglios axilares quizás lo más adecuado sería estandarizar la terminología descriptiva y establecer un sistema para clasificar el grado de sospecha, asignando una recomendación sobre la necesidad de realizar punción o no del ganglio tipo la clasificación BI-RADS para la mama.

Aumentar la capacidad de detección de ganglios y el VPP de la ecografía axilar y de la PAAF/BAG en los ganglios sospechosos introduciendo el uso de contraste ecográfico.

La proliferación de dispositivos de punción percutánea está permitiendo que hoy en día la biopsia quirúrgica diagnóstica en la mama quede relegada en un segundo plano, ya que podemos obtener un diagnóstico anatomopatológico (citológico/histológico) mediante técnicas de punción, con las ventajas que conlleva de menor morbilidad, más comodidad para la paciente (anestesia local, régimen ambulatorio), ausencia de cicatriz, mayor rapidez diagnóstica y menor coste económico. Incluso se podrían realizar procedimientos intervencionistas terapéuticos guiados por ecografía en la axila en casos

muy seleccionados, por la confortabilidad de la paciente y por la seguridad que ofrece la visión en tiempo real del trayecto de la aguja como ya apuntaba Liberman en la punción mamaria (145).

En el futuro, la PAAF podría aumentar su sensibilidad si el GC fuera detectado al mismo tiempo por un ecógrafo de alta frecuencia y una sonda gamma tras la inyección de radiotrazador (145). Creemos que el objetivo último al que se debería apuntar es la evaluación preoperatoria de todo el GC por vía percutánea, posiblemente con un dispositivo especial tipo biopsia asistida por vacío (BAV) que permitiera una amplia biopsia del ganglio gamma captante y que permitiera a la cirugía axilar (BSCG y/o VA) ser puramente terapéutica. Mientras tanto, en referencia al diagnóstico quedan preguntas todavía sin respuesta como en qué casos es mejor aplicar la PAAF y en qué casos la BAG debería ser la opción diagnóstica?, ¿cuántos pases se deben hacer? ¿qué subgrupo de pacientes se beneficiarán más de estas pruebas?

VII- CONCLUSIONES

VII- CONCLUSIONES

- 1- La ecografía es una buena técnica de estudio axilar que es posible realizar al mismo tiempo que se estudia la lesión sospechosa de CM. La visualización de ganglios permite el estudio de sus características morfológicas y mediante ellas establecer un grado de sospecha, facilitando mediante la PAAF la estadificación ganglionar regional y individualizar el tratamiento seleccionando a las pacientes a BSGC, VA o neoadyuvancia, con lo que se optimizan los recursos y, a la vez se evitan falsos negativos de la BSGC.
- 2- En una paciente con CM, una PAAF positiva de un ganglio axilar sustituye a la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en el diagnóstico de metástasis ganglionares axilares, permitiendo que ésta última sea exclusivamente terapéutica, lo que comporta una reducción del coste económico del diagnóstico (se evitaron en nuestro estudio el 18,1% de BSCG). Así mismo, se reduce el tiempo de detección de la positividad axilar y de quirófano en la cirugía axilar (BSCG) primaria, el número de VA diferidos y secundariamente el tiempo de estancia hospitalaria. Ventajas adicionales son la reducción de la ansiedad y la incertidumbre de la paciente que entra en quirófano sabiendo qué tipo de cirugía axilar (BSCG o VA) se le va a realizar y evitar el estrés que supone la posibilidad de una segunda cirugía (VA). Por ello, proponemos que sea incluida rutinariamente en las técnicas de estadiaje prequirúrgico en pacientes con CM.
- 3- Se debería realizar PAAF a todas las pacientes en las que se visualicen ganglios, tanto los del tipo 6 (VPP de 87%) como los del tipo 1-2 (VPN conjunto aproximado de un 70 %), ya que una PAAF positiva en éstos últimos cambia la opción terapéutica, conllevando como hemos visto ahorro económico y salud psíquica.

CONCLUSIONES

- 4- El realizar un estudio prequirúrgico con ecografía axilar con o sin PAAF en el momento de la BAG del tumor mamario, nos permitió poder repetir la punción en caso de material insuficiente o discordancia con la sospecha radiológica sin retrasar el tiempo terapéutico.
- 5- La PAAF es suficiente y más barata que la BAG. Sólo en 9 pacientes (5,8% de los estudiados) el resultado fue insuficiente. Este porcentaje puede variar en cada hospital en base a la disponibilidad y experiencia de los citopatólogos, y a la técnica citológica utilizada.
- 6- La ecografía y la PAAF sólo son útiles si son positivas. Una PAAF negativa no excluye metástasis. En 55 estudios axilares con ecografía negativa y en 23 con PAAF negativa se detectó metástasis ganglionar en la cirugía axilar. En ninguno de los dos grupos la palpación axilar presentó parámetros de validez diagnóstica óptimos.
- 7- Una ecografía negativa es un signo de mejor pronóstico (21,8% de tener más de 3 ganglios positivos en la cirugía axilar) que tener una PAAF positiva (48,6%). En nuestras pacientes mientras que se ha encontrado asociación entre positividad ganglionar (ecográfica y de la PAAF) y grado histológico del tumor mamario, no se ha encontrado con receptores hormonales y estatus del Her-2.
- 8- El hecho de realizar ecografía y PAAF axilar permite detectar afectación axilar por otros tumores.

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Tabla 1. Resumen de la clasificación TNM en el CM (10,11).....	31
Tabla 2. Grupos de estadificación TNM para el CM.	34
Fig 1. Anatomía de la axila. Corte longitudinal	42
Fig. 2. Posición de los ganglios linfáticos regionales y los niveles de Berg	44
Fig. 3. Anatomía del ganglio linfático.....	46
Tabla 3. Actividad de la Unidad de Patología Mamaria.....	69
Fig. 4. Clasificación morfológica de los ganglios propuesta por Bedi (54).	73
Fig. 5. Material utilizado en las punciones.....	75
Fig. 6. Procedimiento de la PAAF axilar.....	76
Fig. 7. Técnica citológica peroperatoria del GC.....	78
Diagrama 1. Flujo del diseño del estudio según el resultado de la ecografía axilar en tumores menores de 30mm.....	82
Tabla 4. Motivos de exclusión. N = 387	91
Tabla 5. Grado histológico de las estereotaxias (N=24).....	92
Diagrama 2. Flujo de las pacientes excluidas. N = 387.....	94
Tabla 6. Otros diagnósticos de la PAAF en pacientes excluidos N=13	95

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Diagrama 3. Flujo general de las pacientes incluidas en el estudio, indicando las pacientes excluidas en cada nivel.	96
Diagrama 4. Flujo general de las pacientes incluidas en el estudio sin las pacientes excluidas.	97
Tabla 7. Características de las 332 pacientes con ecografía axilar.....	98
Tabla 8. Características clínico-radiológicas de los 341 estudios axilares.....	99
Tabla 9. Características histológicas de los tumores de los estudios axilares	102
Tabla 10. Parámetros de validez diagnóstica de la palpación en los estudios axilares con ecografía y cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 341.	104
Tabla 11. Resultado de la PAAF y la cirugía axilar (BSCG y/o VA) según la palpación axilar. N = 154.	105
Diagrama 5. Flujo de las pacientes con ecografía axilar y cirugía axilar (BSCG y/o VA).	106
Tabla 12. Técnica quirúrgica.	107
Tabla 13. Número de ganglios positivos obtenidos en cada técnica quirúrgica.....	108
Tabla 14. Parámetros de validez diagnóstica de la semiología de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 172..	108
Fig. 8. Curva ROC para los hallazgos ecográficos.....	110
Tabla 15. Sensibilidad y especificidad para cada punto de corte entre benignidad y malignidad según la semiología ecográfica.....	110

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Tabla 16. Hallazgos ecográficos de los ganglios axilares en relación con el resultado final de la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 172.....	111
Tabla 17. Parámetros de validez diagnóstica de la semiología de los ganglios visualizados por ecografía en relación al resultado de la cirugía axilar (BSCG/VA) y según el tamaño tumoral. N = 172.....	112
Diagrama 6. Flujo de las pacientes con ecografía axilar negativa. N = 169	113
Tabla 18. pN de los 55 estudios axilares con ecografía negativa y metástasis demostrada en la cirugía axilar (BSCG y/o VA).	114
Tabla 19. Resultados de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en relación al tamaño tumoral en las ecografías axilares negativas. N = 169.....	114
Tabla 20. Parámetros de validez diagnóstica de la palpación axilar en los estudios axilares en los cuales no se han visualizado ganglios en la ecografía en relación a la cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 169.....	115
Tabla 21. Resultado de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las ecografías positivas sin PAAF. N = 18.....	116
Tabla 22. Relación entre la palpación axilar en los estudios axilares en que se visualizaron en la ecografía adenopatías y no se realizó PAAF y el resultado de la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 18.....	116
Tabla 23. Relación entre el grado histológico tumoral y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con CDI y ecografía. N=257	117
Tabla 24. Relación entre la determinación de Her-2 y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con ecografía axilar. N = 323	117

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Tabla 25. Relación entre la determinación de receptores de estrógenos y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con ecografía axilar. N = 331	118
Tabla 26. Relación entre la determinación de receptores de progesterona y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con ecografía axilar. N= 331	118
Fig. 9. Histograma de los receptores de estrógenos	120
Fig. 10. Histograma de los receptores de progesterona.....	120
Diagrama 7. Flujo de estudios axilares con PAAF. N = 172	122
Tabla 27. Resultados finales de las citologías indeterminadas.....	123
Tabla 28. Demora entre la PAAF y el tratamiento primario. N = 172.....	123
Tabla 29. Parámetros de validez diagnóstica de la PAAF de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSGC y/o VA). N = 154...	124
Tabla 30. Parámetros de validez diagnóstica de la PAAF de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la cirugía axilar (BSCG y/o VA). N = 154...	125
Tabla 31. Resultado quirúrgico en pacientes con PAAF positiva. N = 79.....	126
Tabla 32. Semiología ecográfica de los ganglios axilares correlacionado con el resultado de la PAAF. N =154	127
Tabla 33. Parámetros de validez diagnóstica de la semiología ecográfica de los ganglios axilares visualizados por ecografía en relación a la PAAF. N = 154.....	128

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Tabla 34. Parámetros de validez diagnóstica de la PAAF en relación al resultado de la cirugía axilar (BSCG/VA) y según el tamaño del tumor primario. N = 154.....	130
Tabla 35. Aspecto ecográfico del ganglio en los falsos negativos de la PAAF. N = 23	131
Tabla 36. Relación entre el grado histológico tumoral y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con CDI y PAAF. N = 119.....	132
Tabla 37. Relación entre la determinación de Her-2 y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con PAAF. N = 151.....	132
Tabla 38. Relación entre la determinación de receptores de estrógenos y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con PAAF. N= 152	133
Tabla 39. Relación entre la determinación de receptores de progesterona y el resultado histológico de la cirugía axilar (BSCG y/o VA) en las pacientes con PAAF. N= 119	133
Diagrama 8. Flujo de las pacientes candidatas a BSCG primaria. N = 281	134
Tabla 41. Coste en euros por paciente de las cuatro técnicas en nuestro hospital.....	135
Fig. 11. Paciente con adenopatías axilares palpables y mamografía negativa.	136
Fig. 12. Neoplasia de ovario irreseccable con mamografía normal.	136
Fig. 13. Mujer en estadiaje por melanoma con adenopatías axilares palpables y mamografía negativa.	137
Fig. 14. Múltiples ganglios axilares palpables con mamografía negativa.....	137
Fig. 15. Múltiples ganglios axilares palpables con mamografía negativa.....	138

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Fig. 16. Paciente con CM. Ecografía con ganglio globuloso anecoico (tipo 6)	138
Fig. 17. Paciente con CM. La ecografía visualizó un ganglio tipo 6 (A)	139
Fig 18. Paciente con CDI 20 mm y en la ecografía (A) se visualizó un ganglio de cortical menor de 2 mm, morfología arrañonada y hilio hiperecoico (tipo 2)..	139
Fig. 19. Paciente con CM. Ecografía con ganglio con engrosamiento cortical focal de 4 mm (tipo 5).	139
Fig. 20. Paciente con CM. Ecografía que visualiza ganglio con cortical de 2.8 mm y discreta hipodensidad hilar (tipo 1)	140
Fig. 21. Paciente con CM y ecografía con ganglio con engrosamiento cortical focal de 4 mm (tipo5)	140
Fig. 22. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con engrosamiento cortical difuso de 4 mm (tipo3)	140
Fig. 23. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con cortical de 2 mm y nódulo hilar de 7 mm (tipo 1)	141
Fig. 24. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con cortical de 2 mm con engrosamiento cortical focal de 9 mm (tipo 5)	141
Fig. 25. Paciente con CM y ecografía con adenopatía con engrosamiento cortical difuso de 4 mm (tipo 4)).	141
Fig. 26. Paciente con CM y ecografía con adenopatía globulosa (tipo 6)	142
Tabla 42. Parámetros de validez diagnóstica de la palpación, de la ecografía, de la semiología ecográfica y de la PAAF en nuestro estudio	147

TABLAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Tabla 43. Revisión de la validez de la ecografía de estudios previos que utilizan criterios morfológicos y que incluyen todos los estudios axilares (con ganglios palpables y no palpables).....	149
Tabla 44. Validez diagnóstica del grosor cortical del ganglio en estudios previos.....	152
Tabla 45. Validez diagnóstica de la ausencia del hilio graso en estudios previos.	153
Tabla 46. Revisión de la validez diagnóstica de la punción (PAAF/BAG) en estudios previos.	155

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

(1) Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud 2005. La salud de la Población Española en el contexto europeo y del Sistema Nacional de Salud. 2005; Accesible en:

<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/indicadoresSalud.htm>

_ Acceso Enero, 2010.

(2) 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):1584-1591.

Entre 1980-2000 la incidencia aumentó en España un 2,9/año. Entre 2001-2004 se ha registrado un descenso del 3% en mujeres > 45años. Causas probables: cribado, disminución tratamiento hormonal sustitutorio. Mujeres < 45 años mantiene un crecimiento del 1,8 anual.

(3) Susini T, Nori J, Olivieri S, Molino C, Marini G, Bianchi S, et al. Predicting the status of axillary lymph nodes in breast cancer: A multiparameter approach including axillary ultrasound scanning. Breast 2009 Mar 11.

Prospectivo. 135 pacientes. Análisis multivariado de: tumor localizado en cuadrantes externos, Ki-67>10%, eco axilar sospechosa, tumor multifocal/multicéntrico.

(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):301-308.

(5) Hwang ES, Esserman LJ. Management of ductal carcinoma in situ. Surg.Clin.North Am. 1999 Oct;79(5):1007-30.

(6) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005 May 14-20;365(9472):1687-1717.

La poliQt con antraciclinas disminuye la mortalidad anula un 38% en mujeres <50años y un 20% en >50años.

(7) Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V, Pastor R, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología* Vol. 4. 2007;Vol. 4, Núm. 2-3:231-248.

La mortalidad ha descendido hasta el 14% (entre 1990 y 2002), quedando la supervivencia por encima de la media europea (lo que demuestra la calidad de nuestro sistema sanitario) pero todavía inferior a la de Estados Unidos

(8) Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):784-796.

La supervivencia EN España y Europa es inferior a la de EEUU

(9) Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983 Nov 1;52(9):1551-1557.

(10) Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.

Se define el término micrometástasis y células tumorales aisladas.

(11) Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002 Sep 1;20(17):3628-3636.

(12) Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-616.

Definición de factores pronóstico y predictivos y los explica

(13) Mamounas EP. Overview of National Surgical Adjuvant Breast Project neoadjuvant chemotherapy studies. *Semin.Oncol.* 1998 Apr;25(Suppl 3):31-35.

(14) 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):126-133.

605 pacientes con CM y tratamiento conservador (cirugía conservadora de la mama, linfadenectomía y/o BGC y radioterapia). Factores asociados con supervivencia libre de enfermedad: T (TNM), número de ganglios afectados y grado nuclear. Supervivencia global: T (TNM), número de ganglios asociados y sobreexpresión del c-Her B2. Pacientes con más de 2 factores: edad \leq 35 años, metástasis ganglionares, alto grado nuclear y tumor grande mostraron una mayor tasa de recaídas locales, por lo que es necesario un tratamiento más agresivo. El factor más importante relacionado con el control local de la enfermedad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fueron las metástasis ganglionares.

(15) Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br.J.Cancer* 1982 Mar;45(3):361-366.

(16) 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):181-187.

Existe relación entre tamaño tumoral y metástasis ganglionar. Las metástasis a distancia no son exclusivamente vía ganglionar.

(17) Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest.Radiol.* 1986 Sep;21(9):720-733.

(18) Hacene K, Le Doussal V, Rouesse J, Brunet M. Predicting distant metastases in operable breast cancer patients. *Cancer* 1990 Nov 1;66(9):2034-2043.

(19) Tubiana-Hulin M, Le Doussal V, Hacene K, Rouesse J, Brunet M. Sequential identification of factors predicting distant relapse in breast cancer patients treated by conservative surgery. *Cancer* 1993 Aug 15;72(4):1261-1271.

(20) Banerjee M, George J, Song EY, Roy A, Hryniuk W. Tree-based model for breast cancer prognostication. *J.Clin.Oncol.* 2004 Jul 1;22(13):2567-2575.

(21) Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur.J.Cancer* 1999 Jun;35(6):908-912.

- (22) Denley H, Pinder SE, Elston CW, Lee AH, Ellis IO. Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. *J.Clin.Pathol.* 2001 Jan;54(1):20-24.
- (23) Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J.Clin.Pathol.* 2007 Dec;60(12):1300-1306.
- (24) Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Macmillan RD, Morgan DA, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur.J.Cancer* 2007 Jul;43(10):1548-1555.
- (25) Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res.Treat.* 1994;32(3):281-290.
- (26) Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br.J.Cancer* 1987 Oct;56(4):489-492.
- (27) Millis RR, Springall R, Lee AH, Ryder K, Rytina ER, Fentiman IS. Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer. *Br.J.Cancer* 2002 Feb 1;86(3):396-401.
- (28) Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer.J.Clin.* 2006 Jan-Feb;56(1):37-47; quiz 50-1.
- (29) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, Fracchia AA, Kinne DW. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumor size. *Ann.Surg.* 1981 Nov;194(5):585-591.
- (30) Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1978 Oct;42(4):2032-2038.

(31) McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br.J.Cancer* 1996 Jan;73(1):88-95.

(32) Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J.Clin.Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1803-1809.

Estudio retrospectivo con seguimiento a largo plazo. Demuestra que las pacientes con micrometástasis tienen mayor riesgo de recurrencia

(33) Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann.Oncol.* 2008 Apr;19(4):614-622.

(34) Carlson RW, McCormick B. Update: NCCN breast cancer Clinical Practice Guidelines. *J.Natl.Compr.Canc Netw.* 2005 Nov;3 Suppl 1:S7-11.

(35) Sahin AA, Guray M, Hunt KK. Identification and biologic significance of micrometastases in axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 2009 Jun;133(6):869-878.

(36) Ahlgren J, Stal O, Westman G, Arnesson LG. Prediction of axillary lymph node metastases in a screened breast cancer population. South-East Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol.* 1994;33(6):603-608.

(37) Mincey BA, Bammer T, Atkinson EJ, Perez EA. Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. *Arch.Surg.* 2001 Jul;136(7):779-782.

(38) Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2002 Oct;9(8):745-753.

Se comparan los efectos secundarios de 169 pacientes con BSGC y 78VA. Las primeras tuvieron menos.

- (39) Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br.J.Cancer* 1957 Sep;11(3):359-377.
- (40) Walls J, Boggis CR, Wilson M, Asbury DL, Roberts JV, Bundred NJ, et al. Treatment of the axilla in patients with screen-detected breast cancer. *Br.J.Surg.* 1993 Apr;80(4):436-438.
- (41) 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. *N.Engl.J.Med.* 2002 Aug 22;347(8):567-575.
- (42) Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, et al. The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. *Br.J.Cancer* 1991 Mar;63(3):447-450.
- (43) Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 4th ed.: Summit; 2005.
- (44) Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955 Jul-Aug;8(4):776-778.
- (45) González Merlo J. *Cáncer de mama. Oncología Ginecológica* Barcelona: Salvat Editores; 1991. p. 379-528.
- (46) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N.Engl.J.Med.* 1998 Oct 1;339(14):941-946.
- (47) Suga K, Yuan Y, Okada M, Matsunaga N, Tangoku A, Yamamoto S, et al. Breast sentinel lymph node mapping at CT lymphography with iopamidol: preliminary experience. *Radiology* 2004 Feb;230(2):543-552.
- (48) Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A, et al. Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. *Eur.Radiol.* 2005;15(5):1044-1050.

Hacen ECO a 165 pacientes con cáncer sin clínica axilar. 90 ganglios sospechosos, de los cuales hacen PAAF a 49, que es + en 33. ROC para índice L/T . Tienen 20/47 pacientes con ausencia de hilio y metástasis. En los 27 pacientes restantes si considera >3mm el grosor cortical obtiene una S=40% y E=87,5%

(49) Hay JB, Hobbs BB. The flow of blood to lymph nodes and its relation to lymphocyte traffic and the immune response. *J.Exp.Med.* 1977 Jan 1;145(1):31-44.

(50) Belz GT, Heath TJ. Pathways of blood flow to and through superficial lymph nodes in the dog. *J.Anat.* 1995 Oct;187 (Pt 2)(Pt 2):413-421.

(51) van der Valk P, Meijer CJL. Reactive Lymph Nodes. In: Lippincott-Raven, editor. *Histology for pathologists.* 2nd ed. Philadelphia: Stenberg SS, ed; 1997. p. 651.

(52) Feu J, Tresserra F, Fabregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, et al. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: In vitro US detection. *Radiology* 1997;205(3):831-835.

Evalúan diámetro, presencia de hilio y córtex. Encuentran > sensibilidad en las alteraciones corticales y >especificidad en la ausencia de hilio (fundamentalmente en ganglios >de 10mm).

(53) 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:S91-S99.

Técnica para la BAG. Explica anatomía.

(54) Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):646-652.

In vitro. Proponen clasificación basada en cambios en la morfología y grosor cortical que sirva de guía para la PAAF. 18 pacientes, 171 ganglios.

(55) Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. Ultrasonographic demonstration of normal axillary lymph nodes: a learning curve. *J.Ultrasound Med.* 1995 Nov;14(11):823-827.

114 pacientes consecutivas. 40 T1 (8+), 66T2 (30+), 5T3 (3+), 3T4 (3+). A partir de 663 ecos (56 cánceres) y el análisis de 329 ganglios definen el ganglio normal y la curva de aprendizaje

(56) Yang WT, Metreweli C, Lam PKW, Chang J. Benign and malignant breast masses and axillary nodes: Evaluation with echo-enhanced color power Doppler US. *Radiology* 2001;220(3):795-802.

(57) Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 1992 Apr;183(1):215-220.

Primeros estudios con sondas de alta frecuencia. Miden hilio, cortical, tamaño ganglionar para ver si hay diferencias entre ganglios benignos y malignos. 73 pacientes.

(58) Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann.Surg.* 1907 Jul;46(1):1-19.

(59) Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. *Am.J.Surg.* 2001 Oct;182(4):341-346.

(60) Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br.J.Surg.* 1990 Jul;77(7):760-764.

Retrospectivo. Revisión de las complicaciones precoces y tardías de 208 pacientes con linfadenectomía (cervical, axilar o inguinal)

(61) Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch.Surg.* 1990 Sep;125(9):1144-1147.

(62) Knowles JH, Cope O. Research Activities, Massachusetts General Hospital. *Arch.Intern.Med.* 1963 January 1;111(1):127-b-128.

(63) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977 Feb;39(2):456-466.

(64) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch.Surg.* 1992 Apr;127(4):392-399.

(65) 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 398-401.

(66) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996 Dec 11;276(22):1818-1822.

(67) 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 276-8.

(68) Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J.Clin.Oncol.* 1999 Jun;17(6):1720-1726.

(69) Veronesi U, Zurrada S, Mazzarol G, Viale G. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. *World J.Surg.* 2001 Jun;25(6):806-808.

Nuevo método de examen por cortes congelados que demora 40 min, baja los falsos negativos a 2,7. cT1N0 40% de metástasis. VPN 95,4%, S93,7%

(70) Llatjos M, Castella E, Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer* 2002 Jun 25;96(3):150-156.

(71) Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann.Surg.* 2005 Jan;241(1):152-158.

(72) Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann.Surg.Oncol.* 2005 Jan;12(1):29-33.

(73) 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):7703-7720.

BSCG+ requieren linfadenectomía, frecuentemente diferida

(74) 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):1459-1462.

Estudio multicéntrico. Ganglios no palpables visualizados en ECO, 185 ECOS, 69 PAAF de todos los ganglios visibles 87/185 (47%) incidencia metástasis, el 36% detectadas por PAAF. 17% de disminución de BSGC.

(75) Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M, 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 Jun;11(6):701-705.

Metaanálisis de estudios europeos e italianos. Prospectivo 132 pacientes con BSGC y linfadenectomía inmediata. FN 4%, ventajas: identifica metástasis en ganglios que no estudia la linfadenectomía (intramamarios, mamaria interna) y otros focos microscópicos no detectados preoperatoriamente.

(76) Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth.Analg.* 2002 Aug;95(2):385-8, table of contents.

(77) Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Ann.Surg.Oncol.* 2008 Jan;15(1):262-267.

(78) 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):41-49.

BAG. Signos de sospecha: baja señal doppler en el hilio y engrosamiento cortical >2,7mm, S=65%, E=81%, VPP=81, VPN=65.

(79) 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 Mar;19(3):561-569.

Sensibilidad en detectar micrometástasis 26,7% (sensibilidad global 53,4%). Detectan metástasis en el 12% de los ganglios de apariencia normal. 2 etapas en el estudio, 1ª pacientes con CM invasivos con ≥ 20 mm 2ª CM grado 2 de ≥ 15 mm y grado 3 de cualquier tamaño.

(80) Grube BJ, Giuliano AE. The current role of sentinel node biopsy in the treatment of breast cancer. *Adv.Surg.* 2004;38:121-166.

(81) 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):1068-1073.

ROC. Ratio diámetro longitudinal y transversal. Ganglios ecográficamente sospechosos. 268 ecos, 66 PAAF, cortical >2,3mm. Pacientes con ganglios axilares no palpables.

(82) 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;88(5):702-706.

298 pacientes operadas de cáncer con eco axilar. Ganglios ecográficamente sospechosos (N=95). 49+, 36-, 10 insuf (5met<5mm)

(83) Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter A, Obdeijn I, Urich D, van der Kwast T. Ultrasound guided fna of the axillary lymphnode: a preoperative staging procedure in primary breast cancer. *Eur.J.Cancer* 2002;38:82.

Pinchan ganglios no palpables (clínicamente negativas) visualizados por ECO. N=183

(84) 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):1310-1313.

BAG. 187 sospechas de cáncer, 166 cánceres 103 ganglios vistos y 54 ganglios sospechosos con punción. 48 BAG y 6 PAAF.

(85) 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 Jan;13(1):31-35.

Hacen BSGC a todas (T1-T4). 732ecos. 176 (24%) eco+.59PAAF+ (8% de las candidatas a BSCG). 271 cirugías + (37%). De las PAAF- el 31% BSGC+.

(86) Pinero A, Gimenez J, Merck B, Vazquez C, Grupo de Expertos. Consensus meeting on selective biopsy of the sentinel node in breast cancer. *Spanish Society of Senology and Breast Disease. Rev.Esp.Med.Nucl.* 2007 May-Jun;26(3):176-180.

(87) 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):240-244.

Comparan precisión examen clínico (S=68%, E=68%, VPP=82%, VPV=50%, V=68%. ECO (S=56%, E=89%, VPP=92% VPV=49%, P=69%)

(88) 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):982-988.

Se basan en los cambios en el tamaño y la forma de la cortical. Ganglios no palpables ecográficamente indeterminados-sospechosos. N=103

(89) Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ono Y, Irie A, Yamauchi A, Satoh K, et al. Comparative evaluation of ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-HMDP scintimammography for the diagnosis of breast cancer and its axillary metastases. *Eur.J.Nucl.Med.* 2001 Apr;28(4):522-528.

(90) 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 Am.J.Roentgenol.* 2001 Apr;176(4):1069-1074.

Analizan in vitro con TC 212 ganglios de 19 pacientes con CM. Los ganglios con metástasis tienen cambios morfológicos detectables mediante TC que los diferencian de los benignos.

(91) Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C, et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2004 Sep;11(9):846-853.

(92) Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J.Natl.Cancer Inst.* 2001 Apr 18;93(8):630-635.

(93) Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. *Semin.Roentgenol.* 2001 Jul;36(3):250-260.

(94) Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM, Shivers SC, Cox C, Berman C, et al. The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2001 May;8(4):354-360.

(95) Yoshimura G, Sakurai T, Oura S, Suzuma T, Tamaki T, Umemura T, et al. Evaluation of Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer with MRI. *Breast Cancer* 1999 Jul 25;6(3):249-258.

(96) Murray AD, Staff RT, Redpath TW, Gilbert FJ, Ah-See AK, Brookes JA, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of the axilla in women with breast cancer: comparison with pathology of excised nodes. *Br.J.Radiol.* 2002 Mar;75(891):220-228.

(97) Kimura K, Tanigawa N, Matsuki M, Nohara T, Iwamoto M, Sumiyoshi K, et al. High-resolution MR lymphography using ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) in the evaluation of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer: preliminary results. *Breast Cancer* 2009 Jul 3.

(98) Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1996;15(3):241-246.

(99) Bedrosian I, Bedi D, Kuerer H, Fornage B, Harker L, Ross M, et al. Impact of clinicopathologic factors on ultrasound detection of axillary nodal metastasis in patients with early stage breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2002;9(1):P79.

208 pacientes con axila clínicamente - y eco: 180 (86%) eco-, 28 (14%) eco+. Se realizaron 22 PAAF, siendo 3PAAAF+. 53(25%) cirugía+. S (PAAF)=25%, E=100%.

(100) Bonnema J, vanGeel AN, vanOoijen B, Mali SPM, Tjiam SL, HenzenLogmans 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):270-274.

Ganglios no palpables (clínicamente negativos) vistos por ECO N=81. 62% pacientes se hacen PAAF y el 63% son +.

(101) 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):170-174.

(102) Keshtgar MR, Baum M. Axillary dissection over the years: where to from here? *World J.Surg.* 2001 Jun;25(6):761-766.

(103) Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E,Jr, et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann.Surg.Oncol.* 2005 Jan;12(1):34-40.

(104) Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin.Cancer Res.* 1997 Sep;3(9):1565-1569.

(105) 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;10(9):1025-1030.

Pacientes clínicamente negativas, con ganglios ecográficamente indeterminados-sospechosos. 208 ECOS 22 PAAF.

(106) Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, 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 May;103(1):85-91.

Tiene 7 de N=491 FP (4 revisados el citólogo se equivocó). Falla en pequeños depósitos. Pacientes consecutivas, Clínicamente o ecográficamente anormales. PAAF de los ganglios indeterminados. Realizan los cálculos con y sin incluir las PAAF inadecuadas y según sean palpables o no.

(107) Garcia-Ortega MJ, Benito MA, Vahamonde EF, Torres PR, Velasco AB, Paredes MM. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: Diagnostic accuracy and impact on management. *Eur.J.Radiol.* 2010 Jan 2.

Retrospectivo. 253 BAG. Evitan 33% BGC. Metástasis en el 6,9% de ganglios de apariencia normal. No detectan micrometástasis. 6,6% de las metastasis son < de 5mm.

(108) 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):81-89.

Retrospectivo. Pacientes con cáncer invasivo. 607 cánceres, 88 ECOS, 75 PAAF. Alto VPP en córtex hipoecoico y ganglios sin hilio graso

(109) Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H, et al. Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. *Am.J.Surg.* 2004;187(6):679-683.

(110) Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat.Med.* 1998 Apr 30;17(8):873-890.

(111) Newcombe RG. Re: "Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method". *Am.J.Epidemiol.* 1999 May 1;149(9):884-5; author reply 885-6.

(112) Culell P, Solernou L, Fraile M, Tarazona J, Miguel A, Villa V. Sentinel lymph node biopsy technique in breast cancer surgery in a hospital without a nuclear medical service. *Cir.Esp.* 2007 Mar;81(3):126-129.

(113) Díaz-Faes J, Fuster CA. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Oncol* 2002;4:154-156.

(114) Pinero A, Gimenez J, Merck B, Vazquez C, Grupo de Expertos. Consensus meeting on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Spanish society of mastology and breast disease. *Cir.Esp.* 2007 Sep;82(3):146-149.

(115) Luini A, Gatti G, Zurrada S, Galimberti V, Paganelli G, Naninato P, et al. The sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in breast carcinoma: experience of the European Institute of Oncology and impact on quality of life. *Breast Cancer Res.Treat.* 2005 Jan;89(1):69-74.

(116) Engohan-Aloghe C, Hottat N, Noel JC. Accuracy of lymph nodes cell block preparation according to ultrasound features in preoperative staging of breast cancer. *Diagn.Cytopathol.* 2010 Jan;38(1):5-8.

75 ganglios (71 pacientes) no hacen extensiones, solo bloque celular

(117) Contractor K, Gohel M, Al-Salami E, Kaur K, Aqel N, Nigar E, et al. Intra-operative imprint cytology for assessing the sentinel node in breast cancer – Results of its routine use over 8 years. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2009 1;35(1):16-20.

(118) Aranda FI, Peiró G, Niveiro M, Seguí J. Neoadyuvancia en cáncer de mama: Papel del patólogo. *Revista Española de Patología* 2010 6;43(2):90-93.

(119) Verbanck J, Vandewiele I, De Winter H, Tytgat J, Van Aelst F, Tanghe W. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J.Clin.Ultrasound* 1997 Feb;25(2):53-56.

144 pacientes con ECO axilar por diagnóstico de cáncer reciente o palpación axilar patológica. 42 punciones (25PAAF, 17BAG) 20CM, 6 melanomas, 10 linfomas no-hodgkin, 2 linfomas Hodgkin, 2 abscesos, 2 inflamatorios inespecíficos.

(120) 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):735-739.

Evitan 30%BGC. 100 PAAF. Tienen 30% de PAAF inadecuadas.

(121) Luparia A, Campanino P, Cotti R, Lucarelli D, Durando M, Mariscotti G, et al. Role of axillary ultrasound in the preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients affected by breast carcinoma. *Radiol.Med.* 2009 Sep 30.

427 pacientes con CM. 147ptpacientes \leq 3cm+PAAF. Cortical normal \leq 2mm. Resultados ECO: V=85%, S=72,3%, E=93,4%. PAAF (excluyendo los acelulares)-C1): V=93%, S=88,8%, E=100%. La PAAF cambió el tratamiento a 48% pacientes

(122) Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2006 May;186(5):1342-1348.

Metaanálisis de 16 estudios. Evalúan diseño, prueba de referencia, criterios de positividad, frecuencia de las sondas. Comparan grupos: 1-precisión diagnóstica de la ECO en estudios que incluyen ganglios palpables y no palpables, 2-en estudios que solo incluyen no palpables 3-validez diagnóstica de la punción de los ganglios axilares

(123) Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: Differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology* 2000;215(2):568-573.

145 ganglios en 1135 pacientes con CM. Se mide la distribución del flujo en el ganglio y la ratio diámetro transversal/longitudinal. Los ganglios benignos tienen flujo central y los malignos periférico.

(124) Esen G, Gurses B, Yilmaz M, Ilvan S, Ulus S, Celik V, et al. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *Eur.Radiol.* 2005;15(6):1215-1223.

(125) Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur.J.Radiol.* 2006 Jun;58(3):345-359.

(126) Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1731-1737.

Prospectivo. 191 pacientes consecutivas con CM y BSGC y localización mediante ECO y aguja del ganglio visualizado el día de la cirugía, se correlacionan los hallazgos ecográficos con los histológicos. Cortical >2,5mm +: S=85%, E=78%, ROC 0,86, FN=24%.

(127) Shin JH, Choi HY, Moon BI, Sung SH. In vitro sonographic evaluation of sentinel lymph nodes for detecting metastasis in breast cancer - Comparison with histopathologic results. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2004;23(7):923-928.

Prospectivo. 47 pacientes con cáncer. 222 ganglios, 190- y 32+. Ecografía in vitro: S=70,4%, E=93,3%, VPP=59,4%, VPN=95,7%, validez=90,5%. Ecografía in vivo: S=44,4%, E=84,9%, validez=76,2%.

(128) 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):289-296.

Estudio retrospectivo. Clasificación en 3 categorías morfológicas (masa, engrosamiento cortical focal y difuso). PAAF de 86 ganglios, operados 40. Material insuficiente 13%. ROC 0,8. Comparan con otros estudios.

(129) 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;56(3):382-385.

Causas de discrepancia entre estadiaje inicial y final. 39 pacientes con cáncer 30BAG+

(130) Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ullissey M. Axillary Staging by Percutaneous Biopsy: Sensitivity of Fine-Needle Aspiration Versus Core Needle Biopsy. *Ann.Surg.Oncol.* 2009 Mar 5.

PAAF vs BAG. La mayor sensibilidad de la BAG no justifica el precio.

(131) Baruah BP, Goyal A, Young P, Douglas-Jones AG, Mansel RE. Axillary node staging by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in patients with breast cancer. *Br.J.Surg.* 2010 May;97(5):680-683.

(132) Ouyang Q, Chen L, Zhao H, Xu R, Lin Q. Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas. *J.Ultrasound Med.* 2010 Mar;29(3):343-352.

(133) de Kanter AY, van Geel AN, Paul MA, van Eijck CH, Henzen-Logmans SC, Kruijt RH, et al. Controlled introduction of the sentinel node biopsy in breast cancer in a multi-centre setting: the role of a coordinator for quality control. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2000 Nov;26(7):652-656.

36% de detección de metastasis

(134) García-Ortega MJ, Álvarez M, Fuentes E, Contreras P, Martínez-Paredes M. Estadificación axilar mediante ecografía. Manejo pretratamiento de la axila. *Rev. Senología Patol. Mam.* 2009;22(5):185-192.

(135) Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Implantació del Programa de diagnòstic ràpid de càncer. Primera fase. www10.gencat.cat/catsalut/archivos/0504.def.pdf. 2005.

(136) Nathanson SD, Burke M, Slater R, Kapke A. Preoperative identification of the sentinel lymph node in breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14(11):3102-3110.

Clip en ganglio pinchado

(137) Vijan SS, Hamilton S, Chen B, Reynolds C, Boughey JC, Degnim AC. Intramammary lymph nodes: patterns of discovery and clinical significance. *Surgery* 2009 May;145(5):495-499.

PAAF vs BAG. La mayor sensibilidad de la BAG no justifica el precio.

(138) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997 Jun 28;349(9069):1864-1867.

(139) Tanis PJ, Nieweg OE, Merkus JW, Peterse JL, Kroon BB. False negative sentinel node procedure established through palpation of the biopsy wound. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2000 Nov;26(7):714-715.

(140) Liberman L, Cody HS,3rd. Percutaneous biopsy and sentinel lymphadenectomy: minimally invasive diagnosis and treatment of nonpalpable breast cancer. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2001 Oct;177(4):887-891.

Se determina la ratio de éxito (91%) de la BSGC en 33 pacientes con CM y en cuántas (70%) se evita el VA.

(141) Parker SH, Dennis MA, Kaske TI. Identification of the sentinel node in patients with breast cancer. *Radiol.Clin.North Am.* 2000 Jul;38(4):809-823.

(142) Aikuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients - A study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer Cytopathology* 2008;114(2):89-93.

115 PAAF. La sensibilidad de la PAAF es menor en el grupo que fue a BSGC(16%) que en el que fue a linfadenectomía (88%)

(143) Bude RO. Does Contrast-enhanced US Have Potential for Sentinel Lymph Node Detection?1. *Radiology* 2004 March;230(3):603-604.

(144) 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):13-16.

139 pacientes, 121 BAG, FN=30% (59% macrometástasis, 41% micrometástasis) en el 55% de los FN se había pinchado el ganglio y de estos en el 42% había macrometástasis

37 pacientes, 121 BAG, 48+, 73- a BSGC 22FN Se puede seleccionar a las pacientes a linfadenectomía

BIBLIOGRAFÍA

(145) Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. AJR Am.J.Roentgenol. 2000 May;174(5):1191-1199.