

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL DIAGNÓSTICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama

Experiencia en el Hospital Universitario del Henares

Virginia Díaz Miguel

Septiembre de 2015



A mi Padre.
"Nihil novum sub sole".

El **Dr. Ángel García Iglesias**, Profesor Titular del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca y el **Dr. David Ángel Beltrán Vaquero**, Centro de Diagnostico Médico Internacional. Ayuntamiento de Madrid.

CERTIFICAN que:

La presente Tesis Doctoral, titulada "*Técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama: Experiencia en el Hospital Universitario del Henares*", realizada por **Dña. Virginia Díaz Miguel**, licenciada en Medicina y Cirugía, se ha realizado bajo nuestra dirección y reúne, a nuestro juicio, méritos suficientes de originalidad, metodología y rigor científico para que su autor pueda optar con ella al título de Doctora.

Por ello, autorizamos la presentación de dicha Tesis Doctoral.

Fd^o
Dr. Ángel García Iglesias

Fd^o
Dr. David Beltrán Vaquero



En Salamanca, a 28 de septiembre de dos mil quince.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a todas aquellas personas que de alguna u otra forma han colaborado y han hecho posible que esta tesis vea la luz:

Al Dr. Juan Montero, que fue quien me hizo descubrir mi vocación en el mundo de la Patología mamaria.

A mi exjefe de Servicio, el Dr. Juan José Escribano Tórtola, que con su espíritu incansable me hizo comprender la necesidad de una mejora y desarrollo intelectual continuo, el verdadero impulsor de esta Tesis.

A mis directores de Tesis: Dr. Ángel García Iglesias y Dr. David Beltrán Vaquero, su orientación y dirección académica han sido determinantes en la consecución de este trabajo.

Quisiera agradecer de manera muy especial, al verdadero hilo conductor de esta Tesis; a ti José, que has sido la persona que más se ha implicado en este proyecto, quiero reconocerte todo el mérito de la investigación clínica. Por tus conocimientos y buen hacer, tu disponibilidad sin horarios, por tu paciencia. Gracias, a ti, José por tu apoyo incondicional, tu ayuda y tus palabras de aliento ante las adversidades vividas en el transcurso de este trabajo.

A todos los miembros de la Unidad de Patología Mamaria, que viernes tras viernes hemos ido creciendo juntos, a la Dra. Carmen Pérez-Agua, jefe de Servicio de Oncología Médica de nuestro centro y a sus adjuntas. A las Dras. Cueva y Díaz Pérez Vacas, radiólogas de la Unidad.

Al servicio de Anatomía Patológica, por su disposición y su buen hacer, siempre dispuestos a ayudar, al Dr. Santiago Nieto, a la Dra. Karen Villar, y mi especial agradecimiento a Blanca, técnico de anatomía patológica, siempre dispuesta y entusiasta de la técnica del ganglio centinela.

Al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de La Paz, por brindarnos su apoyo logístico, para poder desarrollar y realizar la técnica.

Al Servicio de Cirugía General de nuestro Hospital, en especial, a las Dras. Asunción Aguilera Velarde y Patricia López Quindós, sin su colaboración no tendríamos una Unidad de mama completa.

A mis compañeros, a la Dra. Adelaida Zancajo, por su apoyo incondicional, por hacerme el camino más llano. A las Dras. Vanesa De la Fuente e Isabel Cid Lindoso.

A mis padres, por la dedicación incondicional a sus hijos, por sus valores transmitidos, por haber hecho de mí y de mis hermanos personas tenaces, que sigamos con empeño y sin desistir nuestras metas en la vida. Por su integridad, y por su amor. A mi padre por ser piedra angular de mi vida, fuiste y siempre serás mi ejemplo a seguir, este trabajo aunque no lo hayas visto terminado es por y para ti.

A mis hermanos, por su apoyo y su cariño. A mis hijos (Álvaro, Rodrigo, Gonzalo y el que está en camino). A ti Julián, por el tiempo que os he robado, gracias a vosotros, sin vuestra sonrisa diaria y amor incondicional no hubiera podido concluir este proyecto.

Tabla de contenido

TABLA DE CONTENIDO	I
ÍNDICE DE TABLAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ABREVIATURAS	IX
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. CÁNCER DE MAMA	1
I.1.1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA MAMA	1
I.1.2. FUNCIONALIDAD DE LA MAMA.....	4
<i>I.1.2.1. Lactancia.</i>	4
I.1.2.1.1. Función inmunitaria.....	4
I.1.2.1.2. Función reproductiva y sexual.....	5
I.1.2.1.3. Función endocrina.....	5
<i>I.1.3. Epidemiología.</i>	5
I.1.3.1. Evolución del cáncer en España.....	5
I.1.3.2. El cáncer de mama: situación actual.....	8
I.1.3.3. Supervivencia.....	10
I.1.3.4. Años potenciales de vida perdidos (APVP) por cáncer de mama.....	11
<i>I.1.4. Factores de riesgo.</i>	12
I.1.4.1. Edad.....	13
I.1.4.2. Factores reproductivos y hormonales.....	13
I.1.4.2.1. Edad de la menarquia y menopausia.....	13
I.1.4.2.2. Edad del primer hijo.....	14
I.1.4.2.1. Lactancia.....	15
I.1.4.3. Historia familiar	15
I.1.4.4. Antecedentes de patología benigna de mama.....	17
I.1.4.4.1. Patrón Mamográfico.....	18
I.1.4.5. Radiaciones ionizantes.....	19
I.1.4.6. Estilo de vida.....	19
I.1.4.6.1. IMC.....	20
I.1.4.6.2. Dieta.....	20
I.1.4.6.3. Consumo de carne roja.....	21
I.1.4.6.4. Alcohol.....	21
I.1.4.6.5. Tabaco.....	22
I.1.4.6.6. Actividad física.....	23
<i>I.1.4.7. Factores hormonales.</i>	24
I.1.4.7.1. Anticoncepción hormonal.....	24
I.1.4.7.1. Terapia hormonal de reemplazo (THR).....	25
<i>I.1.4.8. Raza, área geográfica y nivel socioeconómico.</i>	25
<i>I.1.4.9. Xenoestrógenos.</i>	26
I.1.5. CÁNCER DE MAMA.....	27
<i>I.1.5.1. Crecimiento tumoral.</i>	27
I.1.5.1.1. Cinética del crecimiento de las células tumorales.....	27
I.1.5.1.2. Factores que inducen la carcinogénesis.....	29
I.1.6.1.3. Angiogénesis tumoral.....	29
I.1.5.1.4. Progresión y heterogeneidad tumoral.....	30
I.1.5.1.5. Mecanismos de invasión y metástasis.....	30

<i>I.1.5.2. Diseminación</i>	32
I.1.5.2.1. Diseminación linfática	32
1.5.2.1. Diseminación sanguínea	33
<i>I.1.5.3. Clasificación del cáncer de mama</i>	33
I.1.5.3.1. Clasificación histológica del cáncer de mama	33
I.1.5.3.2. Clasificación molecular	35
<i>I.1.5.3. Carcinoma in situ</i>	37
I.1.5.3.1. Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS)	37
I.1.5.3.2. Carcinoma ductal in situ (CDIS)	38
<i>I.1.5.4. Carcinoma infiltrante</i>	40
I.1.5.4.1. Carcinoma ductal infiltrante (CDI)	40
I.1.5.4.2. Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)	40
I.1.5.4.3. Carcinoma tubular	41
I.1.5.4.4. Carcinoma mucinoso o coloide	41
I.1.5.4.5. Carcinoma medular	41
I.1.5.4.6. Carcinoma micropapilar	41
<i>I.1.5.5. Factores predictivos y pronósticos del cáncer de mama</i>	42
I.1.5.5.1. Afectación ganglionar	43
I.1.5.5.2. Tamaño tumoral	43
I.1.5.5.3. Diferenciación tumoral / grado histológico	44
I.1.5.5.4. Receptores hormonales	44
I.1.5.5.5. Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2)	45
I.1.5.5.6. KI67	45
I.1.5.5.7. Infiltración linfovascular	46
I.1.5.5.8. Perfil genético	47
Plataformas genómicas	48
I.1.5.5.9. Edad	49
I.1.5.5.10. Factores predictivos	49
Receptores hormonales	49
HER2/NEU	50
Márgenes De Resección	50
I.1.5.5.11. Determinación del riesgo	51
<i>I.1.5.6. Estadificación TNM</i>	52
I.2. EVALUACIÓN DE EXTENSIÓN GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE MAMA	56
I.2.1. INTRODUCCIÓN Y RECUERDO HISTÓRICO: BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA	56
I.2.2. EVALUACIÓN DE LA AXILA	57
I.3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA	59
I.3.1. DISEMINACIÓN LINFÁTICA EN EL CÁNCER DE MAMA	59
I.3.2. CONCEPTO DE GANGLIO CENTINELA	60
I.3.3. DETECCIÓN DEL GC	61
I.3.3.1. <i>Gammagrafía</i>	61
I.3.3.2. <i>Cirugía</i>	62
I.3.4. DESARROLLO DE LA TÉCNICA DE BSGC	62
I.3.4.1. <i>Radiofármacos</i>	62
I.3.4.2. <i>Colorantes</i>	64
I.3.5. LINFOGAMMAGRAFÍA PREQUIRÚRGICA	64
I.3.6. DETECCIÓN INTRAOPERATORIA	65
I.3.7. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GC	66
I.3.7.1. <i>Estudio intraoperatorio convencional</i>	66

I.3.7.2. Estudio definitivo del GC postoperatorio.....	67
I.2.7.3. Estudio intraoperatorio definitivo: Técnica OSNA (One step nucleic acid amplification).....	68
I.3.8. INDICACIONES DE LA BSGC.....	69
I.3.9. ESTADO ACTUAL DE LA BSGC.....	71
I.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	72
I.4.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	72
I.4.1.1 Carcinoma intraductal.....	73
I.4.1.2 Carcinoma ductal infiltrante.....	73
I.4.1.2.1. Estadios I y II.....	73
I.4.1.2.2. Estadios II y III.....	74
I.4.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: QUIMIOTERAPIA.....	74
I.4.2.1. Quimioterapia neoadyuvante.....	75
I.4.2.2. Quimioterapia en adyuvancia.....	76
I.4.2.4. Esquema y número de ciclos óptimo.....	76
I.4.2.5. Tratamientos biológicos dirigidos.....	82
I.4.2.5.1. Fármacos anti-HER2/neu.....	82
I.4.2.5.2. Fármacos antiangiogénicos.....	82
I.4.2.5.3. Otras terapias dirigidas.....	82
I.4.2.6. Elección del tratamiento quimioterápico.....	83
I.4.2.6.1 Receptores hormonales positivos, HER2 negativo.....	83
I.4.2.6.2. Receptores hormonales positivos, HER 2 positivo.....	84
I.4.2.6.3 Receptores hormonales negativos, HER 2 positivo.....	84
I.4.2.6.4 Receptores hormonales negativos, HER 2 negativos.....	84
I.4.3. RADIOTERAPIA.....	84
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	86
II.1. HIPÓTESIS.....	86
II.2. OBJETIVOS.....	86
II.2.1. Objetivo primario.....	86
II.2.2. Objetivos secundarios.....	86
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	88
III.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	88
III.1.1. PERIODO DE ESTUDIO.....	88
III.2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	88
III.2.1. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	88
III.2.2. SELECCIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	89
III.2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS PACIENTES.....	89
III.2.3.1. Criterios de inclusión.....	89
III.2.3.2 Criterios de exclusión.....	90
III.2.3.3. Consideraciones éticas.....	90
III.3. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	91
III.3.1. EVALUACIÓN DE LAS PACIENTES.....	91
III.3.2. DIAGNÓSTICO INICIAL.....	91
III.3.3. SEGUIMIENTO.....	91

III.4. MÉTODO DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	92	
III.4.1. METODOLOGÍA DE LA LOCALIZACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	92	
<i>III.4.1.1. Aspectos de Medicina Nuclear:</i>	<i>92</i>	
III.4.1.1.1. Radiofármaco.....	92	
Vía de administración.	92	
III.4.1.1.2. Linfogammagrafía.....	92	
Adquisición	92	
Procesado e interpretación de imágenes.	93	
III.4.2. METODOLOGÍA QUIRÚRGICA DE EXTIRPACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.	94	
<i>III.4.2.1. Detección intraoperatoria del ganglio centinela.....</i>	<i>94</i>	
III.4.2.2.1. Sonda detectora gamma.....	94	
<i>III.4.2.2. Procedimiento.</i>	<i>95</i>	
III.4.3-METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DEL GANGLIO CENTINELA.....	96	
<i>III.4.3.1. Estudio mediante técnica clásica: HE (hematoxilina-eosina) e IHQ</i>	<i>(inmunohistoquímica).</i>	<i>96</i>
<i>III.4.3.2 Estudio molecular (determinación mediante RT-PCR).</i>	<i>97</i>	
III.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	99	
III.5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	99	
III.5.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL.	99	
III.5.3 PRUEBAS PARA EL CONTRASTE DE HIPÓTESIS.	100	
<i>III.5.3.1 Prueba de Anova de un factor para ver homogeneidad de medias.</i>	<i>100</i>	
<i>III.5.3.2 Pruebas aplicables cuando existen diferencias entre las medias.</i>	<i>101</i>	
<i>III.5.3.3. T de student para muestras relacionadas.</i>	<i>101</i>	
<i>III.5.3.4. Prueba de chi-cuadrado.</i>	<i>102</i>	
<i>III.5.3.5. Prueba U de Mann-Whitney.....</i>	<i>102</i>	
<i>III.5.3.6. Estudios de regresión.</i>	<i>103</i>	
IV. RESULTADOS.	104	
IV.1. PERFIL DEMOGRÁFICO.	104	
IV.1.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA.	104	
IV.1.2. POBLACIÓN ASISTENCIAL.	108	
IV.2. HOMOGENEIDAD DE GRUPOS - PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE MEDIAS.....	110	
IV.3. PERFIL SOCIO-CULTURAL.....	112	
IV.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE SALUD.....	113	
IV.4.1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	113	
IV.4.2. HÁBITO TABÁQUICO.	114	
IV.4.3. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS	114	
IV.4.3. ANTECEDENTES DE CÁNCER DE MAMA U OTRO TIPO DE CÁNCER.	116	
IV.5. VISITA INICIAL.....	117	
IV.5.1. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO.	118	
<i>IV.5.1.1. Localización.</i>	<i>118</i>	
<i>IV.5.1.2. Número de nódulos y tamaño tumoral.....</i>	<i>119</i>	
<i>IV.5.1.3. Tipo histológico.</i>	<i>120</i>	
<i>IV.5.1.4. Grado de diferenciación y estadio.....</i>	<i>121</i>	

IV.5.1.5. <i>Receptores hormonales, perfil bioquímico y fenotipo molecular</i>	122
IV.5.2. ESTADO DE LOS GANGLIOS CENTINELA.	123
IV.5.2.1. <i>Estado de los GC</i>	123
IV.5.2.2. <i>Eficacia de la técnica de detección del ganglio centinela</i>	124
IV.5.2.3. <i>Análisis de los factores que influyen en la afectación metastásica del GC</i>	125
IV.5.2.3.1. <i>Edad</i>	125
IV.5.2.3.2. <i>Estatus menopáusico</i>	125
IV.5.2.3.3. <i>Localización del tumor</i>	126
IV.5.2.3.4. <i>Tipo histológico del tumor</i>	126
IV.5.2.3.5. <i>IMC</i>	126
IV.5.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.	127
IV.5.3.1. <i>Tipo de cirugía</i>	127
IV.5.3.2. <i>Complicaciones tras la cirugía</i>	127
IV.5.4. TRATAMIENTO.	127
IV.5.4.1. <i>Tratamiento radioterápico adyuvante</i>	127
IV.5.4.2. <i>Tratamiento quimioterápico adyuvante</i>	128
IV.5.4.3. <i>Tratamiento hormonal</i>	128
IV.6. SEGUIMIENTO A 1 AÑO.	129
IV.7. SEGUIMIENTO A 3 AÑOS.	129
IV.8. SEGUIMIENTO A 5 AÑOS.	129
V. DISCUSIÓN.	130
V.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA.	131
V.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y EL TUMOR.	133
V.3. TÉCNICA ISOTÓPICA.....	135
V.4. PORCENTAJE DE IDENTIFICACIÓN GLOBAL	136
V.5. EN RELACIÓN AL ESTUDIO HISTOLÓGICO DEL GC:.....	136
V.6. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS Y FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC:	137
V.7. EFICIENCIA ECONÓMICA.	138
VI. CONCLUSIONES.	140
VII. BIBLIOGRAFIA.....	141
ANEXO I – CONSENTIMIENTO INFORMADO: BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE MAMA.	161
ANEXO II – CONSENTIMIENTO INFORMADO: CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA.	163
ANEXO III – CONSENTIMIENTO INFORMADO: MAMA. MASTECTOMÍA SC Y RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA CON P O EP.	166
ANEXO IV – CONSENTIMIENTO INFORMADO: MASTECTOMÍA RADICAL.....	168
ANEXO V - SUBPROCESO DE CÁNCER DE MAMA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	171
ANEXO VII - SEGUIMIENTO EN CÁNCER DE MAMA: PACIENTE ALTO RIESGO.	173

Índice de tablas

TABLA 1. PREDICCIÓN DE NUEVOS CASOS DE CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA (FERLAY ET AL., 2015).....	10
TABLA 2 – FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA (RIKER, 2015).....	12
TABLA 3 - RIESGO DE CÁNCER DE MAMA SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN PRECURSORA (VOGUEL, 1998).....	17
TABLA 4 – CLASIFICACIÓN BIRADS 2003.....	18
TABLA 5 - CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DE MAMA SEGÚN LA OMS (SINN & KREIPE, 2013).....	34
TABLA 6 – CLASIFICACIÓN DE LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS DETERMINADOS POR IHQ – 2011 (GOLDHIRSCH ET AL., 2011).....	36
TABLA 7 – CLASIFICACIÓN DE LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS DETERMINADOS POR IHQ – 2013 (GOLDHIRSCH ET AL., 2013).....	36
TABLA 8 – CATEGORÍAS DE RIESGO (CONFERENCIA DE ST GALLEN) (GOLDHIRSCH ET AL., 2007).....	51
TABLA 9 – ESTADIFICACIÓN TNM. TUMOR PRIMARIO (T) ^A (COMPTON & BYRD, 2010).....	52
TABLA 10 – ESTADIFICACIÓN TNM. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) (COMPTON & BYRD, 2010).....	53
TABLA 11 – ESTADIFICACIÓN TNM. METÁSTASIS A DISTANCIA (M) (COMPTON & BYRD, 2010).....	53
TABLA 12 – ESTADIFICACIÓN TNM. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES. PATOLÓGICO (PN) (COMPTON & BYRD, 2010).....	53
TABLA 13 –CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS (COMPTON & BYRD, 2010).....	55
TABLA 14– DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA (RIKER, 2015).....	57
TABLA 15 – INDICACIONES DE LA BSGC EN CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE ONCOLOGÍA CLÍNICA (ASCO).....	69
TABLA 16 – PRINCIPALES FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA Y CARACTERÍSTICAS (ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ ET AL., 2015).....	78
TABLA 17 – ESQUEMA DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.....	81
TABLA 18 – TERAPIA QUIMIO-ENDOCRINA EN PACIENTE CON RE (+) Y HER2 (-) (GOLDHIRSCH ET AL., 2009).....	83
TABLA 19 – MÓDULO DE LECTURA.....	94
TABLA 20 – SONDA SOE311: SONDA CDTE CURVADA PARA LA DETECCIÓN E ENERGÍAS BAJAS Y MEDIAS.....	95
TABLA 21 – ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS PARA LAS VARIABLES INDICADAS EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	110
TABLA 22 – ANOVA PARA LAS VARIABLES INDICADAS.....	111
TABLA 23 - EDAD.....	112
TABLA 24 – DISTRIBUCIÓN DE NACIONALIDADES EN LOS DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	113
TABLA 25 – VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	114
TABLA 26 – GESTACIONES Y PARTOS.....	114
TABLA 27 – LACTANCIA.....	115
TABLA 28 – ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.....	115
TABLA 29 – PREMENOPAUSIA.....	115
TABLA 30 – MENOPAUSIA.....	116
TABLA 31. GRADO DE PARENTESCO DE ANTECEDENTES DE CA. MAMA EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	116
TABLA 32- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO.....	118
TABLA 33 – NÚMERO DE NÓDULOS.....	119

TABLA 34 – CLASIFICACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL.....	119
TABLA 35 – TIPOS HISTOLÓGICOS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	120
TABLA 36 – PERFIL BIOQUÍMICO DE LOS TUMORES.	122
TABLA 37 – GANGLIOS CENTINELA POSITIVOS.....	124
TABLA 38 – EFICACIAS DIAGNÓSTICA DE AMBAS TÉCNICAS.	125
TABLA 39 – INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA AFECTACIÓN DEL GC.....	125
TABLA 40 - INFLUENCIA DEL ESTATUS MENOPÁUSICO EN LA AFECTACIÓN DEL GC.....	125
TABLA 41 - INFLUENCIA DEL TIPO HISTOLÓGICO DE TUMOR EN LA AFECTACIÓN DEL GC.....	126
TABLA 42 - INFLUENCIA DEL IMC EN LA AFECTACIÓN DEL GC.	126
TABLA 43 – TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA.	127
TABLA 44 – COMPLICACIONES TRAS LA CIRUGÍA.	127
TABLA 45 – REMISIÓN A LOS 3 AÑOS.....	129
TABLA 46 – CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR SEGÚN ALGUNAS SERIES.....	134
TABLA 47 - RESULTADOS DEL ESTUDIO DE GUILLÉN-PAREDES ET AL. 2011 (GUILLÉN-PAREDES ET AL., 2011).....	138
TABLA 48 – DATOS DE FACTURACIÓN PARA GINECOLOGÍA EN 2014, SEGÚN TARIFA PÚBLICA SEGÚN LOS GRDS ASIGNADOS Y TQES.....	138

Índice de figuras

FIGURA 1. ANATOMÍA DE LA MAMA (RIKER, 2015).	2
FIGURA 2. 1. ARTERIA SUBCLAVIA, 2. ARTERIA TORÁCICA SUPERIOR, 3. ARTERIA ACROMIOTORÁCICA, 4. ARTERIA MAMARIA EXTERNA, 5. ARTERIA TORÁCICA LATERAL, 6. RAMAS INTERCOSTALES, 7. PERFORANTES INTERCOSTALES MEDIAS, 8. PERFORANTES DE LA ARTERIA MAMARIA INTERNA (ESCRIBANO.TORTOLA, 2013 ; RIKER, 2015).....	2
FIGURA 3. SISTEMA LINFÁTICO DE LA MAMA (RIKER, 2015).....	3
FIGURA 4. ESPAÑA. TODOS LOS CÁNCERES EXCLUYENDO CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA. NÚMERO DE NUEVOS CASOS EN 2015 (SEOM, 2015).	6
FIGURA 5. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LOS TIPOS DE CÁNCER MAS COMUNES EN EL HOMBRE Y EN LA MUJER (FERLAY ET AL., 2015).	7
FIGURA 6. MORTALIDAD POR TIPO DE CÁNCER PARA LA POBLACIÓN GENERAL EN ESPAÑA EN 2013. FUENTE SERVIDOR INTERACTIVO DE INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA (ARIADNA) – ISCIII.	7
FIGURA 7. INCIDENCIA DEL CÁNCER EN MUJERES A NIVEL MUNDIAL EN 2012 Y EN ESPAÑA A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS (SEOM, 2015).....	8
FIGURA 8. TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100.000 HABITANTES POR CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA – AÑO 2013 – FUENTE ARIADNA.	9
FIGURA 9. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA EN EEUU (1988-2011) (SURVEILLANCE, 2015).....	11
FIGURA 10. LOCALIZACIÓN DE LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 (THOMPSON ET AL., 2004).	16
FIGURA 11. THE KEY EVENTS OF THE CELL CYCLE. IN CELLS, THE NUCLEUS (ORANGE) CONTAINS CHROMOSOMES (BLACK). THE CENTROSOMES (GREEN) ARE CENTRED AROUND CENTRIOLES (RED). MOST MICROTUBULES (BLUE) PROJECT FROM THE CENTROSOME. CHROMOSOME AND CENTROSOME DUPLICATION BEGIN AT THE START OF S-PHASE. DURING MITOSIS, CHROMOSOMES (YELLOW) CONDENSE AND THE 2 SISTER CHROMATIDS BECOME APPARENT, REMAINING JOINED AT THE CENTROMERES, WHICH IS ALSO THE LOCATION OF THE KINETOCHORES (PURPLE) THAT BIND THE SISTER CHROMATIDS TO BUNDLES OF MICROTUBULES FROM OPPOSING POLES. CELL STRUCTURES ARE NOT DRAWN TO SCALE (JORGENSEN & HAKEM, 2013).	28
FIGURA 12. NIVELES AXILARES DE BERG.	32
FIGURA 13. CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (NATIONAL CANCER INSTITUTE - 2012).	38

FIGURA 14. CARCINOMA DUCTAL IN SITU (NATIONAL CANCER INSTITUTE - 2012).....	39
FIGURA 15. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL CICLO CELULAR. EL ANTICUERPO KI67 SE EXPRESA EN EN TODAS LAS FASES DEL CICLO EXCEPTO EN LA G0 (REPOSO).	46
FIGURA 16. DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA (RIKER, 2015).	58
FIGURA 17. TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS (BUSCOMBE ET AL., 2007; NIEWEG ET AL., 2004).	64
FIGURA 18. IMÁGENES PLANARES (LATERAL: IMAGEN DE LA IZQUIERDA Y ANTERIOR: IMAGEN DE LA DERECHA), EN LAS QUE SE PUEDE OBSERVAR LA ZONA DE PUNCIÓN INTRATUMORAL EN LA MAMA, Y LA CAPTACIÓN A NIVEL AXILAR DE DOS GANGLIOS CENTINELA.	93
FIGURA 19. DRENAJE A DOS GANGLIOS CENTINELAS DERECHOS, EL MÁS CAUDAL SE SITÚA ADYACENTE AL MARGEN LATERAL DEL DORSAL ANCHO.	93
FIGURA 20. SONDA INTRAOPERATORIA EUROPROBE.	94
FIGURA 21. DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN QUIRÓFANO.	96
FIGURA 22. SECCIONES DEL GANGLIO EN ESTUDIO INTRAOPERATORIO SEGÚN TÉCNICA CLÁSICA.	97
FIGURA 23. A: SECCIÓN DE LA GRASA PERIGANGLIONAR; B: PESADO DEL GANGLIO CENTINELA.....	98
FIGURA 24. EQUIPO RD-100I (SYSMEX®).	98
FIGURA 25. TERMINO MUNICIPAL DE COSLADA.	104
FIGURA 26 – EVOLUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN EL MUNICIPIO DE COSLADA.	105
FIGURA 27. TERMINO MUNICIPAL DE SAN FERNANDO DE HENARES.	105
FIGURA 28. EVOLUCIÓN DEMOGRÁFICA DE SAN FERNANDO DE HENARES.	106
FIGURA 29. TERMINO MUNICIPAL DE MEJORADA DEL CAMPO.....	106
FIGURA 30. EVOLUCIÓN DEMOGRÁFICA DE MEJORADA DEL CAMPO.	107
FIGURA 31. TERMINO MUNICIPAL DE LOECHES.	107
FIGURA 32. EVOLUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE LOECHES.	107
FIGURA 33. TERMINO MUNICIPAL DE VELILLA DE SAN ANTONIO.	108
FIGURA 34. EVOLUCIÓN DEMOGRÁFICA DE VELILLA DE SAN ANTONIO.	108
FIGURA 35. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUJERES > DE 18 AÑOS.	109
FIGURA 36. DISTRIBUCIÓN POR NACIONALIDAD DE LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL.....	109
FIGURA 37. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES (%) POR RANGO DE EDAD.....	112
FIGURA 38. NACIONALIDAD DE LAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.	113
FIGURA 39. ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA (%).	116
FIGURA 40. MOTIVO DE CONSULTA. DEPRECAM: PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA; MX: MAMOGRAFÍA; AF: ANTECEDENTES FAMILIARES.; THS: TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA.	117
FIGURA 41. DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES PRIMARIOS EN EL GRUPO OSNA.	118
FIGURA 42. DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES PRIMARIOS EN EL GRUPO DE LA TÉCNICA CLÁSICA.	119
FIGURA 43 – DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL PATOLÓGICO EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO (*P<0,05 PARA LA PRUEBA DE LA χ^2).	120
FIGURA 44. GRADO DE DIFERENCIACIÓN.	121
FIGURA 45. DISTRIBUCIÓN (%) DE LOS ESTADIOS EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO (*P<0,05 PARA LA PRUEBA DE LA χ^2).	122
FIGURA 46. DISTRIBUCIÓN (%) EN FUNCIÓN DE LOS FENOTIPOS MOLECULARES.	123
FIGURA 47. AFECTACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES.....	124
FIGURA 48. TRATAMIENTO HORMONAL (ANA: ANASTROZOL; LET: LETROZOL; TMX: TAMOXIFENO; IA: INHIBIDOR DE LA AROMATASA).	128

Abreviaturas

AC,EC	Doxorrubicina o Epirubicina y Ciclofosfamida
ANA	Anastrozol
APVP	Años potenciales de vida perdidos
ASCO	American Society Clinic Oncology
BAG	Biopsia con Aguja Gruesa
BIRADS	Breast imaging reporting and data system
BSGC	Biopsia Selectiva Ganglio Centinela
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CK	Citoqueratinas
CLI	Carcinoma Lobulillar Infiltrante
CLIS	Carcinoma Lobulillar In Situ
CM	Cáncer de mama
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexato y 5 Fluorouracilo
CMI	Cadena mamaria interna
DDE	Dichloro Difenil Dicloroetileno
DDT	Dicloro Difenil Tricloroetano
DEPRECAM	Programa Regional de Detección Precoz del Cáncer de Mama en la Comunidad de Madrid
DMO	Densitometría Ósea
E	Especificidad
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FAC	Ciclofosfamida, Doxorrubicina o Epirubicina y 5 Fluorouracilo
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
GC	Ganglio Centinela
GnRh	Hormona liberadora de gonadotropinas, del inglés <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
HE	Hematoxilina-eosina
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IA	Inhibidores de la Aromatasa
IC	Intervalo de confianza
IHQ	Inmunohistoquímica
ILV	Infiltración Linfovascular
IMC	Índice de masa corporal
LA	Linfadenectomía axilar
LET	Letrozol
MIHQ,	Marcadores inmunohistoquímicos
MT	Marcadores Tumorales
OSNA	One Step Nucleic Acid Amplification
P4	Progesterona
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
PBBs	Polibromobifenilos
PBDEs	Polibromodifenil éteres
PCBs	Policlorobifenilos
PET	Tomografía por emisión de Positrones
PRL	Prolactina
QTN	Quimioterapia Neoadyuvante
RE	Receptor estrogénico

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RP	Receptor progesterona
RR	Riesgo relativo
S	Sensibilidad
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SPET-TAC	Tomografía Computerizada por Emisión de Fotones simples-Tomografía axial Computerizada
TAC	Docetaxel, Doxorrubicina y Ciclofosfamida
TAC	Tomografía axial Computerizada
TAM	Tamoxifeno
TFN	Tasa de falsos negativos
THR	Terapia hormonal de remplazo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
GRD	Grupos relacionados por el diagnóstico
TQEs	Tiempos quirúrgicos estándar

I. Introducción

I.1. Cáncer de Mama

I.1.1. Anatomía e histología de la mama

Las glándulas mamarias están situadas en la pared anterior del tórax, alojadas en la fascia superficial de la misma, y se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla (inclusive) y horizontalmente, desde el esternón a la línea axilar media. En su cara posterior se apoya sobre la fascia profunda que contiene los músculos pectorales mayor y menor y, lateralmente, se relaciona con el músculo serrato mayor.

A la sección y de dentro hacia fuera la mama está constituida por tres componentes, el tejido glandular, tejido fibroadiposo y la piel ([Escribano.Tortola, 2013](#); [Riker, 2015](#)):

- **Tejido glandular:**

La mama es una glándula sudorípara, y se presenta como una masa de coloración gris amarillenta, localizada entre las capas superficial y profunda de la fascia torácica superficial. La constituyen de 15 a 20 lóbulos mamarios, cada uno contiene pequeños lobulillos y cada uno de estos contiene acinos glandulares. En la porción superoexterna, presenta una prolongación hacia la axila llamada cola de Spence.

- **Tejido fibroadiposo:**

La fascia superficialis se divide en dos hojas, una anterior, que envía prolongaciones a la cara profunda de la dermis, que son los llamados ligamentos de Cooper o líneas de Sharpey, que delimitan espacios de tejido adiposo conocidos como fosas adiposas de Duret, y otra posterior o ligamento suspensorio, que va por detrás de la cara posterior de la mama y en contacto con la aponeurosis de los músculos pectoral mayor, serrato mayor y oblicuo mayor.

El tejido adiposo subcutáneo, se desdobra también en dos láminas, anterior entre la glándula y la piel y posterior, entre la glándula y el ligamento suspensorio de la mama.

- **Piel:**

La piel a nivel de la areola no descansa sobre tejido graso, sino sobre un sustrato de células musculares lisas dispuestas circularmente, cuya contracción origina la erección del pezón y la eyección láctea en la lactancia.

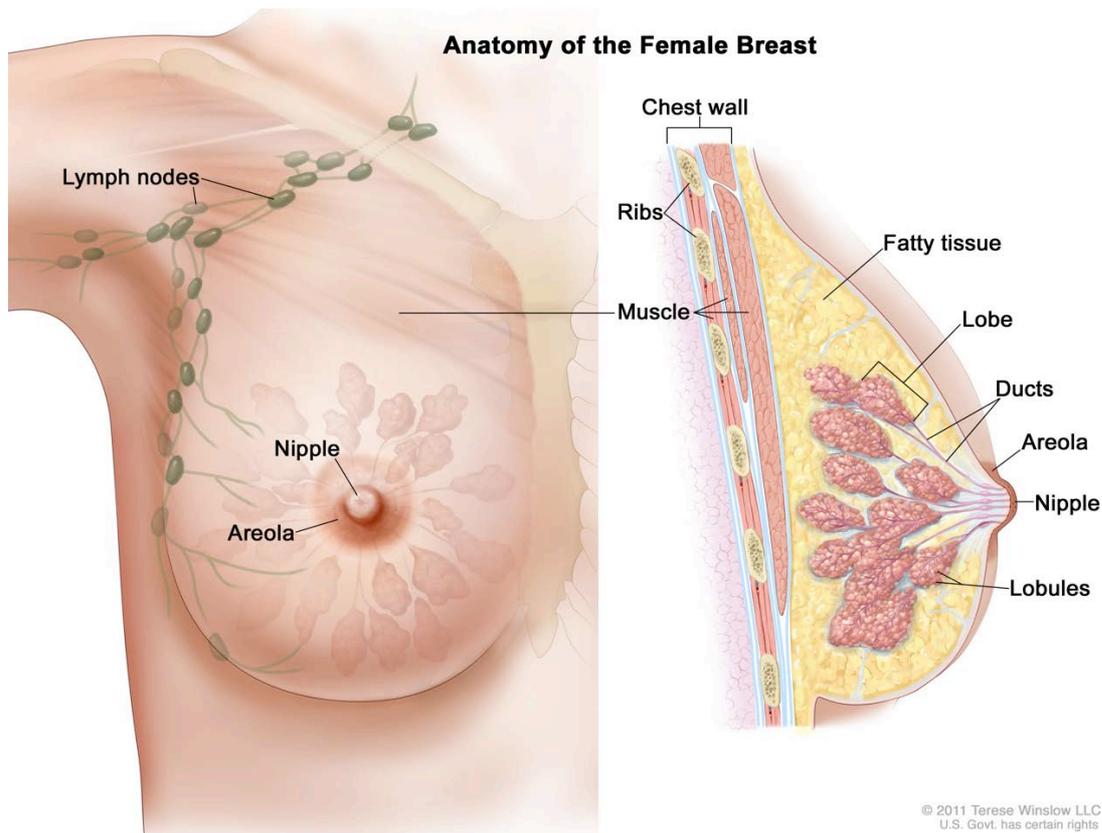


Figura 1. Anatomía de la mama (Riker, 2015).

El aporte arterial de la mama se establece por ramas perforantes de la mamaria interna, ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores y ramas de la arteria axilar. El sistema venoso sigue el mismo patrón que el arterial describiendo un círculo anastomótico alrededor de la base de los pezones (círculo venoso de Haller).

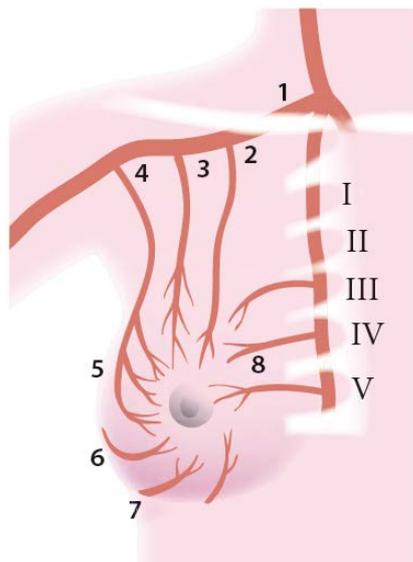


Figura 2. 1. Arteria subclavia, 2. Arteria torácica superior, 3. Arteria acromiotorácica, 4. Arteria mamaria externa, 5. Arteria torácica lateral, 6. Ramas intercostales, 7. Perforantes intercostales medias, 8. Perforantes de la arteria mamaria interna (Escribano.Tortola, 2013; Riker, 2015).

En lo que al flujo linfático se refiere, podemos describir dos redes linfáticas mamarias: el plexo superficial o papilar avalvular, que se enlaza mediante linfáticos verticales con un vasto laberinto de linfáticos subdérmicos valvulares. Ambos confluyen centralmente con el plexo subareolar en comunicación con los linfáticos galactofóricos. En condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos del plexo subareolar discurren latero-cranalmente para alcanzar la axila. Así, la afectación ganglionar se lleva a cabo de una manera escalonada y progresiva desde los grupos periféricos a los centrales y subclaviculares del ápice axilar. En condiciones patológicas y como consecuencia de la obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, caminar por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Existen rutas de drenaje alternativas, como la transpectoral, la supraclavicular, mamaria interna o hacia la axila contralateral. A pesar de ello, la dirección preferente del drenaje linfático de todos los cuadrantes mamarios es hacia los ganglios axilares ([Escribano.Tortola, 2013](#); [Riker, 2015](#)).

La axila representa una parte fundamental de la cirugía en la patología mamaria. Constituye un compartimento en forma de pirámide truncada cuadrangular, que contiene el paquete vasculonervioso destinado a la extremidad superior y los ganglios linfáticos que, inmersos en un denso tejido célula-adiposo, habrán de ser extirpados en el abordaje oncológico de la mama. Con el fin de simplificar la localización de los grupos ganglionares, se elabora una clasificación de los mismos basada en su situación axilar con respecto al pectoral menor. Así, se establecen tres niveles (figura 3): nivel I, para los ganglios inferiores y laterales al pectoral menor; nivel II, para los de localización retromuscular; y nivel III, para los ganglios de situación medial y superior ([Escribano.Tortola, 2013](#); [Riker, 2015](#)).

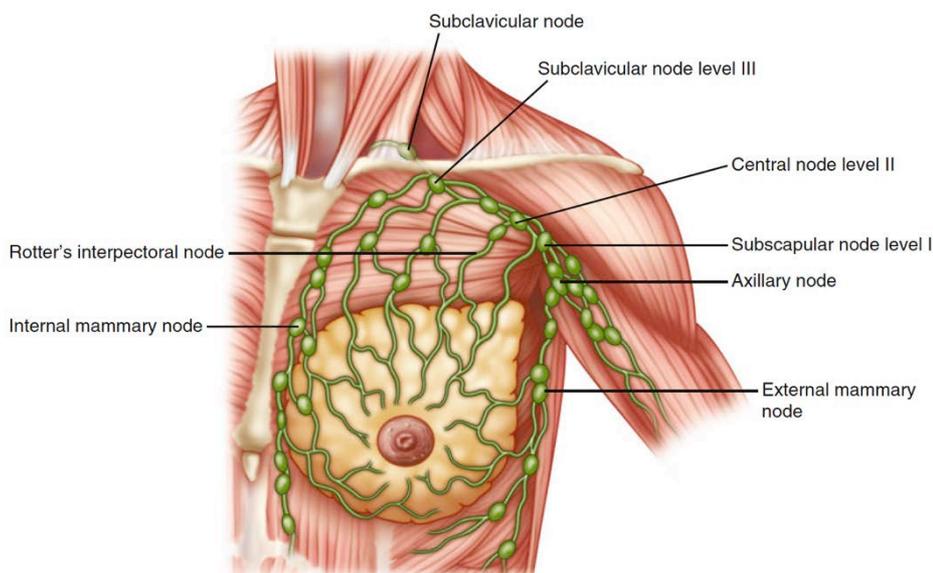


Figura 3. Sistema linfático de la mama ([Riker, 2015](#)).

El desarrollo mamario está relacionado con la edad y requiere la acción coordinada de una serie de hormonas que afectan a la función reproductora ([Javed & Lteif, 2013](#)). El crecimiento ductal es promovido por los estrógenos, el lóbulo-alveolar por la P4 y la PRL, y la lactancia, que

constituye la función principal de esta glándula, está regulada por la PRL. A partir de los 40 años y sobre todo durante la menopausia, se inician cambios atróficos con sustitución del componente glandular por grasa y tejido conectivo (involución postmenopáusica). Durante cada ciclo menstrual se producen cambios estructurales bajo la influencia y el control de los niveles hormonales ováricos, igual que ocurre durante el embarazo y la lactancia. Así, la fisiología de la mama depende de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario y de la compleja interacción del tejido mamario con las distintas hormonas para su correcto funcionamiento ([Gusterson & Stein, 2012](#)).

I.1.2. Funcionalidad de la mama.

I.1.2.1. Lactancia.

La misión fundamental de la mama es la de producir leche para la alimentación del niño en el postparto, rasgo que compartimos con el resto de mamíferos. Durante el embarazo las mamas adquieren su desarrollo funcional completo gracias a la acción de varias hormonas: estrógenos, progesterona (P4), prolactina (PRL), lactógeno placentario, hormona del crecimiento y cortisol, de forma que en el momento del parto la glándula mamaria se halla lista para iniciar la lactogénesis. A pesar de que los niveles crecientes de prolactina tienden a estimular la producción de leche, ésta prácticamente no se produce durante el embarazo debido a la inhibición que ejercen la P4 y los estrógenos sobre este proceso. Una vez expulsada la placenta después del parto, disminuyen bruscamente los niveles de estrógenos y P4 y por consiguiente, la inhibición que ejercían sobre la lactogénesis, comenzando la formación de leche ([Escribano.Tortola, 2013](#)).

El amamantamiento estimula la secreción de prolactina, y ésta, a su vez, mantiene y aumenta la producción de leche; por ello, el vaciamiento de la mama es necesario para seguir manteniendo la lactancia. Por otra parte, la prolactina inhibe la secreción hipotalámica de GnRh (hormona liberadora de gonadotropinas) y, por lo tanto, los ovarios están inactivos y los niveles de estrógenos y P4 son bajos. La secreción láctea y su mantenimiento requieren, además de la prolactina, otras hormonas como la insulina, la tiroxina, el cortisol y la hormona del crecimiento. Por otra parte, la leche no fluye espontáneamente a través de los pezones, sino que requiere la intervención de reflejos neuronales y hormonales. Así, cuando el niño succiona el pezón, los impulsos sensitivos llegan a la médula y, de ésta al hipotálamo, donde se produce oxitocina ([Escribano.Tortola, 2013](#); [Riker, 2015](#)). Esta hormona contrae las células mioepiteliales de los alvéolos, que expulsan la leche hacia los conductos galactóforos.

I.1.2.1.1. Función inmunitaria.

Se ejerce a través de la secreción de inmunoglobulinas y citoquinas en el calostro y en la leche. La PRL (prolactina) es la hormona fundamental para la secreción de inmunoglobulina A por las células plasmáticas ([Escribano.Tortola, 2013](#); [Riker, 2015](#)).

1.1.2.1.2. Función reproductiva y sexual.

Influye en la producción de infertilidad lactacional secundaria a la disrupción secretora de gonadotropinas, motivada por la hiperprolactinemia. De igual modo las mamas cumplen un papel psicológico y cultural en la función sexual femenina y masculina humana. Como zona erógena, es importante su participación en las relaciones sexuales.

1.1.2.1.3. Función endocrina.

Es aún dudosa, aunque sí que se ha observado que en ciertas especies, la mama, es capaz de sintetizar P4 desde la 7-alfa-pregnenolona, estradiol hasta precursores androgénicos y prostaglandinas. El efecto local de dichas hormonas, puede modificar el crecimiento de las células neoplásicas y ciertos tumores desarrollados en la glándula mamaria son capaces de producir hormonas en concentraciones incluso detectables en plasma y cultivos celulares ([Escribano.Tortola, 2013](#); [Lissoni et al., 2009](#)).

1.1.3. Epidemiología.

1.1.3.1. Evolución del cáncer en España.

El cáncer ocupa el segundo lugar dentro de las causas de muerte en los países civilizados, tras las enfermedades cardiovasculares. En la mujer, el cáncer de mama constituye la forma más común de cáncer en el mundo, y es responsable de uno de los diez millones estimados de neoplasias que se diagnostican cada año en ambos sexos en todo el mundo. Se calcula que aproximadamente una de cada diez mujeres desarrollará este tipo de neoplasia a lo largo de su vida.

Los datos de Incidencia del cáncer en España en 2012 eran de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población ≥ 65 años. El crecimiento de la población y su envejecimiento explicarían fundamentalmente este incremento. Por sexos, la incidencia es mayor en hombres respecto de mujeres así como también lo es el incremento previsto para 2015 (Figura 4) ([SEOM, 2015](#)).

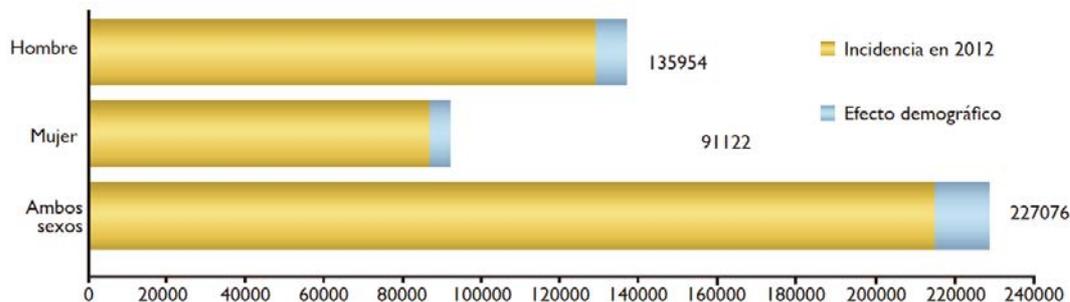


Figura 4. ESPAÑA. Todos los cánceres excluyendo cáncer de piel no melanoma. Número de nuevos casos en 2015 (SEOM, 2015).

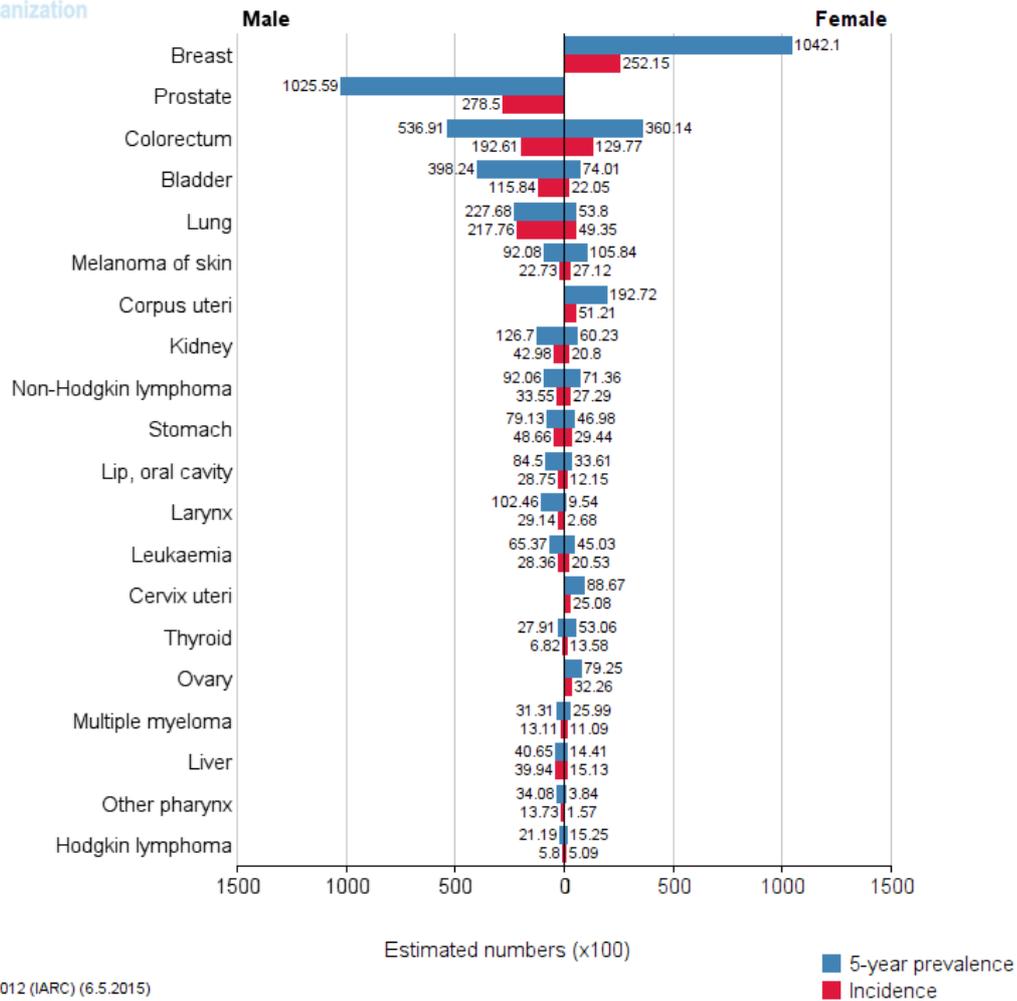
La mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años es para el cáncer de mama (29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente). Los datos para los tumores más frecuentes tanto en el hombre como en la mujer se recogen en la siguiente figura (Figura 5).

En cuanto a los datos específicos de la población femenina, los siguientes gráficos permiten comparar las tendencias de mortalidad, incidencia y prevalencia en los distintos tipos de tumores. Cabe resaltar que el cáncer de mama, pese a tener la mayor incidencia, muestra una mortalidad relativamente moderada y la mayor tasa de supervivencia, situándose alrededor del 45% del total con cifras similares de incidencia, mortalidad y prevalencia, acercándose al 15% en los tres casos. En tercer lugar en orden de importancia para las mujeres, se sitúa el cáncer de cuello uterino. Con un 5,9% de incidencia pero una baja mortalidad, 3,1% y una prevalencia del 7,4%. Y por último, en cuarto lugar, se encuentra el cáncer de pulmón que está cobrando importancia entre la población femenina, destacando su elevada mortalidad (Figura 6).

La mortalidad por cáncer es un indicador de la efectividad de los esfuerzos realizados en el control de esta enfermedad en las distintas poblaciones, por lo tanto, es una medida importante de salud pública. El descenso de la mortalidad por cáncer indican el éxito de las actividades de prevención y los programas de detección precoz, así como las mejoras en los tratamientos (SEOM, 2015).

Siguiendo la tendencia a nivel europeo, en España los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. La primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio (30,3) y la tercera posición la ocupan las enfermedades del sistema respiratorio (11,7). Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 296,3 fallecidos por cada 100.000) y la segunda causa en mujeres (con 180,0) (SEOM, 2015).

A partir de los años 90 se ha producido una notable disminución de la mortalidad por cáncer en España, con tasas similares a las de los países más desarrollados. En mujeres, la mortalidad total por cáncer descendió un 1% anual durante el periodo 1997-2006 (Cabanes et al, 2009) y se mantiene con esa tendencia a la baja en la actualidad (GLOBOCAN, 2012).



GLOBOCAN 2012 (IARC) (6.5.2015)

Figura 5. Prevalencia e incidencia de los tipos de cáncer mas comunes en el hombre y en la mujer (Ferlay et al., 2015).

Los datos correspondientes al año 2011, señalan al cáncer de pulmón y de colón, recto y ano junto con otros tipos sin determinar, como principales causas de muerte por tumores en ambos sexos en España, suponiendo globalmente un 64,8% (Figura 6).

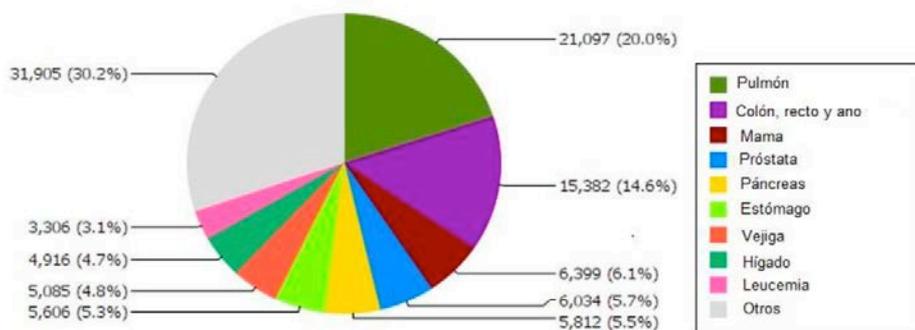


Figura 6. Mortalidad por tipo de cáncer para la población general en España en 2013. Fuente SERVIDOR INTERACTIVO DE INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA (ARIADNA) – ISCIII.

1.1.3.2. El cáncer de mama: situación actual

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales, con 425.000 nuevos casos diagnosticados en Europa anualmente y constituye la principal causa de muerte el mundo en mujeres de entre 20 y 59 años. Según estos datos, y teniendo en cuenta la actual incidencia por edad, aproximadamente una de cada doce mujeres desarrolla esta enfermedad antes de llegar a los setenta y cinco años, lo que supone una probabilidad del 8% aproximadamente (MSSI, 2010). La incidencia del cáncer de mama en nuestro país se mantiene por debajo de la media de la Unión Europea (Ferlay et al., 2015).

Según los datos del año 2012, la incidencia del cáncer de mama en España se sitúa en 84,9/100.000 habitantes, frente a la media de la EU de 108,8/100.000. Las previsiones señalan que la incidencia anual en Europa aumentará 466.000 casos en el año 2020. Con respecto a las tasas de mortalidad por tumores mamarios, España se sitúa entre las más bajas de Europa, con 16,9 TEE/100.000 frente a la media europea de 22,4 TEE/100.000. La Incidencia de cáncer en España en mujeres en 2012 es algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa de los países más desarrollados. La tendencia de la Incidencia del cáncer en España ha sido aumentar, pero en las últimas dos décadas se ha estabilizado (Figura 7) (Ferlay et al., 2015; SEOM, 2015).

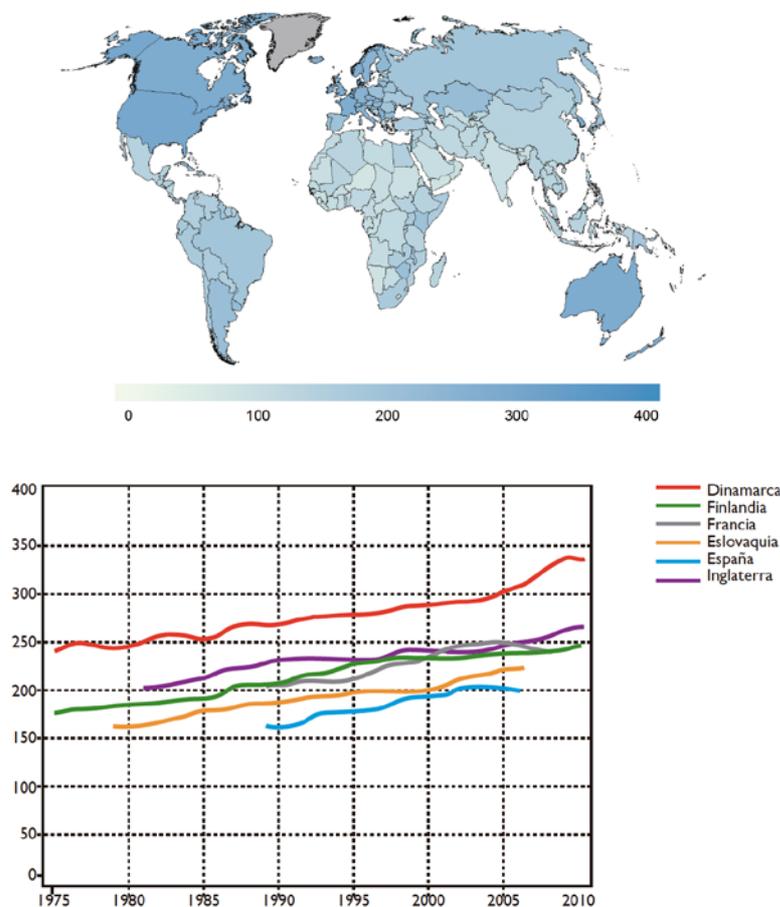


Figura 7. Incidencia del cáncer en mujeres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años (SEOM, 2015).

Los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia. Las cifras más recientes de EURO CARE indican que en España la supervivencia del cáncer de mama en los últimos 20 años ha ido en aumento a razón de 1,4% de media por año, y que a los cinco años del diagnóstico alcanza un 82,8%, situando a España por encima de la media europea y con cifras similares a los países con mejores tasas de supervivencia. Las tasas más elevadas corresponden a Francia, Finlandia, Suecia, Noruega e Islandia, que alcanzan hasta un 86-87% (Ferlay et al., 2015). El cáncer de mama fue responsable de más de 6000 muertes en el año 2013, que corresponden al 18% del total de muertes por cáncer en mujeres, distribuidas según en la figura 8.

Mama (C50), Mujeres, 2013

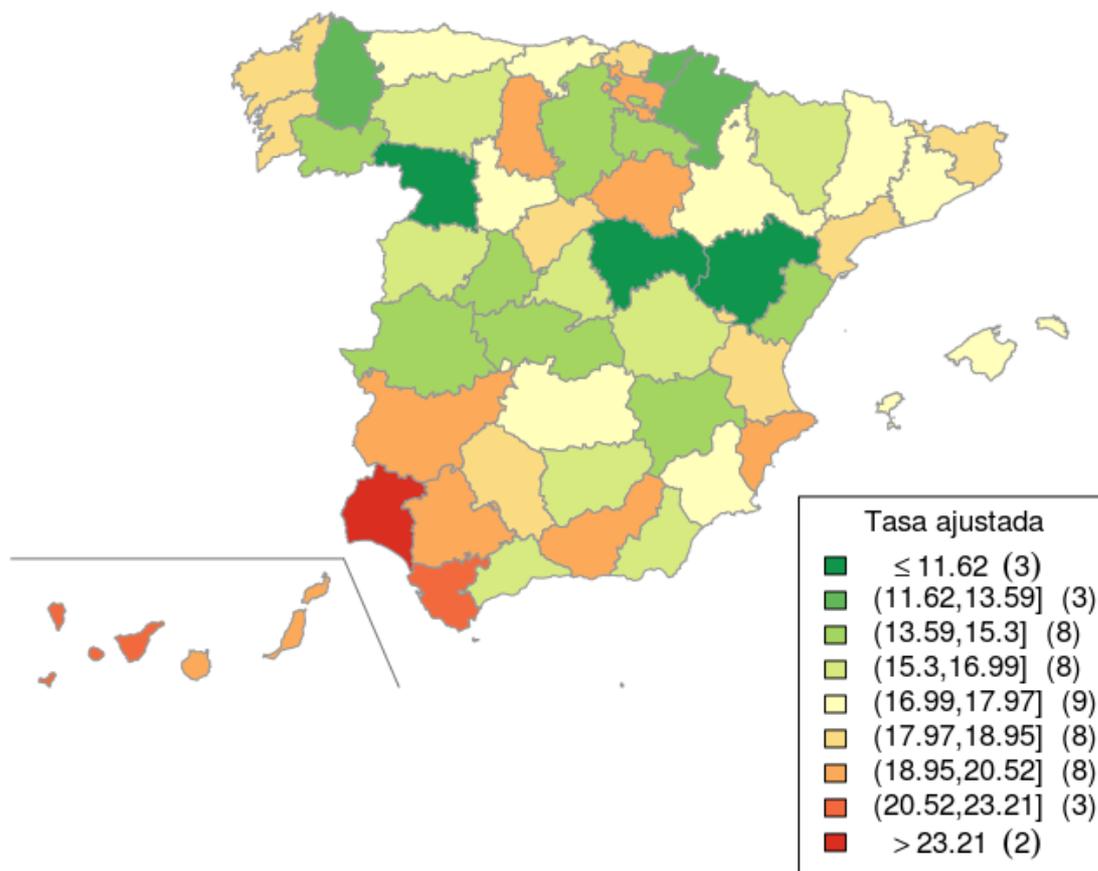


Figura 8. Tasa ajustada a la población europea/100.000 habitantes por cáncer de mama en la población española – Año 2013 – Fuente ARIADNA.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales, estimándose que en los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%. En los últimos años la incidencia está aumentando a un ritmo de 1-2% anual, debido fundamentalmente al progresivo envejecimiento de la población.

En España se prevén unos 26.000 nuevos casos para el año 2015, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. No obstante, no disponemos de un sistema Nacional de registro de tumores para conocer las cifras exactas.

La incidencia en España es baja. Es menor que la de Estados Unidos y Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza. Es similar al resto de países de Europa Mediterránea, Centroeuropeos, Portugal e Irlanda ([Ferlay et al., 2015](#); [SEOM, 2015](#)).

Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. El aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual y es constante desde 1960 en Estados Unidos.

Tabla 1. Predicción de nuevos casos de cáncer de mama en la población española ([Ferlay et al., 2015](#)).

Año	Grupo de edad	Número estimado de nuevos casos de cáncer)
2012		25215
	< 65	15625
	>= 65	9590
2015		26282
	< 65	16092
	>= 65	10190
	Cambio demográfico	1067
	< 65	467
	>= 65	600

Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres.

En España existe una distribución geográfica de incidencia notablemente variable según las provincias. Así en Cataluña la tasa de incidencia es de 83,9 casos /100.000 habitantes, mientras que la media nacional se sitúa en 50,9 casos / 100.000 habitantes ([Ferlay et al., 2015](#); [SEOM, 2015](#)). A pesar de que los datos de España con respecto a la media europea son bastante positivos, existen grandes variaciones entre regiones y provincias dentro de nuestro país, lo que ha obligado a reforzar los sistemas de registros de cáncer y a incidir en la necesidad de analizar la evolución según la incidencia, prevalencia, mortalidad y supervivencia y así impulsar nuevas estrategias para su abordaje.

1.1.3.3. Supervivencia.

En Estados Unidos, la supervivencia en cáncer de mama invasivo en el periodo 1999-2011 fue del 88,9% a los 5 años del diagnóstico y del 82,8% a los 10 años (Figura 9) (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2006). En cambio, en mujeres diagnosticadas durante el periodo 1995- 1999, los datos europeos arrojan

una supervivencia relativa media estandarizada por edad y área a los 5 años de un 73.3% y una supervivencia relativa de un 81.6% (EUROCARE-4). En España, para el mismo intervalo diagnóstico, la tasa de supervivencia relativa ajustada por edad a los 5 años fue del 86% (IC 95% 85,3-86,7), superior a la descrita en Europa (alrededor del 80%) e inferior a la de Estados Unidos (alrededor del 90%) en el mismo periodo ([Surveillance, 2015](#)) (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2006; Sant et al, 2003; Parkin et al, 2005; Verdecchia et al, 2007; Chirlaque et al, 2010). Según el estudio epidemiológico “El Álamo”, desarrollado por el grupo GEICAM (Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama), la supervivencia global media de mujeres diagnosticadas en el periodo 1990-1997 fue de 8,68 años (IC 95% 8,50-8,85), y la supervivencia a los 5 años superó el 80% (Martín et al, 2006).

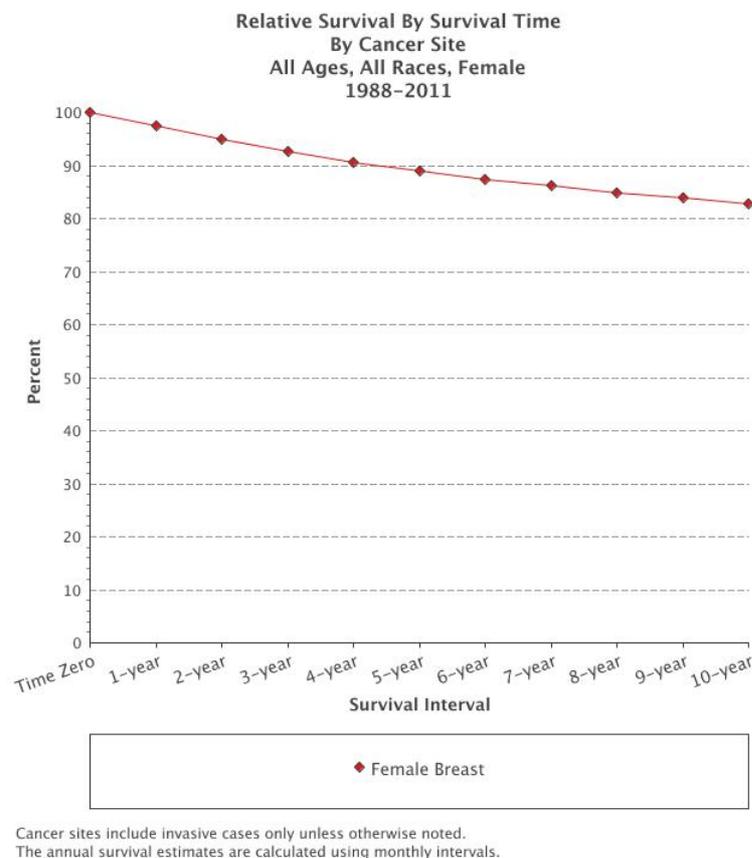


Figura 9. Supervivencia de pacientes de cáncer de mama en EEUU (1988-2011) ([Surveillance, 2015](#)).

1.1.3.4. Años potenciales de vida perdidos (APVP) por cáncer de mama.

Esta variable (en inglés, YLL-years of life lost-) mide la mortalidad prematura de la población, indicando cuántos años se ha acortado la vida de una persona a consecuencia del cáncer, y junto con el promedio de años potenciales de vida perdidos (AYLL-average years of life lost-) entre las personas fallecidas por esa enfermedad, se proponen como indicadores de salud (del Valle et al, 1993; Le et al, 2010). Así se ponen en relevancia las muertes tempranas, y su incremento en la población general se relaciona con el riesgo de muerte prematura. Según Del

Valle, en 1984, el porcentaje de APVP por cáncer de mama en España fue de un 9,44% (del Valle et al, 1993).

I.1.4. Factores de riesgo.

Muchos estudios han evaluado los posibles factores de riesgo asociados al cáncer de mama, encontrándose una asociación consistente para algunos de ellos (tabla 2)

([Armstrong, Eisen, & Weber, 2000](#); [Bruzzi, Green, Byar, Brinton, & Schairer, 1985](#); [Cuzick, 2008](#); [Kiely & Schwartz, 2014](#); [Madigan, Ziegler, Benichou, Byrne, & Hoover, 1995](#); [Rockhill, Weinberg, & Newman, 1998](#); [Steiner, Klubert, & Knutson, 2008](#)).

Tabla 2 – Factores de riesgo de cáncer de mama ([Riker, 2015](#)).

Factor de riesgo	RR (Riesgo relativo)
≥ 50 años vs < 50 años	6.5
Antecedentes familiares primer grado	1.4-13.6
Antecedentes familiares segundo grado	1.5-1.8
Edad de la menarquia < 12 vs ≥ 14 años	1.2-1.5
Edad de la menopausia ≥ 50 años vs < de 50 años	1.5-2.0
Edad del primer hijo > 30 vs < 20 años	1.3-2.2
Enfermedades benignas de la mama (cualquier hallazgo histológico)	1.5-1.8
Enfermedades benignas de la mama (Hiperplasia)	4.0-4.4
Hormonoterapia de sustitución	1.0-1.5

El cáncer de mama muestra una gran influencia hormonal. Muchos de los factores de riesgo establecidos (menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía del primer parto y obesidad en mujeres posmenopáusicas), suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes. Por otra parte, la terapia hormonal posmenopáusica incrementa ligeramente el riesgo ([Armstrong et al., 2000](#); [Cuzick, 2008](#); [Kiely & Schwartz, 2014](#); [Steiner et al., 2008](#)).

Algunos de estos factores pueden potenciarse entre sí, en el supuesto de que se den cita al mismo tiempo en un mismo sujeto. Otros factores de riesgo estudiados, se han asociado con menor consistencia con el cáncer de mama, como son la dieta, el uso de contraceptivos orales, la lactancia y el aborto; o son muy poco frecuente en la población general, como es el caso de las radiaciones ionizantes ([Armstrong et al., 2000](#); [Cuzick, 2008](#); [Kiely & Schwartz, 2014](#); [Steiner et al., 2008](#)).

En cualquier caso comentaremos los factores que la literatura ha publicado con mayor frecuencia.

1.1.4.1. Edad.

El riesgo de cáncer de mama se incrementa con la edad, diagnosticándose con mayor frecuencia entre las mayores de 50 años. Después del sexo, el segundo factor más relevante. La incidencia del cáncer de mama se incrementa progresivamente con la edad. La mayoría se desarrollan por encima de los 40 años alcanzando una gráfica en meseta en la premenopausia, entre los 45-55 años, con un nuevo pico de incidencia entre los 75-79 años. La edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 60 años ([Bertrand et al., 2015](#)).

Sin embargo en los países occidentales, está aumentando el diagnóstico en mujeres más jóvenes. ¿Se podría pensar en la posibilidad de que retrasan más la primera gestación? La incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, duplicándose prácticamente cada 10 años hasta llegar a la menopausia que disminuye de un modo importante ([Bertrand et al., 2015](#); [Bertrand et al., 2013](#); [Lokate, Stellato, Veldhuis, Peeters, & van Gils, 2013](#)).

La edad de la menarquia se asocia con la frecuencia de presentación del cáncer de mama, así las pacientes que han reglado por primera vez antes de los 12 años tienen una probabilidad mayor de desarrollar la neoplasia que aquellas que desarrollaron por encima de los 14 años.

Es cierto que las mujeres con menarquia tardía tienen menor riesgo, y hay quien lo cuantifica en casi un 50% menos, pero en mujeres en las que el diagnóstico se les ha efectuado antes de los 40 años.

1.1.4.2. Factores reproductivos y hormonales.

1.1.4.2.1. Edad de la menarquia y menopausia.

El cáncer de mama se ha relacionado de forma directa con la exposición a las hormonas reproductoras femeninas. De este modo, situaciones como la menarquia precoz (<12 años), la menopausia tardía (>50 años) o la nuliparidad incrementan el RR de padecer esta enfermedad ([Clavel-Chapelon & Gerber, 2002](#)). Este hecho viene determinado por una mayor exposición del tejido glandular mamario al estímulo estrogénico, que cesa con el embarazo y la lactancia materna, siendo así esta última considerada como factor reductor de riesgo. El proceso de diferenciación que experimenta la glándula mamaria durante el embarazo confiere cierta resistencia frente a la transformación neoplásica, que se hace más evidente cuando este se produce antes de los 20-25 años, disminuyendo el riesgo hasta un 50% en relación con las nulíparas ([Costarelli & Yiannakouris, 2010](#); [Russo, Moral, Balogh, Mailo, & Russo, 2005](#)).

La menarquia a edad temprana, la menopausia tardía, ciclos menstruales cortos y mayor número de ciclos a lo largo de la vida fértil, se relacionan con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama, relacionado con una mayor exposición a estrógenos y progesterona.

Las mujeres con una menarquia relativamente precoz y con una menopausia tardía tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de mama. También las mujeres que tienen una menopausia natural después de los 55 años tienen una probabilidad doble de desarrollar el cáncer de

mama que aquellas pacientes que tienen la menopausia antes de los 45 años. Las mujeres que han sufrido una ooforectomía a los 35 años han reducido el riesgo en un 40% ([Narod, 2006](#)).

En un estudio de casos/controles se analiza, mediante regresión logística múltiple, la posible asociación entre el tiempo que media desde la menarquia hasta la primera gestación a término, entre mujeres caucásicas y afroamericanas, concluyendo que para un tiempo ≥ 16 años en las mujeres blancas premenopáusicas, si existe asociación, haciéndose más evidente cuando la neoplasia era lobular, no sucediendo lo mismo entre las mujeres de etnia negra ([Li et al., 2008](#)).

En un reciente estudio se ha comprobado que aparte de la edad, el sexo y los antecedentes familiares, el riesgo de desarrollar cáncer de mama está vinculado en gran medida a factores reproductivos, que caracterizan la exposición a las hormonas sexuales. Así Anderson et al (2014) realizaron una revisión de la literatura de la asociación entre los factores reproductivos y el riesgo o probabilidad de padecer tres subtipos de tumores diferentes: receptor estrógeno positivo (ER+) / receptor de progesterona positivo (PR+), tumores que sobreexpresan la proteína del receptor epidérmico humano 2 (HER2 +), y el cáncer de mama triple negativo (TNBC), que carece de los tres marcadores. Los resultados muestran que existe la evidencia más consistente para las asociaciones con factores de riesgo reproductivo para cánceres de mama con RRHH +, como la nuliparidad, el uso actual de la terapia hormonal para la menopausia, y el intervalo prolongado entre la menarquia y la edad al primer parto. Siendo los principales factores de riesgo; el aumento de la edad al primer parto y la disminución de la edad de la menarquia encontrando una asociación bastante consistente con cánceres HR +; y aunque de manera menos consistente, la mayor edad en la menopausia también se asoció positivamente, mientras que la lactancia se asoció inversamente con tumores con HR +. Asociaciones menos consistentes se han reportado para TNBC. El factor de protección individual más consistentemente asociado con TNBC era la mayor duración de la lactancia materna. El aumento de la paridad, la edad más joven al primer parto, la edad avanzada de la menarquia, y el uso de anticonceptivos orales se mostraron menos consistentemente asociados con TNBC. No hay asociaciones notables para cánceres de mama HER2 +, aunque esto se basó en datos relativamente escasos. Los resultados sugieren heterogeneidad de factores de riesgo reproductivo para los distintos subtipos de tumores de mama, lo que puede tener implicaciones para las estrategias de prevención recomendadas.

I.1.4.2.2. Edad del primer hijo.

La nuliparidad y una edad tardía en el nacimiento del primer hijo se comportan como factores de riesgo, incrementándose la incidencia del mismo en estas mujeres. Así al comparar las mujeres que han parido por vez primera después de los 30 años con las que lo han hecho antes de los 20, el riesgo se duplica entre las primeras. El riesgo es más elevado entre las primíparas de 35 y más años. La gestación de un segundo hijo entre mujeres jóvenes, también disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama.

Un mayor número de partos, así como un menor intervalo entre los mismos, disminuye el riesgo, esto se ha atribuido a que la mama tiene menos tiempo para acumular daños en el DNA antes de alcanzar su máxima diferenciación.

El efecto de la paridad es diferente en portadoras de BRCA 1 y 2; así la multiparidad parece ser protectora en portadoras de BRCA1, pero es factor de riesgo en las portadoras BRCA2 ([K. N. Anderson, Schwab, & Martinez, 2014](#); [Pan et al., 2014](#); [Parsa & Parsa, 2009](#)).

I.1.4.2.1. Lactancia.

Se ha observado que la lactancia materna ejerce un efecto protector sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con su duración: por cada año acumulado de lactancia disminuye el riesgo un 4.3% (IC 95%: 2.9-5.8%) ([CGHFBC, 2002](#)).

En otro estudio publicado recientemente, tras ajustar la paridad, la edad al primer nacimiento y otros factores de riesgo se encontró una ligera disminución del riesgo entre mujeres premenopáusicas que habían lactado, comparadas con pacientes que no habían lactado (RR de 0.78); sin embargo no ocurría lo mismo entre las posmenopáusicas. (RR de 1.04, IC de 0.95 - 1.14). Igualmente se detectó una asociación con la duración de la lactancia; a más duración menor riesgo. Los autores concluyen que hay una reducción en el riesgo de cáncer de mama entre mujeres premenopáusicas que han lactado a sus hijos, no sucediendo lo mismo entre las posmenopáusicas ([Newcomb et al., 1994](#)).

I.1.4.3. Historia familiar

Entre un 5 y un 10 % de todos los casos de cáncer de mama presentan un componente hereditario, atribuible a mutaciones heredadas de forma autosómica dominante en varios genes de susceptibilidad ([Contegiacomo et al., 2004](#); [Derks-Smeets et al., 2014](#); [Metcalf et al., 2008](#)). Un 15 % adicional de mujeres con cáncer de mama presenta algún antecedente familiar, aunque sin un patrón de herencia claro. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de esta neoplasia, el cáncer de mama hereditario afecta a un gran número de mujeres en nuestra población.

Esta susceptibilidad tiene un carácter hereditario autosómico dominante con penetración limitada. Esto significa que puede transmitirse por cualquiera de los dos sexos y que algún miembro familiar pueda transmitir el gen anormal sin desarrollar el cáncer. No se conoce todavía cuántos genes pueden intervenir en el cáncer de mama ([Contegiacomo et al., 2004](#); [Derks-Smeets et al., 2014](#); [Metcalf et al., 2008](#)). Los genes BRCA1 y BRCA2, que se localizan en los brazos largos de cromosomas 17 y 13 respectivamente (Figura 10), se han identificado y responden a una elevada proporción de riesgo de cáncer de mama.

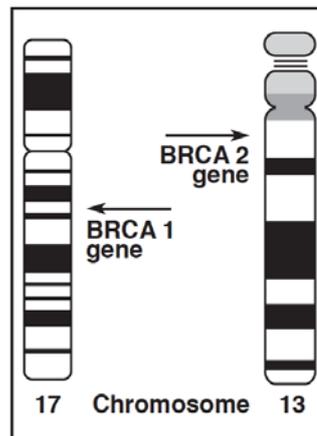


Figura 10. Localización de los genes BRCA1 y BRCA2 (Thompson et al., 2004).

Se han determinado una serie de criterios para identificar a las mujeres con riesgo elevado (tres o más veces superior de desarrollar un tumor) de cáncer familiar (Economopoulou, Dimitriadis, & Psyrris, 2015; Larsen, Thomassen, Gerdes, & Kruse, 2014; Paul & Paul, 2014; Wittersheim, Buttner, & Markiefka, 2015):

- Pariente de primer grado con cáncer de mama bilateral o de mama y ovario.
- Pariente de primer grado con cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años o pariente de primer grado con cáncer de mama masculino diagnosticado a cualquier edad.
- Dos parientes de primer grado o uno de segundo grado con un cáncer de mama diagnosticado antes de los 60 años o un cáncer ovárico a cualquier edad en la misma línea familiar.
- Tres parientes de primer grado o de segundo grado con cáncer de mama y cáncer ovárico en la misma línea familiar.

Muchos epidemiólogos investigan para detectar los factores que activan el desarrollo de cáncer de mama en las mujeres que están genéticamente predisuestas (Hartge, 2003; Larsen et al., 2014; Wittersheim et al., 2015). Hamilton y Mack realizaron un estudio de casos controles pareados entre gemelas, tomando como pares concordantes a las gemelas que las dos desarrollan el cáncer y como pares discordantes a las que sólo una de ellas adquiere la enfermedad (Hamilton & Mack, 2003). Encontrando evidencias de que las exposiciones hormonales en la pubertad, pueden tener una influencia exagerada en algunas mujeres, considerando que tienen un riesgo genético, si bien no se conocen cuáles serían estos genes. Estudian además factores de riesgo entre gemelas, entre ellos la exposición hormonal después de la adolescencia, las gestaciones y la menopausia. La pubertad temprana en un gemelo se asoció con una edad más temprana al diagnóstico, la asociación fue más débil para las gemelas dizigóticas y fuerte en los pares monozigóticos. Las mujeres nulíparas tenían un riesgo más alto que las que habían parido, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La menopausia precoz (natural o por ooforectomía) en un gemelo también se asoció con un riesgo más alto, lo que se opone a los parámetros que se publican (la menopausia precoz se comporta como un factor de protección) (Hamilton & Mack, 2003). Estos autores llegan a conclusión que estos factores tienen menos riesgo que el sugerido en estudios retrospectivos.

1.1.4.4. Antecedentes de patología benigna de mama.

Las enfermedades benignas de la mama son factores de riesgo importantes para desarrollar un cáncer de mama más tarde ([Hartmann et al., 2005](#)) y su identificación se ha incrementado gracias a la mamografía.

Se habla generalmente de entidades histológicas, enclavándose dentro de ellas lesiones no proliferativas, proliferativas sin atipia, e hiperplasia atípicas que se pueden asociar con un incremento del riesgo, especialmente en el caso de las lesiones proliferativas y las lesiones atípicas ([Amin, Purdy, Mattingly, Kong, & Termuhlen, 2013](#); [Levine & Cangiarella, 2005](#)).

En el documento de consenso elaborado por la American College of Pathologist en los años noventa, se clasificaban las lesiones mamarias benignas con su correspondiente nivel de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama ([Page & Dupont, 1990](#)).

En el caso de las lesiones proliferativas con atipia (hiperplasia lobulillar y ductal) se determinó un incremento del riesgo relativo de 4-5 veces, para el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) de entre 8-10 veces, mientras que el carcinoma ductal in situ (CDIS) podría considerarse una lesión premaligna invasiva. Tabla 3. Las lesiones benignas sin un componente proliferativo, como quistes, ectasia ductal o hiperplasia leve, no parecen asociarse a mayor incidencia de cáncer de mama en ausencia de antecedentes familiares del mismo ([Fitzgibbons, Henson, & Hutter, 1998](#); [McLaren et al., 2006](#)).

Tabla 3 - Riesgo de cáncer de mama según el tipo de lesión precursora ([Voguel, 1998](#)).

Riesgo relativo	Lesión
1	Adenosis no esclerosante, ectasia ductal, fibroadenoma simple, fibrosis, mastitis, macromastia gestacional, quistes, hiperplasia leve sin atipias, metaplasia apocrina simple, metaplasia escamosa
1-2	Fibroadenoma complejo, hiperplasia moderada o grave sin atipia, adenosis esclerosante, papiloma solitario sin atipia
4-5	Hiperplasia ductal atípica
4-5	Hiperplasia lobulillar atípica
8-10	Carcinoma ductal in situ

Las mujeres con hiperplasia epitelial severa tienen entre cuatro y cinco veces un riesgo más elevado de desarrollar el cáncer de mama que mujeres que no tienen ninguna alteración proliferativa en su mama.

Se ha estudiado el tiempo entre el diagnóstico, mediante biopsia, de alteraciones proliferativas y el desarrollo de un cáncer de mama. Se han seguido a 9087 mujeres durante una media de 15 años. Las lesiones histológicas no proliferativas se detectaron en el 67% de las mujeres, en un 30% se presentaron lesiones proliferativas sin atipia y en un 4% hiperplasia epitelial. Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 707 cánceres. El riesgo relativo para la cohorte fue de 1.56 (1.45 - 1.68), y este riesgo se incrementó y persistió durante 25 años desde la biopsia. El riesgo relativo asociado con la atipia fue de 4.24 (3.26 - 5.41) comparado con el riesgo relativo de 1.88 (1.66 - 2.12) para los cambios proliferativos sin atipia y de 1.27

(1.15 - 1.41) para las lesiones no proliferativas. El peso de la historia familiar, que se detectó en 4808 mujeres, se mostró como un factor de riesgo independiente de las formas histológicas encontradas. En los primeros 10 años tras la biopsia inicial, el exceso de cánceres se presentaron en la misma mama, especialmente entre las mujeres que presentaron atipia.

La existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama hace que se incremente el RR de las lesiones, como la hiperplasia atípica que en este caso alcanza un valor de 11, o las lesiones proliferativas sin atipias que pasan de un RR de 1,5-1,9 a 2,4-2,7 ([Connolly & Schnitt, 1993b](#); [London, Connolly, Schnitt, & Colditz, 1992](#); [Vogel, 2008](#)). En caso de antecedentes personales de cáncer de mama, el riesgo de desarrollar esta patología en la mama contralateral aumenta 10 veces ([Bernstein, 2008](#)).

Así, se podría afirmar que se debe incluir dentro los factores de riesgo para el cáncer de mama el tiempo desde el diagnóstico de enfermedad benigna, las diferentes histologías comentadas y la historia familiar. Mujeres con este proceso y con una historia familiar de cáncer de mama (parentesco de primer grado) tienen un incremento del riesgo de padecer la enfermedad de nueve veces. Por otro lado mujeres con quistes palpables, fibroadenomas complejos, papilomas e hiperplasia epitelial moderada, tienen un riesgo ligeramente más elevado (1.5-3 veces) con respecto a mujeres sin estos cambios, pero este aumento parece ser que no es clínicamente importante ([Connolly & Schnitt, 1993a](#); [Dyrstad, Yan, Fowler, & Colditz, 2015](#); [Schnitt, 2001](#)).

I.1.4.4.1. Patrón Mamográfico.

La clasificación más utilizada en los estudios de cáncer de mama es la estandarización propuesta por el Colegio Americano de Radiología (The American College of Radiology): Clasificación BIRADS de 2003 (**Tabla 4**). La densidad de la mama varía en función de la edad, de factores genéticos, de factores reproductivos, menopausia, utilización de hormonas, perfil lipídico y exposición a carcinógenos. Un aumento de densidad mamográfica es factor predictivo de riesgo de cáncer de mama, con una OR de 5,23 (IC 95% =1,70- 16,13) ([Ursin, 2003](#); [Ursin et al., 2003](#)).

Tabla 4 – Clasificación BIRADS 2003*

Evaluación Incompleta	
Categoría 0	Se requiere evaluación por imágenes (magnificación, focalización, ultrasonido, etc.)
Evaluación Completa-Categorías finales	
Categoría 1	Negativa, mama normal
Categoría 2	Hallazgo benigno (fibroadenomas, lesiones grasas, linfonodos intramamarios, etc.).
Categoría 3	Hallazgo probablemente benigno. Sugiere intervalo corto de seguimiento.
Categoría 4	Anomalías sospechosas. Debe considerarse biopsia debido a riesgo de cáncer.
Categoría 4A	Lesiones de baja probabilidad de ser malignas, las cuales sin embargo van a biopsia.
Categoría 4B	Lesiones de sospecha intermedia de malignidad. La conducta dependerá de la correlación radiohistológica.
Categoría 4C	Lesiones de sospecha intermedia de malignidad. La conducta dependerá de la correlación radiohistológica.

* American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS). Fourth Edition, 2003

Categoría 5	Altamente sugerente de malignidad.
Categoría 6	Se denominan a los cánceres ya confirmados con biopsia, antes de su tratamiento definido (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia).

1.1.4.5. Radiaciones ionizantes.

Se ha detectado un factor medioambiental primario que se asocia con el cáncer de mama: las radiaciones ionizantes. Los estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres que se han expuesto a radiaciones ionizantes por cualquier mecanismo (guerra nuclear, diagnóstico médico o procesos terapéuticos) tienen un riesgo aumentado para desarrollar un cáncer de mama ([Drooger et al., 2015](#); [Golubicic, Borojevic, & Pavlovic, 2008](#); [Land, 1997](#); [Ng & Travis, 2009](#)).

La glándula mamaria posee una elevada sensibilidad, dosis-dependiente al efecto carcinogénico de la radiación, especialmente a edades tempranas, durante el desarrollo de la glándula mamaria ([Drooger et al., 2015](#); [Golubicic et al., 2008](#)). En cambio, las exposiciones diagnósticas producidas tras la instauración de la menopausia se relacionan con un mínimo riesgo que se contrarresta con el potencial beneficio de una detección precoz de la enfermedad ([Armstrong, Moye, Williams, Berlin, & Reynolds, 2007](#)).

Las fluoroscopias repetidas para el diagnóstico de metástasis y la irradiación de la zona mamaria para el tratamiento, particularmente en el caso de los linfomas de Hodgkin y cáncer de tiroides, han contribuido a un aumento en la frecuencia de presentación del cáncer de mama. La exposición a la radiación después de los 40 años conlleva un riesgo mínimo, mientras que si la radiación se ha producido en la adolescencia el riesgo es mayor para el desarrollo del cáncer de mama. La irradiación durante la infancia por problemas del timo presenta un riesgo dosis-respuesta para la aparición del cáncer de mama en años posteriores ([Armstrong et al., 2007](#); [Golubicic et al., 2008](#); [Ng & Travis, 2009](#)).

1.1.4.6. Estilo de vida.

En 2008 se detectaron en Europa 3,2 millones de casos incidentes de cáncer y 1,7 millones de fallecimientos por este motivo. El 90-95% de los casos se debieron a factores ambientales relacionados con el estilo de vida (tabaco, dieta, alcohol, obesidad, sedentarismo, exposición solar), contaminantes o infecciones, frente a un 5-10% de casos que tuvieron su origen en alteraciones genéticas.

El estudio de cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) fue diseñado específicamente para profundizar en el conocimiento de la relación entre el estilo de vida, la dieta, o factores ambientales y genéticos con el desarrollo de cáncer u otras enfermedades crónicas en Europa. En él han participado 366.521 mujeres y 153.457 hombres de 10 países europeos, reclutados fundamentalmente entre 1992 y 1998 ([Gonzalez & Riboli,](#)

[2010](#)). Los resultados principales del estudio, con respecto al cáncer de mama, indican que existe un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con una alta ingesta de grasas saturadas y con el consumo de alcohol. Por otro lado, en mujeres posmenopáusicas, el IMC se asocia con un aumento del riesgo, mientras que la actividad física está asociada negativamente con el riesgo de cáncer de mama.

I.1.4.6.1. IMC.

Diversos estudios epidemiológicos defienden que un elevado IMC se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Esta asociación se atribuye, en parte, a la influencia de la grasa corporal sobre los niveles de hormonas esteroideas, ya que las aromatasas del tejido adiposo transforman los andrógenos adrenales en estrógenos. Además, en caso de sobrepeso se detectan menores niveles de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, y por tanto, mayor biodisponibilidad de estrógenos circulantes (Cleary et al, 1997; Huang et al, 1997). Según datos del estudio EPIC, esta asociación entre obesidad general y riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas, aparece específicamente en mujeres no tratadas con terapia hormonal sustitutiva (THS) (mujeres con IMC>30 tienen un exceso de riesgo del 31% en relación con aquellas con IMC<25), pues este tratamiento modifica la asociación talla corporal-cáncer de mama. Por otra parte, también se ha visto (en el seno de EPIC) que la circunferencia de la cadera es un fuerte predictor de cáncer de mama tras ajustar por el IMC en premenopáusicas, en las cuales el IMC es el único parámetro asociado significativamente con el RR. Por tanto, el sobrepeso es uno de los factores de riesgo modificables para el cáncer de mama (Lahmann et al, 2004).

Sin embargo, las mujeres con mayor IMC se ha dicho que poseen un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de la menopausia, porque tienden a tener ciclos menstruales irregulares y alta tasa de infertilidad por ciclos anovulatorios, que suponen menor exposición acumulada a estrógenos y progesterona, pero los datos del estudio EPIC no han encontrado esta asociación en su población de estudio (Lahmann et al, 2004).

I.1.4.6.2. Dieta.

Estudios realizados con animales de experimentación sugieren que el tejido mamario es especialmente sensible al efecto de los carcinógenos vehiculizados por la dieta durante determinados periodos, como el comprendido entre la menarquia y el primer embarazo. Además, la alimentación durante las primeras etapas de la vida parece influir sobre el peso corporal y la edad de la menarquia, variables que a su vez tienen relación con el riesgo de cáncer de mama (Mahonei et al, 2008).

El consumo de grasas saturadas se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama (RR=1,13; IC 95%: 1,00-1,27; $p=0,038$; para mujeres del quintil superior de ingesta en relación con las del menor quintil), más acentuado en mujeres postmenopáusicas que nunca han recibido terapia hormonal sustitutiva, tal como reflejan datos obtenidos del estudio EPIC. En cambio no se ha encontrado asociación con el consumo de grasas mono o poliinsaturadas. Su efecto se produciría a través del aumento de los niveles de estrógenos endógenos que ocasiona la

ingesta de grasas, o el empeoramiento que ocasiona en la resistencia a la insulina (Sieri et al, 2008).

En contra de la creencia clásica de que el consumo de fruta y verdura protege frente al desarrollo de cáncer de mama, el estudio EPIC revela que después del seguimiento prospectivo (media 5,4 años) de 285.526 mujeres de edades comprendidas entre 25 y 70 años no se aprecian asociaciones significativas entre la ingesta total y específica de frutas y verduras con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque el periodo de seguimiento era limitado cuando se publicaron estos resultados (Van Gils et al, 2005). En un análisis posterior, basado en mayor número de casos y mayor periodo de seguimiento, se ha observado la ausencia de asociación entre el consumo de antioxidantes, como β -carotenos y vitaminas C y E (pueden neutralizar radicales libres y proteger al DNA del daño oxidativo), con el riesgo de cáncer de mama tanto en pre como en postmenopáusicas. No obstante, se observa un débil efecto protector, estadísticamente significativo, para el consumo de β -carotenos en mujeres postmenopáusicas que ingieren grandes cantidades de alcohol, y para el elevado consumo de β -carotenos y vitamina C en postmenopáusicas que reciben hormonas exógenas (Nagel et al, 2010).

Algunos componentes de la dieta parecen proteger en cierta medida del desarrollo del cáncer de mama, como es el caso de la soja, cuyo efecto se relaciona con su contenido de isoflavonas, que interfieren el efecto promotor de los estrógenos endógenos sobre el cáncer de mama (Trock et al, 2006). También se ha estudiado el papel protector del aceite de oliva frente al cáncer de mama (OR=0,66; IC 95%=0,46- 0,97) (Martin-Moreno et al, 1994), o del ácido fólico en mujeres consumidoras de alcohol (Bertone-Johnson et al, 2005).

I.1.4.6.3. Consumo de carne roja.

En un estudio de seguimiento de 12 años a 90.659 mujeres premenopáusicas; se detectaron 1.021 cánceres invasivos. El rango de edad en el momento del diagnóstico fue de 26 a 54 años. La valoración dietética se llevó a cabo a través de una encuesta de frecuencia de comida semi-cuantitativa con más de 130 artículos. Las mujeres más consumidoras de carne roja eran las que más fumaban, tenían tres o más hijos, tenían un índice de masa corporal elevado y una historia de enfermedad benigna de la mama. El consumo elevado de carne roja se asoció débilmente con un riesgo elevado de cáncer de mama. Sin embargo, cuando se estratifican los casos según los receptores de estrógenos y de progesterona, el consumo de carne roja se asoció fuertemente con el cáncer de mama, en las mujeres con la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona y no cuando los receptores de estrógenos no se presentaban.

I.1.4.6.4. Alcohol.

Algunos estudios encuentran una asociación entre la ingesta alcohólica y el cáncer de mama pero se piensa que pudiera tratarse de un factor de confusión y que la asociación verdadera residiera en la alimentación y en otros factores dietéticos ([Cho et al., 2006](#)).

También se ha especulado con la existencia de una asociación dosis respuesta con la presencia/ausencia de los receptores hormonales y con la postmenopausia. La ingesta de alcohol se ha asociado con el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas; sin embargo, la asociación con los receptores de estrógeno y de progesterona no queda lo suficientemente claro.

Se ha analizado a una cohorte de 51.847 mujeres posmenopáusicas, que se ha seguido durante 8.3 años y se ha encontrado asociación, en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, entre las mujeres con receptores de estrógenos e ingesta alcohólica, especialmente entre las que reciben terapia hormonal sustitutiva ([Suzuki et al., 2005](#)).

La asociación entre el consumo de alcohol y un incremento del riesgo de cáncer de mama se ha establecido, pero no queda claro, si esta relación difiere de acuerdo con los receptores de estrógeno y receptores de progesterona y los subtipos de tumor.

Los resultados de un meta-análisis en el que se comparan las mujeres con consumo elevado de alcohol con las de bajo consumo, encontraron riesgos más elevados entre las categorías que consumían más alcohol y además presentaban receptores estrogénicos positivos y progesterona negativos o ambos receptores positivos, no sucediendo lo mismo entre las mujeres que carecían de ambos receptores ([Suzuki, Orsini, Mignone, Saji, & Wolk, 2008](#)).

También se ha evaluado la asociación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de cáncer de mama a partir del Women's Health Study (Estados Unidos, 1992-2004). El seguimiento ha sido de 10 años, apareciendo 1,484 casos de cáncer (1,190 invasivo y 294 in situ) de un total de 38,454 mujeres, que en tiempo cero no padecían ni cáncer de mama ni enfermedades cardiovasculares. Se les hizo una encuesta alimentaria entre la que figuraba el consumo de alcohol en los últimos 12 meses.

Los resultados de este estudio asocian el consumo elevado de alcohol con un incremento modesto en el riesgo; el análisis multivariante mostró un riesgo relativo para las mujeres que consumían 30 o más g/d de etanol vs las que no consumían alcohol, de 1.32 (95% intervalo de confianza (IC): 0.96, 1.82) para el cáncer de mama en general y 1.43 (95% IC: 1.02, 2.02) para el cáncer de mama invasivo.

El riesgo se incrementó entre las mujeres que presentaban receptores de estrógenos y progesterona positivos con un riesgo relativo de: 1.11 (95% IC: 1.03, 1.20) al incrementarse 10 g/d de etanol. La asociación también parecía más fuerte entre postmenopáusicas y receptoras de hormonas de sustitución ([Zhang et al., 2007](#)).

I.1.4.6.5. Tabaco.

Los estudios epidemiológicos que han evaluado la asociación del tabaco con el riesgo de cáncer de mama han dado resultados, en ocasiones contradictorios. Según algunos autores el hábito tabáquico se asocia con un incremento de riesgo, que llega a ser significativo en mujeres de más de 30 años de consumo habitual (OR: 1,6; IC 95%: 1,1-2,3) ([Bennicke, Conrad, Sabroe, & Sorensen, 1995](#)). Parece que este efecto aparece en mujeres que comenzaron con el

hábito durante el periodo de desarrollo mamario, en los cinco años siguientes a la menarquia ([Band, Le, Fang, & Deschamps, 2002](#)).

Aunque la evidencia epidemiológica sobre el papel del tabaquismo activo en el riesgo de cáncer de mama ha sido inconsistente, distintos estudios recientes indican una modesta asociación entre el hábito de fumar y el cáncer de mama. Esta asociación se observa sobre todo en las mujeres fumadoras de larga duración, o que empezaron a fumar mucho tiempo antes de su primer embarazo ([Catsburg, Kirsh, Soskolne, Kreiger, & Rohan, 2014](#); [Catsburg, Miller, & Rohan, 2015](#); [Dossus et al., 2014](#); [Ilic, Vlainjac, & Marinkovic, 2014](#); [Nyante et al., 2014](#)). Así en el estudio realizado por Catsburg et al (2015), en el que se actualizaban los resultados sobre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de mama en el Canadian National Breast Screening Study (NBSS), sobre una cohorte de 89.835 mujeres, de edades comprendidas entre los 40 y 59 años, con un seguimiento de una media de 22,1 años, lo que se produjeron 6.549 casos de cáncer de mama. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox para estimar los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) para la asociación de las variables de fumar con el riesgo de cáncer de mama. Encontramos el cáncer de mama que se asocia a la duración (40 años vs 0: HR = 1,57; IC del 95% = 1,29-1,92), la intensidad (40 cigarrillos por día frente a 0: HR = 1,21; IC del 95% = 1,04-1,40), la exposición acumulativa (40 paquetes-año frente a 0: HR = 1,19; IC del 95% = 1.6 a 1.13) y la latencia (40 años desde el inicio frente a 0: HR = 1,19; IC del 95% = 1,10-1,53) del hábito tabáquico. El número de años fumando antes del primer embarazo a término se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama que en comparación con el hábito iniciado después del embarazo (entre las mujeres multíparas, 5 años de embarazo pre vs 0: HR = 1,18; IC del 95% = 1.10 a 1.26). Estos resultados apoyan fuertemente un papel para el consumo de cigarrillos en la etiología del cáncer de mama y hacen hincapié en la importancia del momento de esta exposición.

I.1.4.6.6. Actividad física.

El ejercicio físico se ha asociado con cierto efecto protector frente al desarrollo de cáncer de mama mediante la regulación de los ciclos ovulatorios, del metabolismo de hormonas endógenas (hormonas sexuales, insulina, factores de crecimiento análogos a la insulina), del IMC, de la composición de la grasa corporal, y de la inmunidad natural que esta actividad proporciona ([Friedenreich & Orenstein, 2002](#); [Vainio, Kaaks, & Bianchini, 2002](#)).

Parece existir una relación inversamente proporcional entre el tiempo medio dedicado al ejercicio y el riesgo de cáncer de mama, con una OR de 0,42 (IC 95%: 0,27- 0,64) para mujeres que practican al menos 3,8 horas de ejercicio semanal con respecto a mujeres sedentarias ([Bernstein, Henderson, Hanisch, Sullivan-Halley, & Ross, 1994](#)). No obstante, la revisión de Monnikhof et al (2007) concluye que si bien existe una reducción del riesgo en mujeres postmenopáusicas que practican deporte (rango 20-80%), en mujeres premenopáusicas la evidencia científica es limitada, aunque la reducción del riesgo podría oscilar del 15-20% ([Monnikhof et al., 2007](#)).

Según datos obtenidos en el seno del estudio EPIC, la actividad física ejerce un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama, que disminuye un 29% en premenopáusicas

(IC95% 0,55-0,90; $p=0.003$) y un 19% en postmenopáusicas (IC95% 0,70-0,93; $p=0.001$), en ambos casos para mujeres incluidas en el primer cuartil de actividad respecto a las del último cuartil ([Lahmann et al., 2004](#)).

Este hecho se confirma en pacientes supervivientes de cáncer de mama, habida cuenta de los resultados obtenidos en el meta-análisis de Lahart et al (2015). En este trabajo los autores concluyen que existe una relación inversa entre la actividad física y la mortalidad por cáncer de mama, tanto la muerte relacionada con el cáncer de mama, como indirectamente. El meta-análisis actual apoya la idea de que la actividad física apropiada puede ser una intervención importante para reducir los eventos de muerte y de cáncer de mama entre las supervivientes de cáncer de mama ([Lahart, Metsios, Nevill, & Carmichael, 2015](#)).

I.1.4.7. Factores hormonales.

Se ha comprobado que la gestación temprana y la ooforectomía precoz bajan la incidencia del cáncer de mama ([Russo et al., 2005](#); [Singh, 2012](#)). Por el contrario la menopausia tardía se asocia con un incremento en la incidencia del cáncer de mama ([Britt, 2012](#); [von Schoultz, 2011](#)). Muchos de los factores de riesgo hormonales, como una vida reproductiva larga, la multiparidad y una edad avanzada en el momento del nacimiento del primer niño se implican en la exposición a los estrógenos, a lo que hay que añadir los picos hormonales durante los ciclos menstruales ([Brinton et al., 2015](#); [Folkerd & Dowsett, 2013](#)).

Los tumores ováricos funcionales también se asocian con el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas ([Anothaisintawee et al., 2013](#)). Otros factores pueden influir como la contracepción hormonal oral y la terapia hormonal de sustitución ([Bjelic-Radusic & Petru, 2010](#); "[Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer,](#)" 1996; [Printz, 2014](#); [Stevenson, Hodis, Pickar, & Lobo, 2011](#)).

I.1.4.7.1. Anticoncepción hormonal.

Desde 2005, la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (IARC), clasifica a los estrógenos sintéticos, utilizados en la formulación de anticonceptivos, como carcinógenos humanos ([Marzo Castillejo, 2007](#)). Actualmente, las compañías farmacéuticas tienden a que los preparados comerciales contengan la dosis mínima eficaz de estrógenos para conseguir el mismo efecto anticonceptivo sin aparente incremento en el riesgo de cáncer de mama ([Casey, Cerhan, & Pruthi, 2008](#)).

Aunque, en general, los resultados de diferentes estudios son contradictorios, un metaanálisis realizado en 2006 por Kahlenborn y cols ([Kahlenborn, Modugno, Potter, & Severs, 2006](#)), que incluye los datos de 34 estudios, concluyó que el consumo de anticonceptivos orales se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de la menopausia (OR 1,19; IC 95%: 1,09-1,29), sobre todo en mujeres no nulíparas que han seguido este tratamiento antes del primer embarazo a término.

En 2013 Moorman et al realizaron un meta-análisis para evaluar el riesgo de cáncer de ovario y el cáncer de mama asociado con el uso de anticonceptivos orales (OC) en mujeres de alto riesgo alto riesgo debido a mutaciones en los genes BRCA1 / 2 o por un fuerte historial familiar ([Moorman et al., 2013](#)). Los resultados indicaron que para mujeres portadoras de mutaciones combinadas BRCA1 / 2 portadores de mutaciones combinadas existe una asociación inversa entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer de ovario (OR= 0,58; IC 95%, 0,46-0,73) y la asociación directa no estadísticamente significativa con el cáncer de mama (OR= 1,21, IC 95%, 0,93-1,58). Los resultados fueron similares al examinar a pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2 por separado. Con respecto a las pacientes con fuertes antecedentes familiares de cáncer de mama no se encontró una asociación relevante con el consumo de OC.

Los autores concluyeron que los resultados obtenidos en pacientes portadoras mutaciones en los genes BRCA1 y BRAC2 son similares a los reportados para la población en general ([Moorman et al., 2013](#)).

I.1.4.7.1. Terapia hormonal de reemplazo (THR).

La relación entre la terapia hormonal sustitutiva y el desarrollo de cáncer de mama ha sido muy controvertida, pero actualmente se acepta que esta terapia conlleva un incremento significativo del riesgo relativo de cáncer de mama, que parece aumentar con el uso combinado de estrógenos y gestágenos, de forma directamente proporcional a la duración del tratamiento ([Beral, 2003](#)). Así, si se prolonga por encima de los cinco años, se ha detectado un RR de 1,46 ([Colditz et al., 1995](#)), y para tratamientos superiores a diez años un incremento del riesgo superior al doble (OR 2,6; IC 95 %: 1,3- 5,1) ([Beral, Reeves, Bull, & Green, 2011](#); [Tavani, Braga, La Vecchia, Negri, & Franceschi, 1997](#)).

Por otra parte, se ha observado que los tumores diagnosticados en pacientes sometidas a THS poseen mejores factores pronóstico, son de menor tamaño y se asocian con una menor afectación ganglionar ([Becker & Kaaks, 2009](#)), lo que podría explicarse en parte debido a la detección más precoz por el seguimiento más estrecho de estas mujeres, pero también a una menor agresividad biológica.

I.1.4.8. Raza, área geográfica y nivel socioeconómico.

La incidencia ajustada por edad para cáncer de mama varía en función del país y de la etnia, cuya influencia parece estar relacionada con el estilo de vida y los factores ambientales propios de cada una. En este sentido, se han observado cambios en la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres que emigran desde zonas de baja prevalencia a países de alta prevalencia, como por ejemplo las mujeres japonesas, que originalmente tienen un bajo riesgo, y sin embargo, sus hijas nacidas en EEUU aproximan su riesgo al de las mujeres blancas nativas, quizá por la adopción de características propias de su estilo de vida ([Boyle, Leon, Maisonneuve, & Autier, 2003](#)).

Las diferentes tasas de incidencia y mortalidad entre grupos raciales y étnicos son importantes. En EEUU los grupos de mayor incidencia y mortalidad por cáncer de mama son la

población blanca (primera en incidencia) y afroamericana (primera en mortalidad), frente a población de origen asiático, indios americanos o hispanos. Estas diferencias se creen debidas a una combinación de factores: diferencias en el acceso a programas de screening de calidad (históricamente se ha detectado una prevalencia mayor en el uso de mamografías entre la población blanca), además de aspectos subyacentes que afectan a la ocurrencia de la enfermedad, como edad más tardía en el momento del primer embarazo a término y un mayor uso de terapia hormonal sustitutiva en población blanca. Además también existen diferencias raciales en cuanto al acceso a los cuidados de salud de calidad (tratamientos), o en las comorbilidades, que pueden afectar a la supervivencia: los afroamericanos tienden a ser diagnosticados en estadios más avanzados que la población blanca, cuando el tratamiento tiene menos posibilidades de éxito ([Siegel, Naishadham, & Jemal, 2012](#)).

El nivel educativo se utiliza como un marcador del nivel socioeconómico. En EEUU, en 2007, las tasas de mortalidad por cáncer fueron 2,6 veces superiores en los estratos sociales de menor nivel educacional respecto a los superiores. Si en EEUU no existieran diferencias raciales ni socioeconómicas, y toda la población tuviera las mismas tasas de mortalidad por cáncer que la población blanca no hispana, se estima que en 2007 se habrían evitado el 37% de las muertes prematuras por cáncer en adultos de 25-64 años ([Siegel, Ward, Brawley, & Jemal, 2011](#)).

I.1.4.9. Xenoestrógenos.

Existe la evidencia de que productos exógenos al organismo, denominados xenohormonas o disruptores endocrinos, actúan mimetizando o antagonizando la acción de ciertas hormonas, interfiriendo con su homeostasis ([Olea, Olea-Serrano, Lardelli-Claret, Rivas, & Barba-Navarro, 1999](#); [Olea, Pazos, & Exposito, 1998](#)).

En el caso de los xenoestrógenos se trata de compuestos que alteran la producción y metabolismo de los estrógenos endógenos, pudiendo así participar en el desarrollo de tumores mamarios ([Davis et al., 1993](#)). Entre ellos se encuentran sustancias, como organoclorados, ftalatos, bifenilos policlorados (PCBs) y policromados (PBBs y PBDEs), derivados de los plásticos como el bisfenol A, detergentes como el nonilfenol, alquilfenoles y metales pesados. El carácter lipofílico de alguno de ellos favorece la bioacumulación en fluidos o tejidos humanos ([Longnecker, Rogan, & Lucier, 1997](#)).

Se ha estudiado profundamente la relación existente entre el riesgo de cáncer de mama y la exposición a xenoestrogenos ([Fernandez & Russo, 2010](#)) como bifenilos policlorados y metabolitos del DDT en la grasa mamaria ([Aschengrau, Coogan, Quinn, & Cashins, 1998](#); [Calle, Frumkin, Henley, Savitz, & Thun, 2002](#); [Falck, Ricci, Wolff, Godbold, & Deckers, 1992](#)), o la asociación con niveles sanguíneos de DDE (principal metabolito del DDT) para niveles plasmáticos de DDE situados en el percentil 90 el riesgo era 4 veces superior que para el percentil 10 (Wolff et al, 1993). Estos hallazgos indican que la exposición ambiental a compuestos con actividad estrogénica puede ser un factor etiológico añadido en cáncer de mama, aunque se requiere un mejor conocimiento para poder establecer medidas preventivas, sin obviar las posibles interacciones aditivas, sinérgicas o antagonistas que se producen entre estas sustancias ([Snedeker, 2001](#); [Wolff, Toniolo, Lee, Rivera, & Dubin, 1993](#)).

I.1.5. Cáncer de Mama.

I.1.5.1. Crecimiento tumoral.

La historia natural de los tumores malignos puede dividirse con fines académicos en cuatro fases: transformación, crecimiento, invasión local y metástasis a distancia. La transformación engloba los mecanismos genéticos por los que una célula benigna pasa a ser maligna; es objeto de revisión de temas de patología general y no entraremos en ello.

El crecimiento de una masa tumoral por los descendientes clonales de células transformadas es un procedimiento complejo influido por una serie de factores (básicamente 3: cinética del crecimiento de las células tumorales, angiogénesis tumoral y progresión/heterogeneidad tumoral); algunos como el tiempo de duplicación de las células tumorales son intrínsecos de las mismas, mientras que otros como la angiogénesis representan respuestas del portador suscitadas por las células tumorales o por sus productos de secreción.

I.1.5.1.1. Cinética del crecimiento de las células tumorales.

Con una aproximación simplista podría pensarse que desde una sola célula tumoral (10 micras de diámetro) a la mínima masa clínicamente detectable (1 gramo: 10⁹ células) se llega con 30 ciclos de replicación, y que con 10 ciclos más se llega a un tumor de 1 kilogramo de peso y 10¹² células, que es la máxima masa aproximadamente compatible con la vida. Esta aproximación presupone que no existe pérdida celular en el compartimento replicativo del tumor, y dicha asunción no se corresponde con la realidad ([Jorgensen & Hakem, 2013](#)).

El ciclo celular de los tumores tiene las mismas cinco fases (G₀, G₁, S, G₂ y M) que el de las células normales (Figura 11). Medidas respecto al tiempo de duplicación indican que el tiempo del ciclo celular para células tumorales es igual o más largo que el de las células normales correspondientes. La proporción de células del tumor que se encuentran en replicación en un momento dado se denomina "fracción de crecimiento". Se sabe que en fases tempranas y microscópicas del tumor, la inmensa mayoría de las células están en replicación activa. A medida que el tumor crece, un número cada vez mayor de células abandona el compartimento replicativo debido a que se desprenden, carecen de nutrientes o a que permanecen quiescentes en fase G₀. De hecho, la mayor parte de las células en el interior de los cánceres permanecen en la fase G₀ o G₁.

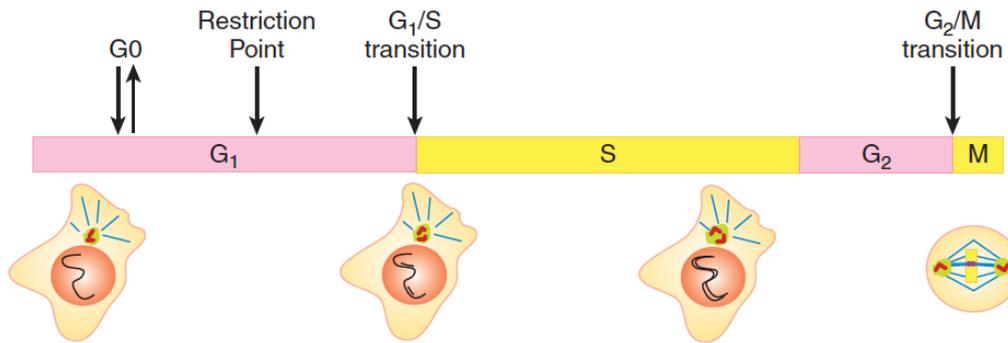


Figura 11. The key events of the cell cycle. In cells, the nucleus (orange) contains chromosomes (black). The centrosomes (green) are centred around centrioles (red). Most microtubules (blue) project from the centrosome. Chromosome and centrosome duplication begin at the start of S-phase. During mitosis, chromosomes (yellow) condense and the 2 sister chromatids become apparent, remaining joined at the centromeres, which is also the location of the kinetochores (purple) that bind the sister chromatids to bundles of microtubules from opposing poles. Cell structures are not drawn to scale ([Jorgensen & Hakem, 2013](#)).

En el momento en el que el tumor es clínicamente detectable, la mayoría de las células no forman parte del compartimiento replicativo; en los tumores de crecimiento más rápido, la fracción de crecimiento es aproximadamente del 20%. De este modo, el crecimiento progresivo es determinado por el predominio de producción celular sobre la pérdida. La tasa de crecimiento tumoral depende de la fracción de crecimiento y del grado de desequilibrio entre la producción y la pérdida celular. Algunas leucemias y algunos tumores sólidos como el carcinoma microcítico de pulmón tienen una tasa de crecimiento relativamente elevada y por ello su curso clínico es rápido. Sin embargo, los tumores más frecuentes como el cáncer de mama, colon o pulmón no microcítico tienen bajas fracciones de crecimiento y en ellos la producción celular excede a la pérdida solo en un 10%, por lo que su crecimiento es más lento ([Jorgensen & Hakem, 2013](#)).

Lo más importante es que la fracción de crecimiento de las células tumorales ejerce un efecto profundo sobre su sensibilidad a la quimioterapia anticancerosa. Debido a que la mayoría de los agentes antitumorales actúan sobre las células que están sintetizando activamente DNA, no es difícil imaginar que un tumor que contiene sólo una fracción replicativa del 5% crecerá lentamente, pero será relativamente refractario al tratamiento con fármacos que matan a la célula cuando se halla en división. Paradójicamente, tumores mucho más agresivos (como las leucemias y algunos linfomas), son más sencillos de curar por su alta fracción replicativa. Asimismo, cuanto más pequeño sea el tumor, más rápido es su crecimiento, por lo que en estadios en los que no hay evidencia clínica de enfermedad (durante la adyuvancia), es posible que con las dosis convencionales de quimioterápicos si bien consigamos una importante tasa de reducción celular entre ciclo y ciclo, también en ese intervalo de tiempo se restablezca la masa tumoral inicial, con lo que podría obtenerse un beneficio del aumento de la dosis total de fármacos para evitar este segundo efecto. Esta es la base del tratamiento quimioterápico a altas dosis para el cáncer de mama de alto riesgo ([Norton, 1988](#); [Surbone & Norton, 1994](#)).

1.1.5.1.2. Factores que inducen la carcinogénesis.

Existen múltiples factores de riesgo que inducen la progresión del tejido normal hacia cáncer de mama (ver apartado 1.4). Por lo general, esta progresión no se debe a una única noxa. Es más bien la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos lo que hace que una célula adquiera características cancerosas ([Gordon, Barbie, A.D., & Pellman, 2015](#); [Jones & Michels, 2015](#); [Riker, 2015](#)). Los cambios genéticos son cambios en el DNA ([Gordon et al., 2015](#); [Riker, 2015](#)). Estos podrán ser en la secuencia de pares de bases que cambian la expresión de determinados genes o bien por la selección de un gen en su totalidad. Las alteraciones epigenéticas hacen referencia a cambios en la expresividad de genes estructuralmente normales. La mayor o menor metilación de los genes hacen que estos se expresen más o menos. Así la metilación de un gen con función supresora comportará que este no se exprese y así que no efectúe su acción supresora, resultando en una mayor activación del ciclo celular. Así mismo un déficit en la metilación de un gen activador resultará también en una mayor activación del ciclo celular, por mayor expresión de este gen ([Gordon et al., 2015](#); [Riker, 2015](#)). La epigenética explica cómo sin alterar el código genético se pueden expresar funciones cancerosas.

Por regla general una única alteración genética no es suficiente para la aparición de un cáncer. Esto es así entre otros motivos por la duplicidad de los cromosomas. Así por ejemplo alguien que presente una mutación somática en un alelo del gen BRCA-1 no presentará un cáncer en tanto y en cuanto el alelo sano tenga capacidad de compensar el alelo mutado. Sin embargo si se daña el alelo de BRCA sano (delecciones, mutaciones espontáneas) o si este sufre una excesiva metilación (alteración epigenética) será cuando actúe el alelo dañado y surja el cáncer. Esta explicación es simplista puesto que *in vivo* actúan multitud de factores reguladores redundantes que evitan que una única alteración pueda desencadenar un cáncer. En general los factores que inducen la carcinogénesis son aquellos que alteran el material genético o la expresión de este ([Gordon et al., 2015](#); [Jones & Michels, 2015](#); [Riker, 2015](#)) .

1.1.6.1.3. Angiogénesis tumoral.

De máxima importancia como modificador del crecimiento tumoral es el aporte sanguíneo. Folkman et al (1995) ([Folkman, 1995](#)) demostraron que las células tumorales pueden crecer en cultivo en ausencia de vascularización tan solo hasta formar nódulos de 1 o 2 milímetros de diámetro. Sin embargo, si dichos nódulos se implantan después en tejido, se reanuda el crecimiento. Existen observaciones paralelas *in vivo* que apoyan el hecho de que el tumor es esencialmente dependiente de la vascularización: la necrosis es un hecho frecuente en los tumores humanos; los exámenes histológicos demuestran que las regiones necróticas son paralelas a los vasos sanguíneos y que suelen estar separadas de ellos por una zona de 1-2 milímetros de células viables. Además, sin la presencia de vasos intratumorales, el fenómeno de la metástasis es imposible. Son interesantes al respecto los estudios de Macchiarini et al (1992) ([Macchiarini, Fontanini, Hardin, Squartini, & Angeletti, 1992](#)) y Horak et al (1992) ([Horak et al., 1992](#)), que correlacionan la probabilidad de metástasis con la intensidad de la vascularización de los tumores primarios, de pulmón y mama respectivamente.

1.1.5.1.4. Progresión y heterogeneidad tumoral.

Con el transcurso del tiempo muchos tumores se vuelven más agresivos y adquieren un potencial maligno mayor. Este fenómeno se conoce como progresión tumoral. Dicha progresión tiene lugar de forma escalonada. Está relacionada con la aparición secuencial de subpoblaciones de células que difieren en varios atributos fenotípicos, como capacidad de invasión, tasa de crecimiento, capacidad de metastatizar, respuesta a hormonas y sensibilidad a fármacos antineoplásicos. Por tanto a pesar del hecho de que la mayoría de los tumores son de origen monoclonal, para el momento en que son clínicamente evidentes, las células que los componen son extremadamente heterogéneas. La causa última de dicha progresión son las mutaciones acumuladas de forma independiente en las diferentes células con la replicación progresiva, generando así subclones de diferentes características.

Las células transformadas son genéticamente inestables y tienen alterados sus mecanismos de reparación; así, de los errores acumulados en las sucesivas replications, aparecerán células con diferentes mutaciones que generarán unos u otros fenotipos; la supervivencia de los mismos está determinada por dichos fenotipos: por ejemplo, si se genera un subclón muy antigénico, será destruido por las defensas del huésped; por otra parte, un subclón que no precisase de factores de crecimiento para multiplicarse, es más probable que se perpetúe ([Marino et al., 2013](#); [Redig & McAllister, 2013](#)).

1.1.5.1.5. Mecanismos de invasión y metástasis.

La invasión y metástasis son la causa principal de morbi-mortalidad relacionada con el cáncer. Para que las células tumorales se escindan de la masa primaria, penetren en los vasos sanguíneos y linfáticos y crezcan secundariamente en un lugar distante deben de seguir una serie de pasos. Cada uno de dichos pasos está sometido a múltiples influencias, y por ello en cualquiera de los puntos la célula tumoral puede morir. Estudios en ratones revelan que si bien diariamente se desprenden millones de células, solo se producen unas pocas metástasis. No todas las células que se encuentren en un momento dado circulando por el torrente sanguíneo o linfático tienen potencial metastático y por ende relevancia clínica. La base de la ineficiencia del proceso es la propia heterogeneidad del tumor; solo unos pocos subclones de células poseen la capacidad adecuada para completar todos los pasos necesarios ([Hart & Saini, 1992](#)).

La secuencia puede dividirse en dos pasos: invasión de la matriz extracelular y diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales. Los tejidos normales están organizados en una serie de compartimentos separados entre sí por dos tipos de matriz extracelular: membranas basales y tejido conectivo intersticial. Aunque estén organizados de manera diferente, cada uno de los componentes de la matriz extracelular está compuesto por colágenos, glucoproteínas y proteoglicanos. Una célula maligna debe primero romper la membrana basal, atravesar el tejido conectivo intersticial, posteriormente romper la membrana basal vascular y pasar a la circulación; dicho ciclo ha de repetirse cuando el émbolo de células tumorales se extravasa en un lugar distante.

La invasión de la matriz extracelular requiere que las células se desprendan entre sí; seguidamente han de unirse a los componentes de la matriz y degradarlos, y, finalmente, es necesario un proceso de migración.

Las células normales están adheridas entre sí y a sus alrededores mediante diversas moléculas de adhesión; de especial importancia son las cadherinas, una familia de glucoproteínas transmembrana ([Halbleib & Nelson, 2006](#)). Las cadherinas epiteliales median la adherencia homotípica en un tejido epitelial, motivando así la constitución homogénea de un tejido; sin embargo, se sabe que en diversos tumores epiteliales como los adenocarcinomas de colon o mama, existe una regulación a la baja de la expresión de dichas cadherinas. Esto facilita el desprendimiento de las células ([Fulga et al., 2015](#)).

Posteriormente las células tumorales han de adherirse a los componentes de la matriz. Existen estudios que corroboran que la fijación de las células tumorales a la laminina y fibronectina de la matriz es importante para la invasión y metástasis. Las células epiteliales normales expresan receptores de alta afinidad para la laminina de la membrana basal, polarizados en una sola superficie celular. Sin embargo, las células tumorales tienen dichos receptores distribuidos por todo el perímetro de la célula. Además parece existir una correlación positiva entre la capacidad de invasión y la densidad de dichos receptores en los cánceres de mama. Asimismo, las células malignas expresan otro tipo de receptores, las integrinas, con capacidad para unirse a otras moléculas de la matriz, como la fibronectina, el colágeno o la vitronectina ([Wang, Eddy, & Condeelis, 2007](#)).

Las células tumorales generan proteasas que degradan activamente los componentes de la matriz, practicando de esa manera los “canales” necesarios para la migración. Existen tres tipos fundamentales de proteasas: serin-proteasas, cisteín-proteasas y metalo-proteinasas. Diversos trabajos apoyan el papel de la colagenasa IV (metaloproteinasas) en la invasión y metástasis, basado en la observación de que muchos carcinomas poseen altas concentraciones de colagenasa IV, en cuantías mucho más altas que las lesiones adyacentes no invasoras, y que la inhibición de dicha colagenasa en animales de experimentación conducía a una menor tasa de metastatización ([Cock-Rada & Weitzman, 2013](#); [Fridman et al., 1992](#); [Poulsom et al., 1992](#); [Stracke & Liotta, 1992](#); [van Zijl, Krupitza, & Mikulits, 2011](#)).

La locomoción a través de las zonas degradadas parece que tiene lugar por la secreción de citocinas por parte de la propia célula tumoral. Se ha caracterizado una proteína de 55 kilodaltons que al unirse a receptores específicos de la célula tumoral induce la motilidad. Asimismo, los productos generados por la degradación de la matriz tienen actividad quimiotáctica sobre la célula tumoral ([H. C. Anderson, Mulhall, & Garimella, 2010](#); [Smith & Kang, 2013](#)).

Una vez en la circulación, las células tumorales son especialmente vulnerables a los mecanismos de defensa del huésped (en general son lisadas por las células NK). Dentro de la circulación las células tienden a agregarse en cúmulos, formados por células tumorales y elementos formes de la sangre (la adherencia a plaquetas parece aumentar la probabilidad de supervivencia de los émbolos y la adhesividad a tejidos distantes). La detención y

extravasación de émbolos tumorales en lugares distantes implica la adherencia al endotelio, seguida de la salida a través de la membrana basal. En este proceso están implicadas moléculas de adhesión y enzimas proteolíticas. Es de especial interés la molécula CD44, que media la migración de linfocitos T. Estudios recientes revelan que los tumores expresan variantes de dicha molécula con capacidad para adherirse al endotelio y que dicha expresión capacita a las células tumorales para la diseminación extravascular ([Cock-Rada & Weitzman, 2013](#); [Smith & Kang, 2013](#); [van Zijl et al., 2011](#)).

I.1.5.2. Diseminación

Los tumores mamarios pueden diseminarse localmente por extensión directa, regionalmente por extensión linfática, o a distancia, por vía sanguínea. Por extensión local, si el cáncer no es tratado, se produce infiltración del parénquima mamario, que puede dar lugar a la invasión directa de la piel suprayacente y/o de la fascia pectoral subyacente. La diseminación intraductal puede afectar a un segmento entero de la mama.

También existe la posibilidad de diseminación linfática hacia la cadena ganglionar axilar, cadena mamaria interna y/o ganglios supraclaviculares, o bien diseminación sanguínea con la consiguiente instauración de metástasis a distancia.

I.1.5.2.1. Diseminación linfática.

Estourgie demostró la variabilidad en el patrón de drenaje linfático en función del cuadrante mamario en el que se localice la lesión, de forma que la localización en cuadrantes externos se asocia a un mayor drenaje hacia la axila y la localización en cuadrantes internos aumenta la probabilidad de drenaje hacia la cadena mamaria interna ([Benitez et al., 2006](#); [Estourgie, Nieweg, Olmos, Rutgers, & Kroon, 2004](#)).

En la axila se distinguen tres niveles, denominados niveles de Berg: el nivel I comprende los ganglios linfáticos laterales al borde externo de músculo pectoral menor que se extienden, distalmente, en el interior de la cola de la mama. Los ganglios del nivel II se encuentran por debajo del músculo pectoral menor, mientras que los del nivel III son superomediales a éste músculo ([Riker, 2015](#)) (Figura 12).

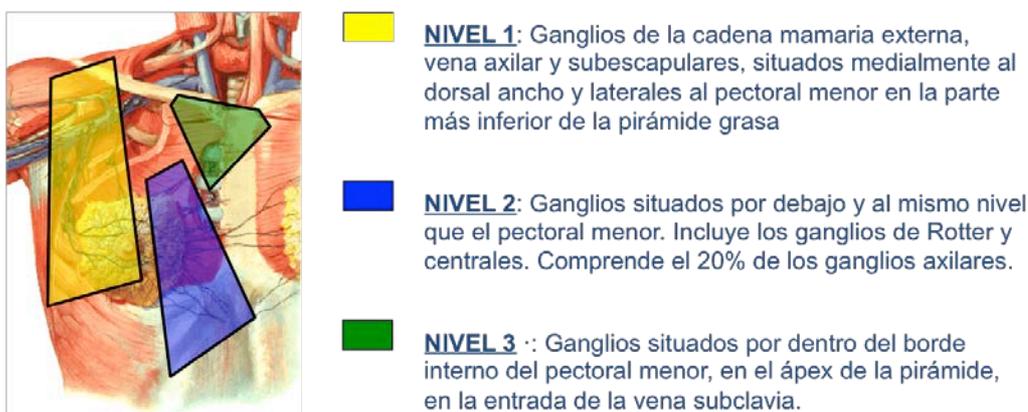


Figura 12. Niveles axilares de BERG.

La diseminación linfática hacia la axila aparece aproximadamente en un 50% de los casos de cáncer de mama palpable, manteniendo una relación directa con el tamaño tumoral, en coincidencia con los resultados obtenidos por el programa “Surveillance, Epidemiology and End Results” (SEER) del National Cancer Institute (NCI) de EE.UU, que examinó los datos de supervivencia a cinco años de 24.740 pacientes diagnosticadas entre 1977 y 1982, con al menos 8 ganglios axilares analizados ([Carter, Allen, & Henson, 1989](#)).

Otros estudios también establecen una relación entre la edad (menor de 40 años), el alto grado histológico y la recurrencia local previa con el riesgo de afectación linfática ([Quetin, Cutuli, & Velten, 2001](#)) o con el efecto protector que ejerce la radioterapia ([Grills et al., 2003](#)).

El drenaje y afectación de los ganglios linfáticos supraclaviculares parece estar asociada con enfermedad ganglionar axilar extensa. Según autores como Veronesi, la invasión de la cadena ganglionar mamaria interna es menos frecuente que la axilar (20% frente al 50%), y suele aparecer en casos en que existe afectación ganglionar axilar previa (35% frente al 8% de casos con indemnidad axilar) ([Veronesi et al., 1985](#)), o en tumores situados en cuadrantes internos que, tal como evidenció Estourgie, drenan a la cadena mamaria interna con mayor frecuencia que los situados en cuadrantes externos ([Estourgie et al., 2004](#)). Además, aunque son poco frecuentes, pueden encontrarse ganglios linfáticos intramamarios, fundamentalmente en la mitad lateral de la mama, y más concretamente en el cuadrante superoexterno ([Fraile et al., 2005](#)).

1.1.5.2.1. Diseminación sanguínea.

La diseminación sanguínea puede dar lugar a metástasis a distancia en diversas localizaciones, fundamentalmente en hueso, pulmón e hígado para el caso del cáncer de mama. El intervalo entre el diagnóstico inicial y el hallazgo de metástasis manifiestas puede superar los 10 años.

1.1.5.3. Clasificación del cáncer de mama.

1.1.5.3.1. Clasificación histológica del cáncer de mama.

El CM se clasifica morfológicamente en función de su patrón de crecimiento y del grado de diferenciación celular, que condicionan el tipo y el grado histológico tumoral. Clásicamente, se han estudiado los tumores en función de sus características "histológicas", distinguiendo diferentes tipos que se resumen en la tabla 5 ([Sinn & Kreipe, 2013](#)). El carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación es el tipo histológico más frecuente de CM y abarca entre 70 y 80% de todos los casos. El segundo tipo histológico en frecuencia es el carcinoma lobulillar infiltrante, que representa entre el 5 – 15% de los casos ([Riker, 2015](#)). La clasificación histológica del CM agrupa tumores con un comportamiento clínico y un pronóstico diferente puesto que la mayor variación pronóstica se encuentra en algunos subtipos histológicos poco frecuentes ([Irigoyen et al., 2011](#)).

El grado histológico tumoral se define según en el grado de diferenciación del tejido tumoral. El sistema de Nottingham es la escala actual internacionalmente aceptada para la clasificación del grado tumoral (Tabla 5). Surgió de la modificación del sistema de Scarff-

Bloom-Richardson y valora tres parámetros morfológicos ([Rakha & Ellis, 2011](#); [Rakha et al., 2010](#)):

- Grado de formación glandular o tubular.
- Pleomorfismo nuclear.
- Cuantificación de mitosis.

En función de estos tres parámetros los tumores se clasifican en tres grupos:

- Grado 1: tumor bien diferenciado.
- Grado 2: tumor moderadamente diferenciado.
- Grado 3: tumor con escasa diferenciación.

Tabla 5 - Clasificación histológica de tumores de mama según la OMS ([Sinn & Kreipe, 2013](#)).

TUMORES EPITELIALES	LESIONES MIOEPITELIALES
Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación	Mioepiteliosis
Carcinoma lobulillar infiltrante	Adenosis adenomioepitelial
Carcinoma tubular	Mioepitelioma maligno
Carcinoma cribiforme infiltrante	TUMORES MESENQUIMALES
Carcinoma medular	Hemangioma
Carcinoma mucinoso	Angiomatosis
Tumores neuroendocrinos	Hemangiopericitoma
Carcinoma papilar infiltrante	Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
Carcinoma micropapilar infiltrante	Miofibroblastoma
Carcinoma apocrino	Fibromatosis
Carcinoma metaplásico	Tumor inflamatorio miofibroblástico
Carcinoma secretor	Lipoma
Carcinoma oncocítico	Tumor de células granulares
Carcinoma adenoide quístico	Neurofibroma
Carcinoma de células acinares	Schwannoma
Carcinoma de células claras	Angiosarcoma
Carcinoma sebáceo	Liposarcoma
Carcinoma inflamatorio	Rabdomiosarcoma
Carcinoma lobulillar in situ	Ostosarcoma
Lesiones proliferativas intraductales:	Leiomioma-Leiomiosarcoma
Hiperplasia ductal usual	TUMORES FIBROEPITELIALES
Atipia epitelial plana	Fibroadenoma
Hiperplasia ductal atípica	Tumor Phyllodes (benigno/borderline/maligno)
Carcinoma ductal in situ	Sarcoma estromal periductal
Carcinoma microinvasivo	Hamartoma
Neoplasias papilares intraductales	TUMORES DEL PEZÓN
Papiloma (central/periférico)	Adenoma
Papiloma atípico	Enfermedad de Paget del pezón
Carcinoma papilar intraductal	LINFOMA MALIGNO
Carcinoma papilar intraquístico	METÁSTASIS
Proliferaciones epiteliales benignas	TUMORES EN EL VARÓN
Adenosis	Ginecomastia
Cicatriz radial	Carcinoma (infiltrante/in situ)
Adenomas	

La clasificación morfológica a pesar de sus ventajas tiene inconvenientes: no diferencia supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre tumores ductales y

lobulillares. Hay pobre reproducibilidad interobservador, especialmente cuando la graduación es hecha por patólogos no especialistas en mama.

La necesidad de distinguir diferentes grupos pronósticos entre pacientes con tumores de características similares o idénticas, el poder predecir la respuesta a distintos agentes terapéuticos en pacientes individuales y por lo tanto poder escoger el tratamiento correcto, en el momento preciso para una enferma individual, han promovido la clasificación molecular del cáncer de mama.

1.1.5.3.2. Clasificación molecular.

La clasificación histológica actual del CM no siempre refleja el pronóstico de la enfermedad y presenta escaso impacto en las decisiones terapéuticas. Tumores histológicamente similares pueden tener pronóstico y respuesta terapéutica diferentes, hecho que puede explicarse por sus diferencias moleculares ([Gomez-Raposo et al., 2012](#); [Loo et al., 2011](#)). Durante los últimos años, los estudios genéticos han revolucionado el concepto de CM permitiendo comprender su comportamiento biológico y pronóstico e individualizar su tratamiento. En el año 2000 Perou et al. identificaron inicialmente cuatro subtipos moleculares o intrínsecos (basal-like, HER2-enriched, luminal and normal breast-like) ([Perou et al., 2000](#)). Estudios posteriores han demostrado la significación pronóstica de esta clasificación molecular ([Guiu et al., 2012](#)).

El análisis de los perfiles de expresión génica se considera actualmente la mejor forma de clasificación del CM, sin embargo en la mayoría de centros su uso se encuentra limitado puesto que son técnicas caras y difíciles de aplicar. Diversos estudios sugieren que con un número limitado de marcadores inmunohistoquímicos (MIHQ), disponibles en la mayoría de servicios de Anatomía Patológica, se pueden catalogar los CM en subtipos equivalentes a los basados en perfiles de expresión génica. En la Reunión de Expertos celebrada en St. Gallen (Suiza) en 2011 (St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011) se aceptó la clasificación MIHQ como una alternativa útil al análisis genético ([Goldhirsch et al., 2011](#)). Esta clasificación IHQ se basa en la expresión de los siguientes parámetros (tabla 6):

- Receptores Hormonales, estrogénicos (RE) o de progesterona (RP).
- Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).
- Índice de proliferación celular Ki67.

Tabla 6 – Clasificación de los subtipos intrínsecos determinados por IHQ – 2011 (Goldhirsch et al., 2011)

Subtipo molecular	Definición clinicopatológica
Luminal A	“Luminal A”
	RE + y/o RPg +
	HER2 -
	Ki-67 bajo (<14%)*
Luminal B	“Luminal B (HER2 -)”
	RE + y/o RPg +
	HER2 -
	Ki-67 elevado
	“Luminal B (HER2 +)”
	ER + y/o RPg+
Erb-B2 sobreexpresado	“HER2 + (no luminal)”
	HER2 sobre expresado o amplificado
	RE and RPg ausentes
	“Basal-like”
“Basal-like”	“Triple negativo (ductal)”
	RE and RPg ausentes
	HER2 -

El último Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen 2013 incluye el nivel de expresión de Ki67 como marcador fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares del cáncer de mama (Goldhirsch et al., 2013) (Tabla 7).

Tabla 7 – Clasificación de los subtipos intrínsecos determinados por IHQ – 2013 (Goldhirsch et al., 2013).

Subtipo molecular	Definición clinicopatológica
Luminal A	“Luminal A”
	• RE+*, RPg \geq 20%,
	• Ki67 < 14%
	• HER2-,
Luminal B	“Luminal B HER2-”
	• RE+, HER2- y al menos uno de los siguientes:
	○ Ki67 \geq 14%,
	○ RPg < 20%
	“Luminal B HER2+”
	• HER2+, RE+
• Cualquier RPg	
• Cualquier Ki67	
ERB-B2 sobreexpresado	“HER2+ (No luminal)”
	• HER2+
	• RE y RP ausentes
	• cualquier Ki67
Basal-like	Triple negativo
	• RE- y RP-
	• HER2-

En este consenso se utiliza el Ki67 como marcador diferencial principal, entre los subtipos moleculares del cáncer de mama, por ejemplo el Luminal A, presenta un Ki67 bajo o menor del 20%, mientras el Luminal B, presenta valores de Ki67 altos >20%. Igualmente se reconoce que hasta ahora siguen existiendo dificultades para la unificación de la medición de Ki67, así como

la definición del punto de corte para clasificar Ki67 de alto o bajo grado. Sin embargo, el consenso de St. Gallen 2013 explica también la importancia de la utilización del Ki67, y que a pesar de este inconveniente, habrá que trabajar para lograr unificación de criterios sobre la lectura y la obtención de Ki67 ([Goldhirsch et al., 2013](#)).

Cabe mencionar que este consenso está enfocado en tumores en etapas tempranas y el manejo de la quimioterapia como neoadyuvancia (QTneo). El comportamiento y el pronóstico de los llamados subtipos intrínsecos son diferentes entre sí ([Goldhirsch et al., 2013](#); [Goldhirsch et al., 2011](#)). En general, los tumores de tipo luminal A y luminal B HER2- son los que menos respuestas clínicas y patológicas desarrollan a la QTneo, mientras que los subtipos no luminales son los que tienen mejores respuestas ([Chen et al., 2010](#); [S. I. Kim et al., 2010](#)). Paradójicamente, la supervivencia es mejor en los subtipos luminales y peor en los no luminales ([S. I. Kim et al., 2010](#)).

Por otro lado, Desde la revolución molecular del CM iniciada por Perou se han desarrollado múltiples estudios para profundizar en el perfil genético del CM. En 2012 se publicó en la revista "Nature" una nueva clasificación molecular que distingue 10 subtipos de CM, denominados "InClust" (integrative clusters), que pueden resumirse en varios grupos en función de su pronóstico ([Curtis et al., 2012](#); [Dawson, Rueda, Aparicio, & Caldas, 2013](#)):

- InClust 2: grupo de mal pronóstico constituido por expresión de RE de genes relacionados con el cáncer de ovario.
- InClust 3 y 4: grupos con mejor pronóstico caracterizados por baja inestabilidad genómica.
- InClust 1, 6, 7, 8 y 9: grupos con pronóstico intermedio constituidos principalmente por tumores que expresan RH.
- InClust 5: grupo representado por los tumores HER2+, que presentan mal pronóstico, aunque se espera que mejorará tras la generalización del uso de terapias dirigidas contra HER2, no disponibles de forma generalizada cuando se inició este estudio.
- InClust 10: grupo conformado mayoritariamente por tumores "basal-like", con mal pronóstico a corto plazo, que mejora tras los 5 años de seguimiento.

I.1.5.3. Carcinoma *in situ*.

Los carcinomas *in situ*, carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), representan un grupo heterogéneo de lesiones proliferativas confinadas a los ductos y lóbulos mamarios.

I.1.5.3.1. Carcinoma Lobulillar *In Situ* (CLIS).

El Carcinoma lobulillar *in situ* es una entidad poco frecuente. Consiste en una proliferación de células con características atípicas en los lobulillos terminales de los acinos mamarios ([Riker, 2015](#)) (Figura 13).

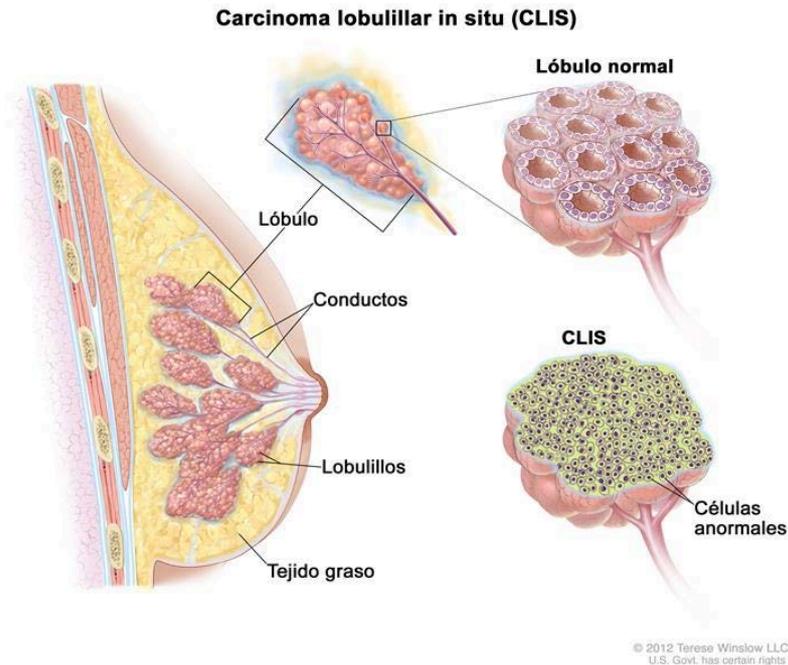


Figura 13. Carcinoma lobulillar in situ (National Cancer Institute - 2012).

Es más frecuente en mujeres de 40-50 años, aunque estudios recientes sugieren un aumento en su incidencia en mujeres mayores. Se ha estimado una incidencia entre el 1-3% de las biopsias de mama benignas. Es una enfermedad multifocal en el 50% de los casos y bilateral ([Simpson, Gale, Fulford, Reis-Filho, & Lakhani, 2003](#)). La neoplasia lobulillar es tanto un indicador de riesgo de desarrollo de cáncer de mama, como una lesión precursora. El riesgo de desarrollar un carcinoma es de 1-2% anual y del 30-40% a lo largo de la vida.

La neoplasia lobulillar no es *en sensu* estricto una lesión preinvasiva. Si fuese así cabría esperar que dejada a su libre evolución la lesión progresara a Carcinoma Lobulillar Infiltrante pero las neoplasias lobulillares aumentan el riesgo de que se presente una lesión infiltrativa (ductal o lobulillar) no sólo en la zona dónde se ha diagnosticado, si no en cualquier cuadrante y en ambas mamas. De hecho las neoplasias lobulillares típicamente afectan de forma dispersa la mama y en muchas ocasiones se presentan de forma bilateral. Por ello se las considera un diagnóstico que comporta un aumento de riesgo de cáncer de mama, no tanto una lesión a extirpar completamente.

1.1.5.3.2. Carcinoma ductal in situ (CDIS).

El CDIS es una proliferación maligna epitelial con rasgos de carcinoma ductal que crece en los ductos mamarios, sin sobrepasar el límite de la membrana basal (Figura 13). Es considerado una lesión precursora que, además confiere un riesgo de desarrollo de cáncer infiltrante subsiguiente ([Silverstein et al., 1995](#)).

El CDIS representa en la actualidad alrededor del 15% -30% de todos los nuevos casos de cáncer de mama ([Siziopikou, 2013](#)). Aproximadamente 1 de cada 1300 mamografías de cribado

conducirá al diagnóstico de CDIS ([Ernster et al., 2002](#)). Los datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) reflejan un incremento del CDIS del 500% entre las mujeres de 50 años o más desde 1983 a 2003, momento en que empieza a declinar, mientras que la incidencia en mujeres menores de 50 años continúa creciendo ([Kerlikowske, 2010](#)).

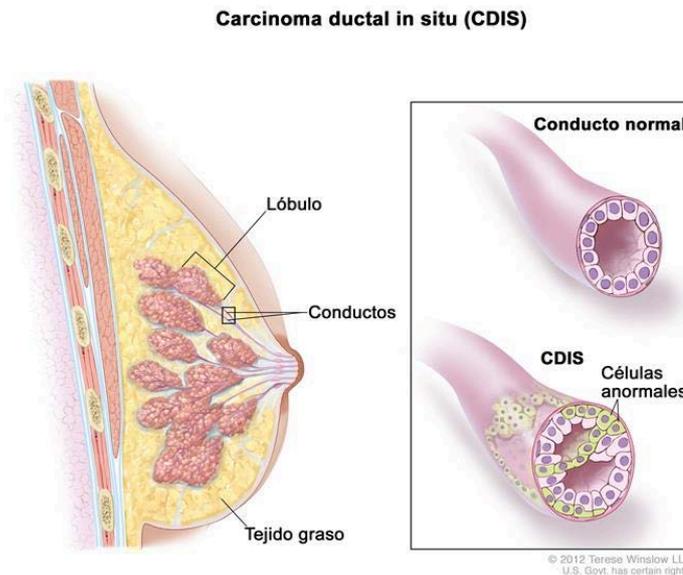


Figura 14. Carcinoma ductal in situ (National Cancer Institute - 2012).

Su presentación más frecuente hoy día es como lesión no palpable, habitualmente en forma de microcalcificaciones agrupadas. En otros casos, el primer signo lo constituye una secreción por el pezón y, en raras ocasiones, un nódulo palpable.

Los factores pronósticos fundamentales son el tamaño del tumor, el estado del margen quirúrgico, el grado nuclear y la presencia de necrosis comedoniana. Teniendo en cuenta estos parámetros se ha elaborado el índice pronóstico de Van Nuys, en el que según la puntuación, es posible establecer el tratamiento más adecuado ([Silverstein et al., 1995](#)). El objetivo del tratamiento para el CDIS, que en la actualidad puede incluir cirugía, radioterapia y terapia hormonal adyuvante, es evitar el desarrollo de cáncer de mama invasivo.

Dependiendo fundamentalmente del grado de atipia nuclear y la presencia de necrosis y, en menor medida de la actividad mitótica y la presencia de microcalcificaciones, el CDIS se clasifica siguiendo el sistema de clasificación de Van Nuys en tres grupos ([Silverstein et al., 1995](#)):

- El CDIS grupo I de bajo grado que incluye los tumores con núcleos de bajo grado o intermedio y ausencia de necrosis.
- El CDIS de grado intermedio son como los de bajo grado pero con necrosis
- El CDIS de alto grado que incluye los tumores con núcleos grandes (células con gran atipia nuclear y elevadas mitosis) con o sin necrosis.

I.1.5.4. Carcinoma infiltrante.

Todos los carcinomas invasivos derivan de la transformación neoplásica del epitelio de la unidad terminal ductal-lobular de la mama. La clasificación de la OMS contempla 18 tipos histológicos de cáncer infiltrante de mama (ver apartado 1.3.3). Aproximadamente el 75% son carcinoma ductales y el 25% son tipos especiales ([Sinn & Kreipe, 2013](#)).

A continuación se comentan las características de los más frecuentes.

I.1.5.4.1. Carcinoma ductal infiltrante (CDI).

Es el carcinoma invasivo de mama más frecuente (40%- 70%). Se presenta formando cordones sólidos o grupos de células ductales que varían en tamaño, contenido citoplasmático y grado de diferenciación ([Riker, 2015](#)). La necrosis es rara, pero puede existir invasión linfática. Se origina en las células epiteliales y mioepiteliales de los conductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactofóricos. En el examen histopatológico se presenta como un tumor de crecimiento sólido o glandular, con diferentes grados de fibrosis. Los que tienen más fibrosis reciben el nombre de esclerosis y tienen peor pronóstico, presentando un patrón de crecimiento en estrella.

Hasta en un 80% de los casos puede encontrarse componente de carcinoma in situ, habitualmente de alto grado. Su forma de presentación macroscópica refleja la variabilidad histológica, desde tumores estrellados, mal delimitados y duros (carcinoma esclerótico) a tumores redondeados, bien delimitados y blandos, con amplia variación cromática ([Riker, 2015](#)).

I.1.5.4.2. Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI).

Es el segundo tumor en frecuencia, representando entre el 5-10% de todas las neoplasias de mama ([Riker, 2015](#)).

Las tasas de incidencia de CLI están aumentando y la terapia hormonal después de la menopausia puede estar más relacionada con el riesgo de sufrir este tipo de cáncer que con el de tipo ductal.

Algunos CLI tienen un aspecto macroscópico idéntico al CDI. Sin embargo, en muchos casos el tumor a la palpación no es muy evidente, pudiendo tener una consistencia normal o sólo ligeramente firme y el tamaño microscópico puede ser significativamente mayor. Es un tumor con un patrón de crecimiento difuso compuesto por células sueltas o formando hileras y con abundante estroma fibroso, es el patrón clásico más frecuente ([Riker, 2015](#)).

Se ha utilizado la falta de tinción inmunohistoquímica para la E-cadherina para distinguir el CLI del CDI. Esta prueba, aunque se considera razonablemente exacta, no es necesaria en la mayor parte de casos. Existen diferencias biológicas y pronósticas entre los CLI y los CDI:

- Los CLI tienen una mayor frecuencia de bilateralidad y multicentricidad que los CDI ([Orvieto et al., 2008](#)).

- Los CLI se producen en mujeres mayores y son tumores más grandes y mejor diferenciados.
- Como regla general, presentan receptores positivos, entre el 70 y 95% de estos tumores expresan receptores de estrógenos, especialmente el clásico ([Pestalozzi et al., 2008](#)).
- Mientras las series más antiguas conferían un pronóstico similar, los informes más recientes sugieren que los resultados (al menos a corto plazo) pueden ser más favorables para el CLI, aunque existen variantes con peor pronóstico.
- Como grupo, los CLI tienden a hacer metástasis más tarde que los CDI y a lugares inusuales, como el peritoneo, meninges y el tracto gastrointestinal ([Ferlicot et al., 2004](#)).

1.1.5.4.3. Carcinoma tubular.

Era relativamente poco frecuente antes del cribado mamográfico, pero su incidencia a partir de estos programas ha aumentado. Se caracteriza por la presencia de estructuras tubulares o glandulares bien formadas que infiltran el estroma. Tienen un pronóstico favorable y las metástasis son raras ([Li, Uribe, & Daling, 2005](#); [Liu, Yang, Haffty, & Moran, 2009](#); [Thurman et al., 2004](#)).

1.1.5.4.4. Carcinoma mucinoso o coloide.

Representa entre el 1 y el 2% de los carcinomas infiltrantes ([Riker, 2015](#)). Es más frecuente en pacientes de mayor edad. Estas lesiones suelen tener una apariencia gelatinosa en el examen macroscópico y tienden a ser bien circunscritas. Su pronóstico es de los más favorables.

1.1.5.4.5. Carcinoma medular.

Supone entre el 1 y el 10% de los cánceres de mama infiltrantes, aunque existe una considerable variabilidad interobservador en el diagnóstico de este tipo de cáncer de mama en dependencia del sistema de clasificación empleado ([Riker, 2015](#)). Las células tumorales son poco diferenciadas (grado alto), crecen en un patrón sincitial y tienen un intenso infiltrado linfoplasmacítico asociado.

Ocurre con más frecuencia en pacientes más jóvenes que otros tipos de cáncer de mama y son más frecuentes en las mujeres que heredan las mutaciones del gen BRCA-1. El pronóstico de los carcinomas medulares puros parece ser algo más favorable que el de los carcinomas ductales infiltrantes, a pesar de su aspecto histológico agresivo.

1.1.5.4.6. Carcinoma micropapilar.

Está compuesto de pequeños “racimos” de células tumorales recubiertos de espacios similares a vasos dilatados. Representan menos del 2% de los cánceres de mama. Es una forma particularmente agresiva de cáncer que tiene gran propensión a metastatizar en los ganglios linfáticos aunque sea de pequeño tamaño ([Ueng, Mezzetti, & Tavassoli, 2009](#)).

Otros tipos histológicos de carcinoma de mama invasivo menos comunes incluyen el carcinoma tubulolobular, metaplásico y el adenoide quístico, que es una entidad rara cuyo patrón histológico es morfológicamente idéntico al que se encuentra en las glándulas salivales, por ejemplo.

I.1.5.5. Factores predictivos y pronósticos del cáncer de mama

Se denominan factores pronósticos a aquellas características objetivas capaces de proporcionar información sobre el riesgo de un evento futuro (por ejemplo, la recaída o la muerte) en el momento del diagnóstico o después de alguna forma de terapia. Tales marcadores son generalmente indicadores de crecimiento, de invasión o del potencial metastásico.

Los marcadores pronósticos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución de la misma, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar la estrategia terapéutica informando adecuadamente a las pacientes. Además son necesarios para mejorar el diseño de los ensayos clínicos permitiendo una adecuada estratificación que facilite la posterior comparación de los grupos.

Mientras que los factores predictivos son aquellos capaces de proporcionar información sobre la probabilidad de respuesta a una modalidad terapéutica dada.

Algunos factores como los receptores hormonales y la expresión receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) son tanto pronósticos como predictivos.

Para que un factor pronóstico se considere útil debe cumplir los siguientes criterios:

- Proporcionar un valor pronóstico significativo e independiente, validado en ensayos clínicos.
- Poder ser determinado de forma relativamente sencilla, reproducible y asequible en la mayoría de los pacientes, y disponer de controles de calidad que garanticen su valor.
- Tener fácil interpretación clínica y representar implicaciones terapéuticas.
- La medición del marcador no debe consumir tejido necesario para otras pruebas, particularmente la evaluación histopatológica de rutina.

Los factores pronósticos disponibles más potentes son el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor, el grado histológico, el tipo histológico del tumor, la existencia de invasión linfovascular y la expresión de receptores hormonales.

Otros biomarcadores tumorales establecidos son la sobreexpresión HER2, Ki-67, la mutación del gen p53, la expresión del receptor de grupos diferentes de factor de crecimiento epidérmico, la catepsina D, y la presencia de micrometástasis en la médula ósea.

La evaluación patológica rutinaria sigue siendo el elemento más importante en la determinación del pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, por tanto no debe verse comprometida por la necesidad de reservar partes del tumor para estudios especiales. Este

fenómeno es cada vez más problemático, ya que el tamaño de los cánceres de mama disminuye y el número de nuevos ensayos para los factores pronósticos aumenta.

1.1.5.5.1. Afectación ganglionar.

A pesar de los importantes avances en la caracterización molecular y genética de los tumores malignos de mama, el estado de los ganglios linfáticos axilares sigue siendo un factor pronóstico importante para la supervivencia del cáncer de mama y por otra parte, tiene implicación en la elección del tratamiento.

Ya en 1989, Carter et al ([Carter et al., 1989](#)) a partir de los datos de 24.740 pacientes investigaron la relación entre tamaño tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos, encontrando que son indicadores pronósticos independientes, pero aditivos. Hallaron una relación lineal entre el diámetro del tumor y el porcentaje de casos con ganglios linfáticos positivos y sugieren que la progresión de la enfermedad a sitios distantes no se produce exclusivamente a través de los ganglios linfáticos axilares, sino más bien que el estado de los ganglios linfáticos sirve como un indicador de la capacidad del tumor para difundir.

En 786.846 pacientes a las que se les practicó cribado mamográfico entre 1996 y 2001, Weaver et al ([Weaver et al., 2006](#)) encuentran que el 78% de los tumores tenían ganglios negativos frente al 66% hallado por SEER en ese mismo periodo. Concluyeron que en la población con cribado mamográfico fueron más prevalentes los ganglios linfáticos patológicamente negativos que en la población general SEER.

En 2010, a partir de una base de datos retrospectiva europea de 16.944 pacientes con tumores menores de 5 cm, Blamey et al ([Blamey et al., 2010](#)) publicaron que un 66% tuvieron ganglios negativos.

La metastatización ganglionar axilar constituye el factor pronóstico más importante, tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia a los 5 años en pacientes con ganglios negativos es del 82,8% frente al 73% cuando se hallan de 1 a 3 ganglios positivos, 45% cuando existen 4 a 12 y 28,4% para 13 o más ([Fisher et al., 1983](#)).

En pacientes con ganglios negativos serán otros factores pronóstico los que establezcan la necesidad de este tratamiento.

1.1.5.5.2. Tamaño tumoral.

El tamaño tumoral, tras la afectación ganglionar axilar, es, probablemente, el factor pronóstico más relevante y uno de los más importantes a la hora de delimitar grupos de riesgo en pacientes sin afectación ganglionar.

El estudio macroscópico, especialmente en las fases iniciales del crecimiento tumoral, no siempre demuestra con exactitud el tamaño tumoral; esto puede deberse tanto a características histológicas del propio tumor (carcinoma lobulillar infiltrante), a la existencia de componente intraductal extenso y/o focos tumorales múltiples.

Es preciso hacer una medición exhaustiva de los tumores, macroscópica y microscópicamente, siguiendo una sistemática en el estudio macroscópico de las piezas quirúrgicas y en el muestreo histológico de los tumores ya que esto va a determinar el tratamiento a realizar.

El tumor debe ser medido al menos en dos dimensiones y la mayor es utilizada para la estadificación (T). El tamaño debe verificarse microscópicamente, prevaleciendo, en caso de discrepancia, la medida microscópica del componente invasivo.

El tamaño tumoral se utiliza de forma rutinaria como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante. En general, tumores > 1-2 cm tienen un riesgo de recidiva $\geq 20\%$ por lo que se aconseja tratamiento adyuvante. En tumores <1 cm, deben valorarse otras variables para justificar dicho tratamiento ([Riker, 2015](#)).

Diferentes estudios han observado que las pacientes con tumores < 1 cm y que no reciben ningún tratamiento adyuvante tras la cirugía, tienen un riesgo de recurrencia a los 20 años del 10-12%, y con lesiones inferiores a 2 cm, del 25% a los 30 años ([Fisher et al., 2001](#); [Rosen, Groshen, & Kinne, 1991](#); [Rosen, Saigo, Braun, Weathers, & Kinne, 1981](#)).

Este riesgo se incrementa al 35% en los tumores con un tamaño entre 2 y 2,9 cm, al 45% para lesiones entre 3 y 3,9 cm y al 50% en tumores con un tamaño entre 4 y 4,9 cm. Con lesiones de mayor tamaño y sin afectación ganglionar, el pronóstico es similar a las anteriores y es posible que esté relacionado con una menor capacidad para desarrollar metástasis a distancia ([Ciatto et al., 1990](#); [Comen, Norton, & Massague, 2011](#)).

1.1.5.5.3. Diferenciación tumoral / grado histológico.

Su importancia como factor pronóstico independiente ha sido publicada en numerosos estudios, mostrando un peor pronóstico en los tumores poco diferenciados, independientemente de la afectación ganglionar y del tamaño tumoral ([Le Doussal et al., 1989](#)).

Las recomendaciones del College of American Pathologist para estandarizar la información sobre el grado histológico señalan que todos los cánceres de mama, excepto el carcinoma medular, deben ser clasificados con un grado histológico y que el sistema utilizado debe ser especificado en el informe, aconsejándose el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richarson) ([Fitzgibbons et al., 2000](#)). En él, se evalúan tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis. Se utiliza un sistema de asignación numérica del 1 al 3, para cada una de estas características, que al final se suman para obtener un valor que oscila entre el 3, para los tumores bien diferenciados, y el 9 para los poco diferenciados.

1.1.5.5.4. Receptores hormonales.

La importancia de los receptores hormonales radica en que el cáncer de mama es un tumor hormonodependiente, sobre todo en la mujer postmenopáusica. Así pues, la determinación de

receptores hormonales de estrógeno y de progesterona es una parte importante de la evaluación patológica del cáncer de mama, necesaria para la planificación del tratamiento ya que cuando son positivos, las pacientes se beneficiarán de la incorporación de terapias endocrinas ([Riker, 2015](#)).

La importancia pronóstica de la expresión de receptores hormonales ha sido objeto de debate durante muchos años. Sin embargo, en conjunto, la evidencia disponible sugiere que los tumores con receptores negativos tienen un peor pronóstico, al menos en los primeros cinco a diez años después del tratamiento. Por otro lado, otros datos indican que, como resultado de las mejoras en la quimioterapia adyuvante (que beneficia principalmente a tumores con receptores hormonales negativos), el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama con receptores negativos actualmente se aproxima al de aquellas con receptores hormonales positivos.

1.1.5.5.5. Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2).

El receptor HER2 pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que son críticos en la activación de vías de transducción de señales subcelulares que controlan el crecimiento celular, la diferenciación epitelial y posiblemente la angiogénesis. Previamente fue llamado HER2/neu o ErbB-2.

La amplificación o sobreexpresión del oncogén HER2 está presente en aproximadamente el 18 al 20% de los cánceres de mama infiltrantes. Los altos niveles de expresión de HER2 (3+ por IHQ o un número de copias del gen HER2 amplificado por FISH) representan un factor predictivo importante para identificar a las pacientes que podrían beneficiarse de los tratamientos que se dirigen al HER2, como el trastuzumab ([Hudis, 2007](#)).

El peso de la evidencia sugiere que la sobreexpresión de HER2 es un factor pronóstico negativo. Sin embargo, el valor añadido de esta información en la práctica clínica es cuestionable y el grupo de expertos American Society of Clinical Oncology (ASCO) sobre los marcadores tumorales en el cáncer de mama no recomiendan el uso de HER2 para determinar el pronóstico, en gran parte porque los resultados están muy influenciados por la terapia posterior ([Harris et al., 2007](#)).

1.1.5.5.6. KI67.

Es un anticuerpo monoclonal que reacciona con un antígeno nuclear que sólo se detecta en las células en proliferación y no en las que están en reposo. Su síntesis se inicia en la fase G1 del ciclo celular y adquiere su máxima expresión al final de la fase S. Su desarrollo se debe a Gerdes et al.

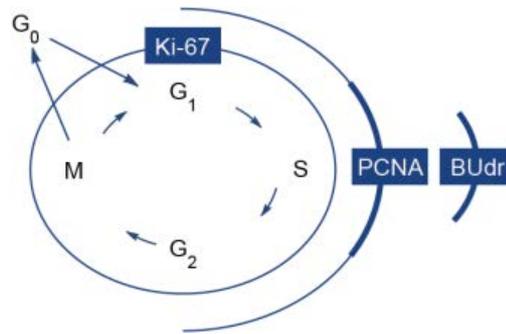


Figura 15. Representación esquemática del ciclo celular. El anticuerpo Ki67 se expresa en en todas las fases del ciclo excepto en la G0 (reposo).

Se han realizado decenas de estudios para explorar la relación entre el estado del Ki-67 y el pronóstico en el cáncer de mama ([Urruticoechea, Smith, & Dowsett, 2005](#)). Un metaanálisis que incluyó 46 estudios con más de 12.000 pacientes llegó a las siguientes conclusiones ([de Azambuja et al., 2007](#)):

- Usando los valores de corte para considerar el Ki-67 positivo de los estudios originales (rango 3,5 a 34%), la positividad se asoció con un riesgo significativamente más alto de recaída, tanto en caso de ganglios positivos (HR 1,59; CI95%.1,35-1,87) como negativos (HR 2,31; CI95%: 1,83-2,92).
- También hubo una relación significativa entre la positividad Ki-67 y una peor supervivencia del cáncer de mama con ganglios positivos (HR para muerte 2.33; CI95%:1,83-2,95) y con ganglios negativos (HR 2,54; CI95%: 1.65-3.91).

Una revisión de la literatura sobre los marcadores de proliferación en el cáncer de mama basados en la inmunohistoquímica (IHQ) hizo hincapié en la falta de estudios prospectivos y la dificultad de interpretación de numerosos estudios debido a la falta de estandarización de los reactivos del ensayo, de los procedimientos y de la puntuación ([Yerushalmi, Woods, Ravdin, Hayes, & Gelmon, 2010](#)).

El grupo internacional de trabajo sobre el Ki-67 elaboró unas directrices para estandarizar el análisis mediante IHQ32. El comité de expertos de la ASCO no lo considera en sus directrices como parte rutinaria de la evaluación del cáncer de mama ([Harris et al., 2007](#)). Sin embargo, el desarrollo de nuevas pruebas genéticas ha hecho hincapié en el papel de los genes de proliferación, como el Ki-67, como marcadores pronósticos y predictivos. También los estudios aleatorizados han revisado el papel de Ki-67 en el cáncer de mama y puede plantearse modificar las directrices para incluirlo en la evaluación patológica de los cánceres de mama precoces ([Yerushalmi et al., 2010](#)).

1.1.5.5.7. Infiltración linfovascular.

La infiltración linfovascular (ILV) por las células tumorales es histológicamente evidente en aproximadamente el 15% de los carcinomas ductales infiltrantes. La ILV se ha considerado indicativo de mal pronóstico en el cáncer de mama habiéndose implicado en el aumento del

fracaso local y la reducción de la supervivencia global ([Hoda, Hoda, Merlin, Shamonki, & Rivera, 2006](#)).

Estudios más recientes son menos claros acerca de si la ILV es un factor pronóstico independiente. En uno de ellos ([Ejlertsen et al., 2009](#)) que incluyó más de 15.000 pacientes, la ILV se asoció significativamente con otros factores pronósticos adversos (el tamaño del tumor, el grado, ganglios positivos, histología ductal, negatividad de RE). En ausencia de estos factores, la ILV no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia. En un análisis retrospectivo ([Viale et al., 2010](#)) de 2.754 pacientes tratados en dos ensayos de terapia adyuvante, la ILV se asoció con peor supervivencia libre de enfermedad, pero su valor pronóstico fue abolido por la terapia endocrina adyuvante.

Sin embargo, en otro estudio ([Rakha et al., 2012](#)), también sobre una serie amplia de pacientes, la ILV estuvo fuertemente asociada con la supervivencia específica por cáncer de mama y la supervivencia libre de metástasis a distancia y abogan porque se considere en los sistemas de estadificación del cáncer de mama.

1.1.5.5.8. Perfil genético.

La caracterización molecular (perfiles) del cáncer de mama ha avanzado significativamente desde el comienzo del nuevo milenio ([Perou et al., 2000](#)), debido al desarrollo de tecnologías sofisticadas, tales como los arrays de expresión génica, que permiten la medición simultánea de miles de genes para crear un retrato molecular del tumor.

Estos microarrays del DNA, que estudian sincrónicamente miles de genes expresados por un mismo tumor, ponen de manifiesto la existencia de al menos tres grandes subtipos de carcinomas infiltrantes, desde el punto de vista del perfil genético, con relevancia pronóstica y terapéutica, como son los subtipos luminal A y B, HER2-positivo y basal ([Bertucci et al., 2003](#)):

- Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos, estos tumores pueden tratarse con Tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- El carcinoma de mama HER2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Este subtipo presenta una resistencia relativa a determinados agentes quimioterápicos, como el esquema clásico CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate y Fluoruracilo) y al tamoxifeno. Sin embargo, su historia natural ha sufrido un cambio con la introducción en el mercado del anticuerpo monoclonal anti-HER-2, denominado trastuzumab.
- El subtipo basal se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación

celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia.

Plataformas genómicas.

Los estudios que utilizan perfiles de expresión génica buscan definir patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien caracterizados. Los datos que generan estos estudios deben ser evaluados con modelos matemáticos y estadísticos, para determinar aquellos grupos de genes que discriminan estableciendo así diferentes plataformas genómicas. Los tres perfiles pronósticos moleculares más utilizados son Recurrence Score ([Paik et al., 2004](#)), derivado del Oncotype DX[®], el perfil de 70 genes de Amsterdam (Mammaprint[®]) ([van 't Veer et al., 2002](#)) y Risk of Recurrence score (derivado del PAM50) (Prosigna[®]).

Mammaprint[®].

La prueba de Mammaprint[®] es una plataforma de expresión genética para la que se requiere tejido tumoral fresco congelado que incluya un mínimo del 30% de células malignas. Usa una plataforma genética de 70 genes para clasificar a las pacientes como alto o bajo riesgo de recidiva a distancia del cáncer de mama en mujeres en estadio temprano de la enfermedad, para establecer si está indicado o no el uso de la quimioterapia como tratamiento adyuvante. En el Congreso Internacional de Expertos de St Gallen celebrado en el año 2013 se llega a la conclusión de que el tratamiento primario del cáncer de mama temprano debe incluir mapas de expresión genómica como indicador para el uso de la terapia adyuvante ([Goldhirsch et al., 2013](#)).

Oncotype DX[®].

Valora mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) la expresión de 21 genes, 16 de ellos relacionados con el cáncer de mama y cinco de referencia, en el ARN obtenido del tejido tumoral y fijado en formalina e incluido en parafina ([Carlson & Roth, 2013](#); [Conlin & Seidman, 2007](#); [Markopoulos, 2013](#)). El nivel de expresión de los genes se analiza y se obtiene un valor que se denomina *recurrence score* (puntuación de recaída), que a su vez define el riesgo de recaída de la enfermedad. El test se desarrolló y validó en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II sin afectación ganglionar y con expresión positiva a receptores de estrógeno que recibieron tamoxifeno (ensayo NSABP B-14), lo que permitió clasificar a las pacientes en tres grupos pronósticos según el *recurrence score* (RS):

- Riesgo bajo (RS <18).
- Riesgo medio (RS=18-30)
- Riesgo alto: (RS>31).

Por lo tanto su uso está destinado a estimar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo en estadios temprano (I-II), así como el beneficio de la quimioterapia adyuvante. Otra indicación de la prueba es estimar el riesgo de recurrencia del carcinoma ductal *in situ* o la probabilidad paciente-específico de respuesta a la radioterapia después de la cirugía del carcinoma ductal *in situ*.

Prosigna[®].

Clasifica el subtipo intrínseco del tumor y la probabilidad de recurrencia a 10 años. Esta prueba genética es apropiada para mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama en Estadio I, II y RCH positivos, y ganglios negativos (N0) o estadios II o IIA, RCH positivos y entre 1-3, 4 o más ganglios positivos. Es útil para determinar aquellas pacientes que se tratarán solo con un tratamiento hormonal, pudiendo evitar la administración de quimioterapia ([Dowsett et al., 2011](#)).

Esta herramienta nos proporciona información acerca de:

- Valor ROR (valor que correlaciona el riesgo de recurrencia a distancia a 10 años, basado en el tamaño, el subtipo molecular y el estado de proliferación del tumor).
- Clasificación del riesgo: Establece la probabilidad de recurrencia a 10 años, clasificándolo en 3 posibles grupos: bajo, intermedio o alto.
- Subtipo intrínseco: Luminal A, Luminal B, HER 2-enriched y Basal-like.

1.1.5.5.9. Edad.

Las pacientes más jóvenes tienen peor pronóstico que las de edad intermedia. En un estudio con más de 800 tumores localizados, la supervivencia libre de enfermedad en pacientes menores de 40 años era peor que en el resto (64% frente a 88%). En los análisis multivariantes se ha confirmado que la edad es un indicador pronóstico desfavorable independiente, con un RR entre 1,8 y 1,6. Estos estudios señalan que en las mujeres de menos de 35 años, los tumores son más agresivos que la media, más indiferenciados, con ganglios afectados y RH negativos y que además tienen un riesgo más elevado de recidiva local cuando se tratan con cirugía conservadora.

1.1.5.5.10. Factores predictivos.

Receptores hormonales.

Los RE y RP constituyen la variable más importante para identificar la sensibilidad al tratamiento endocrino. Es conocido que los tumores sin expresión de receptores, no deben ser tratados con hormonoterapia ([Fedele et al., 2015](#); [Harb, 2015](#); [Visovsky, 2014](#)). En cambio, su presencia es fundamental para considerar tratamiento hormonal en todos los estadios de la enfermedad, desde la adyuvancia a la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Aunque la mayor parte de pacientes con RE positivos responden a la hormonoterapia, existe un porcentaje que no responde o que, tras una respuesta inicial, desarrollan resistencia. Los

mecanismos de génesis de esta resistencia no son del todo conocidos, pero en ellos intervienen diferentes proteínas, que participan en el proceso de transducción de señales.

Estudios preclínicos han mostrado como la expresión de HER2/neu junto con un aumento de concentración del activador del receptor de estrógeno AIB1 o SRC3, produce un incremento de la actividad agonista del tamoxifeno, que desencadenaba una resistencia al mismo ([Fedele et al., 2015](#); [Harb, 2015](#); [Visovsky, 2014](#)).

HER2/NEU.

Se considera también un importante factor predictivo de respuesta. La amplificación del gen HER2/neu se ha asociado con un índice bajo de respuesta a esquemas de quimioterapia tipo CMF ([Osborne et al., 2003](#); [Osborne & Schiff, 2003](#)), o a una mayor sensibilidad al tratamiento con antraciclinas ([Muss et al., 1994](#); [Thor et al., 1998](#)). Por otra parte, la amplificación de este gen se ha asociado con resistencia al tamoxifeno ([De Placido, Carlomagno, De Laurentiis, & Bianco, 1998](#)), aunque no todos los estudios han sido concluyentes en este sentido ([Knoop, Bentzen, Nielsen, Rasmussen, & Rose, 2001](#)). Sin embargo, dicha amplificación se ha identificado como factor predictivo de respuesta al anticuerpo trastuzumab, observándose que los casos con sobreexpresión o amplificación del gen tenían una mayor respuesta al tratamiento en la enfermedad diseminada, al asociarse el anticuerpo a quimioterapia ([Slamon et al., 2001](#)).

Los estudios de distribución aleatoria en el tratamiento complementario con trastuzumab han mostrado que la adición de éste a la quimioterapia o tras ella, conlleva un mayor control de la enfermedad, con una reducción notable del riesgo de recidiva en las pacientes con amplificación del gen.

Márgenes De Resección.

El estado de los márgenes de resección es un potente indicador del riesgo de recidiva local tras cirugía conservadora. La distancia del tumor a los márgenes se mide en milímetros, valorando la distancia al componente infiltrante y al componente in situ del tumor y para la mayoría de los autores, se clasifican en distintas categorías:

- Margen negativo: tumor separado del margen por 1 mm o más de estroma fibroadiposo.
- Margen próximo: la distancia del tumor al margen es inferior a 1 mm.
- Margen positivo focal: menos de tres focos microscópicos de tumor están en contacto con el margen de resección.

No existe una definición “universal” de márgenes libres. En un estudio publicado en el 2005 por Taghian se aborda las diferentes percepciones de los grupos de oncólogos y cirujanos en relación con los márgenes libres de enfermedad tras la cirugía conservadora. A pesar de las diferencias relativas a los márgenes, todos los estudios muestran que los resultados de la cirugía conservadora y radioterapia adyuvante son comparables a la mastectomía en cuanto a

supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Pero en ningún caso se considera aceptable dejar márgenes positivos, independientemente del tratamiento complementario posquirúrgico.

1.1.5.5.11. Determinación del riesgo.

Actualmente se aceptan como factores pronósticos, los ya aceptados desde hace muchos años, como son la afectación ganglionar, el grado histológico, el tamaño del tumor y la expresión de los receptores hormonales y factores nuevos como la invasión linfática y vascular y la sobreexpresión de HER2/neu.

La afectación ganglionar es el factor determinante para definir las diferentes categorías de riesgo, definidas en el consenso de Saint Gallen ([Goldhirsch et al., 2007](#)): bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Sobre la base de estas agrupaciones se establece el pronóstico de la enfermedad y el tratamiento adyuvante. (Tabla 8)

Tabla 8 – Categorías de riesgo (Conferencia de St Gallen) ([Goldhirsch et al., 2007](#))

Clasificación	Criterios
Bajo riesgo	Ganglios negativos y todas las características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • T ≤ 2 cm • Grado 1 • Ausencia de invasión vascular peritumoral extensa • RE + y/o RPg + • Her2/neu - • ≥35 años
Riesgo intermedio	Ganglios negativos y, al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • T > 2 cm • Grado 2-3 • Presencia de invasión vascular peritumoral extensa • RE - y RPg - • HER2/neu + • Edad < 35 años 1 – 3 Ganglios positivos y : <ul style="list-style-type: none"> • HER2/neu - • RE y/o RPg +
Alto riesgo	1 – 3 Ganglios positivos y <ul style="list-style-type: none"> • RE - y RP - o HER2/neu + Ganglios positivos ≥4

I.1.5.6. Estadificación TNM.

La estadificación del cáncer de mama constituye un indicador importante en el manejo clínico de la enfermedad, permite establecer un pronóstico más preciso del curso del tumor y es un factor clave en el planteamiento de nuevos abordajes y en la selección de las opciones terapéuticas disponibles.

El cáncer de mama se clasifica según la estadificación TNM propugnada por The American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC). El tamaño y la detección del tumor determina la T, el estado de los ganglios linfáticos establece la N y la presencia o ausencia de metástasis determina la M.

Se considera una clasificación TNM preoperatoria en función de la clínica y los hallazgos radiológicos y otra clasificación TNM patológica (pTNM) tras la intervención que aporta información más fidedigna.

Tabla 9 – Estadificación TNM. Tumor primario (T)^a (Compton & Byrd, 2010).

Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ.
	- Tis (CDIS): Carcinoma ductal in situ.
	- Tis (CLIS): Carcinoma lobulillar in situ.
	- Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
	- T1 _{mi} : El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
	- T1 _a : El tumor mide >1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
	- T1 _b : El tumor mide >5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
	- T1 _c : El tumor mide >10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide >20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos) ^b .
	- T4 _a : Extensión a la pared torácica
	- T4 _b : Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
	- T4 _c : Ambos, T4a y T4b.
	- T4 _d : Carcinoma inflamatorio
^a La clasificación del tumor primario T es la misma independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.	
^b La invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.	

Tabla 10 – Estadificación TNM. Ganglios linfáticos regionales (N) (Compton & Byrd, 2010).

Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	– Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados. – Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2_a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2_b	Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	– Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular ipsilateral (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II. – Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios ipsilaterale(s) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II. – Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(e)s ipsilaterale(s) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3_a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales.
N3_b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios internos ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilares.
N3_c	N3c Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilaterales supraclaviculares.

Tabla 11 – Estadificación TNM. Metástasis a distancia (M) (Compton & Byrd, 2010)

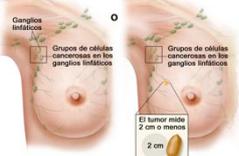
Metástasis a distancia	
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero si detección de depósitos células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

Tabla 12 – Estadificación TNM. Ganglios linfáticos regionales. Patológico (pN) (Compton & Byrd, 2010).

(pN) Patológico ^a	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa o ausencia de esta para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
Nota: las CTA se definen como pequeños grupos de células $\leq 0,2$ mm, de células tumorales simples o una aglomeración de <200 células en una sección transversal simple. Las CTA se pueden ubicar mediante pruebas histológicas de rutina o métodos IHQ. Los ganglios que solo contienen CTA se excluyen del recuento total de ganglios positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de ganglios evaluados.	
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional en los ganglios linfáticos regionales, CTA negativas.
pN0(i+)	Células malignas en uno o varios ganglios linfáticos regionales ≤ 0.2 mm (detectadas mediante H&E o IHQ, incluso CTA).
pN0(mol-)	Histológicamente, no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se detectó metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante pruebas histológicas o IHQ.
pN1	Micrometástasis. O Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios mamarios internos con metástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica ^b .
pN1mi	Micrometástasis ($>0,2$ mm o >200 células, pero ninguna $>2,0$ mm).

(pN) Patológico^a	
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2,0 mm.
pN1b	Metástasis en los ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica ^b .
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectada clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos detectada clínicamente ^d en <i>ausencia</i> de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar). O Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectada clínicamente en <i>presencia</i> de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II. O Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica ^b . O Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm). O Metástasis en los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectada clínicamente en <i>presencia</i> de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de ≥1 ganglio linfático axilar positivo. O Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica ^b .
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
Postratamiento ypN	
- El postratamiento yp "N" se debería evaluar como método clínico (pretratamiento) "N" arriba. El modificador "sn" solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.	
- Se usará la clasificación X (ypNX) si no se lleva a cabo el postratamiento yp SN ni DGA.	
- Las categorías N son las mismas que se usan para la pN.	
DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = retrotranscripción asociada a la reacción en cadena de la polimerasa.	
^a La clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin esta. La clasificación que se fundamenta solo en la biopsia de ganglio linfático centinela, sin una disección de ganglio linfático axilar subsiguiente, se designa como (sn) para "ganglio centinela"; por ejemplo, pN0(sn).	
^b "Sin detección clínica". Se define como no detectable mediante estudios de imaginología (salvo linfocentellografía) o mediante exámenes clínicos.	
^c "Detectada clínicamente" se define como localizable mediante estudios de imaginología (salvo linfocentellografía) o examen clínico, y características con indicios altos de una neoplasia maligna o una presunta macrometástasis patológica con base en una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico	

Tabla 13 –Clasificación por estadios (Compton & Byrd, 2010).

Estadio	T	N	M	Ilustración
0	Tis	N0	M0	
IA	T1	N0	M0	<p>Cáncer de seno (mama) en estadio IA</p>  <p>Cáncer de seno (mama) en estadio IB</p> 
IB	T0	N1mi	M0	
	T1	N1mi	M0	
IIA	T0	N1	M0	<p>Cáncer de seno (mama) en estadio IIA</p>   
	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	
IIB	T2	N1	M0	<p>Cáncer de seno (mama) en estadio IIB</p>   
	T3	N0	M0	
IIIA	T0	N2	M0	<p>Cáncer de seno (mama) en estadio IIIA</p>   
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
IIIB	T4	N0	M0	<p>Cáncer de seno (mama) en estadio IIIB</p>   
	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	

Estadio	T	N	M	Ilustración
IIIC	Cualquier T	N3	M0	<p>Cáncer de seno (mama) en estadio IIIC</p> <p>Hay cáncer en 10 o más ganglios linfáticos en la axila</p> <p>Hay cáncer en los ganglios linfáticos encima o debajo de la clavícula</p> <p>Hay cáncer en los ganglios linfáticos de la axila y cerca del esternón</p> <p>No hay tumor o el tumor es de cualquier tamaño</p>
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	<p>Cáncer de seno (mama) en estadio IV</p> <p>El cáncer de seno (mama) se diseminó a otras partes del cuerpo</p> <p>Cerebro</p> <p>Pulmones</p> <p>Hígado</p> <p>Hueso</p> <p>Cáncer</p> <p>Sangre</p> <p>Ganglios linfáticos</p> <p>Hasta otras partes del cuerpo</p>

I.2. Evaluación de extensión ganglionar en el cáncer de mama.

I.2.1. Introducción y recuerdo histórico: biopsia selectiva del ganglio centinela.

En 1960, Gould et al ([Gould, Winship, Philbin, & Kerr, 1960](#); [Levenback, van der Zee, & Coleman, 2004](#)) definieron por primera vez el ganglio centinela (GC) en tumores de parótida, como un ganglio anatómicamente constante situado en la confluencia de las venas facial anterior y posterior, y cuyo análisis durante la cirugía del cáncer de parótida determinaba si el paciente además de la parotidectomía sería sometido o no a una disección radical del cuello.

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

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

En 1993, Alex y Krag introdujeron la inyección de radiofármacos y la utilización intraoperatoria de una sonda detectora gamma para la identificación del GC en pacientes con melanoma y cáncer de mama ([Alex & Krag, 1993](#); [Alex, Weaver, Fairbank, Rankin, & Krag, 1993](#)).

I.2.2. Evaluación de la axila.

Desde el siglo XIX se admite la existencia de dos redes linfáticas mamarias. El plexo superficial o papilar avalvular, que se enlaza mediante linfáticos verticales con un vasto laberinto de linfáticos subdérmicos valvulares. Ambos confluyen centralmente con el plexo subareolar en comunicación con los linfáticos galactofóricos. Los linfáticos verticales conectan con los plexos subcutáneos profundos ([Riker, 2015](#)).

La areola y el pezón drenan por linfáticos areolares, de la misma manera que la glándula lo hace por plexos perilobulares, hacia el plexo de Sappey. Desde ahí parten colectores internos y externos que contornean el borde libre del pectoral mayor y, después de atravesar la aponeurosis axilar, alcanzan los ganglios axilares desde su base. Algunos colectores pueden drenar en los ganglios apicales, bien directamente o bien por la vía interpectoral de Rotter. Los linfáticos de las porciones interna y central de la mama acompañan a los vasos perforantes de los músculos intercostales y terminan, en la proximidad de la fascia endotorácica, en los ganglios paraesternales o de la cadena mamaria interna ([Levenback et al., 2004](#); [Riker, 2015](#)).

La anatomía clásica sigue estableciendo cinco grupos de ganglios linfáticos axilares: inferior de la vena axilar o humeral, de la mamaria externa, escapular, central, y subclavicular o apical (Tabla 14). Los cirujanos, con fines clasificatorios, han tratado de relacionar los grupos ganglionares con su situación axilar respecto del músculo pectoral menor, estableciendo tres niveles (niveles axilares de Berg): nivel I, para los ganglios laterales e inferiores al pectoral menor; nivel II, para los localizados por detrás del músculo; y nivel III, para los de situación medial y superior (Figura 16) ([Levenback et al., 2004](#); [Riker, 2015](#)).

Tabla 14– Drenaje linfático de la mama ([Riker, 2015](#)).

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

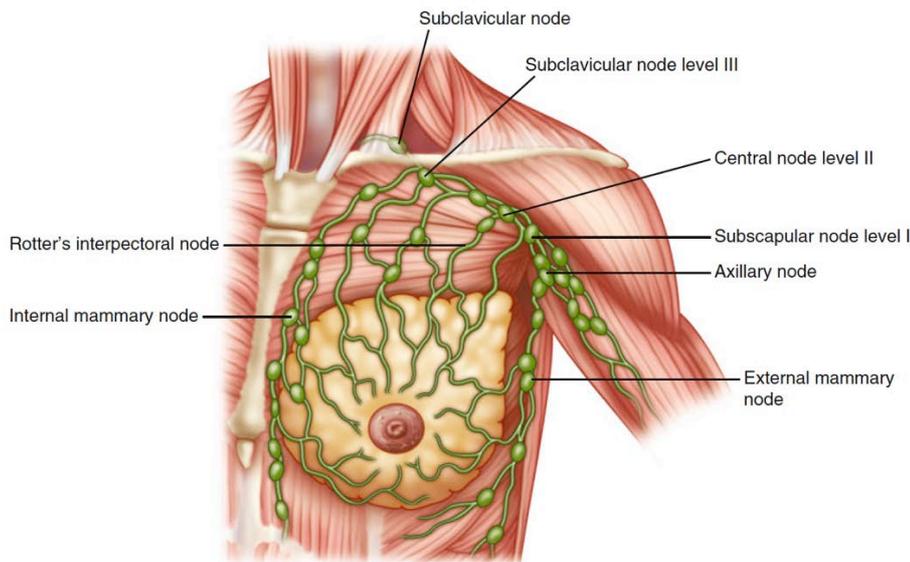


Figura 16. Drenaje linfático de la Mama (Riker, 2015).

La estadificación de la axila es un proceso integral que implica el examen físico, las técnicas de imagen y la cirugía. El examen físico de la axila no es un método sensible ni fiable para conocer el estado de los ganglios linfáticos, ya que los ganglios metastásicos a menudo no son palpables y los ganglios reactivos pueden confundirse con metástasis.

Specht et al (Specht, Fey, Borgen, & Cody, 2005) encontraron que el examen clínico de la axila no era exacto en el 41% de las pacientes estudiadas y estaba sujeto a resultados falsos positivos en el 53% de las pacientes con ganglios medianamente sospechosos y el 23% de las que presentaban ganglios muy sospechosos.

Por tanto, es necesaria la evaluación ecográfica axilar y el examen histológico de los ganglios linfáticos sospechosos, mediante aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG), que identificarán a las pacientes que pueden ir directamente a la disección de ganglios linfáticos axilares en lugar de a la BSGC.

Mills P et al (Mills et al., 2010) en una auditoría retrospectiva de 653 pacientes consecutivos con cáncer de mama invasivo mostró una tasa de diagnóstico preoperatorio de enfermedad axilar de 23% con ecografía axilar y PAAF. El valor predictivo negativo para metástasis axilares con esta técnica fue del 79% y la precisión global del 84%.

La eficacia de esta técnica es algo variable entre los centros debido a que la precisión del examen es operador dependiente.

En el caso de la biopsia core, Britton et al (Britton et al., 2009) obtuvieron una sensibilidad global para la detección de metástasis ganglionares del 53,4% (60,3% para macrometástasis; 26,7% de micrometástasis). Las características morfológicas ultrasónicas más fuertemente asociadas con malignidad fueron la ausencia de hilio y un grosor cortical mayor de 4 mm.

Sin embargo, un tercio de los pacientes con morfología normal de los ganglios linfáticos tenían metástasis ganglionares y sólo el 12% de ellos fueron diagnosticados por core biopsia. Concluyen que esta técnica puede diagnosticar a un número considerable de pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos, lo que permite proceder directamente a LA, evitando la BSGC.

En el metaanálisis realizado por Houssami N et al ([Houssami, Ciatto, Turner, Cody, & Macaskill, 2011](#)) sobre la precisión de PAAF o BAG los autores hallaron una sensibilidad del 76% (IC95%: 74,1-84,2) y una especificidad del 98,3% (IC95%: 97,2-99,0).

La FDG PET-CT es excelente para la detección de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama, pero su valor en la evaluación de la afectación de ganglios axilares es limitado. Múltiples estudios han demostrado una alta especificidad (96-100%) y valor predictivo positivo (88-100%), pero su sensibilidad es baja (37-84,5%) ([Veronesi et al., 2007](#)), razón por la cual no parece que vaya a reemplazar a la BSGC en un futuro cercano. Sin embargo, la alta especificidad sugiere que cuando se halla un estudio con FDG PET-CT positivo para afectación axilar sería indicación para LA, siendo innecesaria la BSGC ([J. Kim et al., 2009](#)).

En la revisión sistemática sobre el valor del PET y la RNM en la detección de ganglios linfáticos axilares positivos llevada a cabo por Cooper KL et al ([Cooper et al., 2011](#)) encontraron que el PET-CT tiene una sensibilidad del 56% (IC95%:44-67) y especificidad de 96 (IC95%: 90-99) y el PET una sensibilidad del 66% (IC95%: 50-79) y especificidad del 93% (IC95%:89-96).

Con respecto a la RNM en este mismo trabajo se obtuvo una sensibilidad cuando se hacía con USPIO (óxido de hierro ultrapequeño superparamagnético) del 98% (IC95%: 61-100) y una especificidad del 96% (IC95%:72- 100) y cuando se hizo con gadolinio del 88% (IC95%:78-94%) y 73% (IC95%: 63-81) respectivamente.

I.3. Biopsia selectiva del ganglio centinela.

I.3.1. Diseminación linfática en el cáncer de mama.

La diseminación metastásica acontece predominantemente por vías linfáticas que presentan una rica y extensa arborización multidireccional a través de la piel y tejido intraparenquimatoso. Se ha venido aceptando que, en condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos en el plexo subareolar, discurren latero-cranealmente para alcanzar la axila. En condiciones patológicas, y como consecuencia de la obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, caminar por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Han sido identificadas otras rutas de drenaje linfático de la mama como pueden ser: la vía transpectoral y retropectoral, la mamaria interna, la abdominal, la supraclavicular o hacia la axila contralateral ([Levenback et al., 2004](#); [Riker, 2015](#)).

Desde el punto de vista oncológico, la cadena axilar constituye el principal drenaje linfático de la enfermedad y por ello, los ganglios axilares son los más expuestos al riesgo de metástasis de un carcinoma mamario. Su diseminación sigue, en la mayoría de las ocasiones, un orden predeterminado afectando inicialmente a los ganglios del nivel I, para luego avanzar hacia el segundo y tercer nivel. Así, cuando sólo existe un ganglio axilar afectado por la enfermedad, éste corresponde siempre al nivel I; por el contrario, cuando no existe invasión ganglionar en el primer nivel, el riesgo de que existan metástasis en los niveles más altos es insignificante. A pesar de esta regularidad, existe un pequeño número de casos en donde se produce una afectación directa del nivel II o III sin invasión previa del primer nivel, circunstancia que se describe como metástasis saltadoras (skip metastases) y que debe ser tomada en cuenta a la hora de valorar un muestreo axilar ([Levenback et al., 2004](#)).

Por su parte, la cadena mamaria interna constituye una vía de drenaje linfático más frecuente en tumores ubicados en la porción media de la mama, especialmente en áreas localizadas en su profundidad. En la mayoría de las ocasiones, la afectación de la cadena mamaria interna se produce en presencia de invasión linfática axilar y es excepcional su afectación neoplásica en ausencia de enfermedad axilar (menor del 1%) ([Levenback et al., 2004](#); [Riker, 2015](#)).

I.3.2. Concepto de ganglio centinela.

La técnica de la biopsia del ganglio centinela está basada en la hipótesis según la cual el flujo linfático eferente de las neoplasias sólidas malignas no se distribuye al azar, sino que parece seguir un patrón. Las células tumorales migran desde el tumor primario sólo a ciertas regiones colectoras y dentro de ellas a uno o unos pocos ganglios que son los receptores directos. Posteriormente se produce un paso secundario a otros ganglios.

En el melanoma y en el cáncer de mama puede apreciarse empíricamente un orden de progresión linfática metastásica, de tal forma que las células tumorales que migran desde el tumor primario colonizan uno o unos pocos ganglios antes de afectar a otros ganglios de un determinado grupo ganglionar.

La localización y biopsia selectiva de este primer ganglio nos ofrece una información directa de cuál sería la histología de la diseminación ganglionar global, ya que dicho ganglio es el que tiene las máximas probabilidades de albergar una metastatización inicial.

Por tanto, el concepto del GC en el cáncer de mama se fundamenta en un modelo mecanicista, cuyo argumento central se basa en que las células tumorales se diseminan ordenadamente a través del sistema linfático y, de esta forma, la afectación de los ganglios linfáticos no es un acontecimiento aleatorio.

Se define al GC como el primer ganglio de una cadena linfática que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y, por lo tanto, el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático.

El valor clínico del GC reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar ya que, en el modelo actual de la enfermedad, se acepta que si el mismo no contiene células tumorales tampoco el resto de ganglios axilares presentarán enfermedad metastásica.

La hipótesis de validación histopatológica del GC la realizaron Turner et al, estudiando las 103 pacientes con cáncer de mama ([Turner, Ollila, Krasne, & Giuliano, 1997](#)). Concluyeron que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinela es < 0,1%, por tanto, la identificación meticulosa del GC y su estudio histopatológico mediante H&E y técnicas de IHQ, es un indicador fiable del estado de los ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama.

I.3.3. Detección del GC.

I.3.3.1. Gammagrafía.

Desde el punto de vista práctico, en la Reunión de Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en Cáncer de Mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, se han establecido una serie de definiciones de gran utilidad ([Bernet et al., 2014](#)).

Así, se considera como **GC** desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático ([Bernet et al., 2014](#)).

Por otro lado se consideran GE secundarios, desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es aquel o aquellos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada ([Bernet et al., 2014](#)).

Por tanto, habitualmente se definen los GC desde el punto de vista gammagráfico como:

- a) Los primeros ganglios en aparecer en el estudio dinámico o en las imágenes secuenciales en una región ganglionar concreta.
- b) Los conectados directamente con la zona de inyección por un canal linfático
- c) Cuando se da una combinación de estos dos criterios

Los ganglios que aparecían posteriormente en la misma región linfática se consideraban secundarios.

Teniendo en cuenta estos aspectos Vidal-Sicart et al ([Vidal-Sicart, Brouwer, & Valdes-Olmos, 2011](#)) valoraron los drenajes linfáticos de numerosos pacientes con diversas patologías para lograr una clasificación desde el punto de vista de la linfogammagrafía, incorporando tanto la imagen planar, como la SPECT-TC. En base a esto proponen un diagnóstico de probabilidad (mayor o menor) de que los ganglios observados sean o no GC.

Los criterios principales para la identificación de los ganglios centinela son:

- La visualización de los canales linfáticos
- El momento de aparición en las imágenes gammagráficas
- El área de drenaje linfático
- La intensidad de la captación de los ganglios linfáticos

En base a ellos, los ganglios linfáticos pueden clasificarse en tres categorías:

- A. Definitivamente ganglio centinela
 - a. Ganglios con vía linfática propia directa: cada ganglio centinela tiene su propio canal linfático procedente del tumor primario.
 - b. Ganglio único de aparición precoz-tardía en una región linfática concreta.
- B. Alta probabilidad de ser ganglio centinela (a pesar de no visualizarse el canal linfático propio):
 - a. Ganglio no único que aparece entre el sitio de inyección y el primer ganglio centinela de la región linfática de drenaje.
 - b. Ganglio no único de aparición temprana y captación creciente en las imágenes visualizado en otras estaciones linfáticas.
- C. Baja probabilidad de ser ganglio centinela:
 - a. Ganglios subsecuentes a los criterios 2 y 3 (habitualmente segundo y tercer escalón en la progresión linfática y de menor captación).

La imágenes planares precoces (y el estudio dinámico inicial en caso de drenajes muy rápidos) son esenciales para identificar como centinelas a los primeros ganglios linfáticos de drenaje mediante la visualización de los canales linfáticos. Estos ganglios (categoría 1) pueden distinguirse de los ganglios secundarios (categoría 3), que aparecen principalmente en las imágenes tardías.

I.3.3.2. Cirugía.

Se considera como GC con el trazador isotópico, en el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente y se considera secundario aquel que tenga menos del 10% del de máxima actividad.

En la intervención, se define como GC con el colorante todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado.

I.3.4. Desarrollo de la técnica de BSGC.

I.3.4.1. Radiofármacos.

Históricamente el primer radiotrazador utilizado en la linfogammagrafía fue el Oro 198 (¹⁹⁸Au) ([Sherman, Nolan, & Allen, 1950](#)) que comenzó a utilizarse en 1950 unido a un coloide y mostró acumulación en los ganglios linfáticos. Las partículas de oro eran muy pequeñas (3,5 nm), similares en tamaño al sulfuro coloidal de antimonio. En 1972 Vendrell-Tomé ([Vendrell-Torne, Setoain-Quinquer, & Domenech-Torne, 1972](#)) de la Universidad de Barcelona utilizó ¹⁹⁸Au en suspensión coloidal para estudiar el drenaje linfático de la mama. Realizó linfogammagrafías

mamarias a 250 pacientes; inyectando a nivel intraparenquimatoso a 50 pacientes en cada cuadrante de la mama y otras 50 a nivel subareolar. Prácticamente todas las pacientes presentaron actividad radiactiva en los ganglios linfáticos de la axila salvo en las pacientes inyectadas en el cuadrante inferointerno, donde el 68% presentaron actividad axilar y el 86% en la mamaria interna. El estudio se realizó a con éxito a pesar de utilizar para las imágenes un gammógrafo lineal, equipo actualmente en desuso en los servicios de Medicina Nuclear.

La utilización de los radiotrazadores en la detección intraoperatoria del ganglio centinela comienza en 1993 ([Alex & Krag, 1993](#)), cuando Alex et al., utilizaron sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc para localizar el ganglio centinela en pacientes con melanoma. Para ello utiliza una sonda gammadetectora portátil.

Actualmente en la mayoría de los centros se realiza una linfogammagrafía previa a la cirugía, cuyos principales objetivos son ([Nieweg, Estourgie, & Valdés, 2004](#)):

- Localizar el territorio linfático de drenaje.
- Determinar el número de ganglios centinela.
- Diferenciar los ganglios que se encuentran en la vía de drenaje directa e indirecta.
- Localizar los ganglios centinela que se encuentren fuera del territorio de drenaje habitual.
- Marcar sobre la piel la localización del ganglio centinela.

Se han utilizado multitud de radiotrazadores en la linfogammagrafía para la detección del ganglio centinela; la mayor parte de ellos marcados con ^{99m}Tc ; como los dextranos, la albúmina sérica humana y multitud de coloides ([Wilhelm, Mijnhout, & Franssen, 1999](#)). El trisulfuro de antimonio coloidal marcado con ^{99m}Tc es el más utilizado en regiones como Australia. En Norteamérica se utiliza más frecuentemente el sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc y en Europa los más utilizados son los nanocoloides de albúmina menores de 80 nm marcados con ^{99m}Tc , aunque se han utilizado muchos otros.

La visualización del ganglio centinela depende del transporte del trazador utilizado desde el lugar de la inyección a los ganglios linfáticos. Cuando las partículas radiomarcadas alcanzan el ganglio linfático son fagocitadas por los macrófagos y retenidas. Existen varios aspectos importantes en este proceso, como son, el tamaño y número de las partículas, y la dosis inyectada.

En términos generales se distinguen dos tipos de técnicas para la administración del radiofármaco: superficiales o cutáneas (intradérmica, subdérmica, periareolar, subareolar), y profundas o intramamarias (peritumoral, intratumoral). Las dosis varían entre 18,5-111 MBq (0,5-3 mCi), inyectadas entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía. El volumen administrado varía entre 0,2 y 3 ml en función del protocolo realizado en los distintos centros ([Bernet et al., 2014](#); [Buscombe et al., 2007](#)).

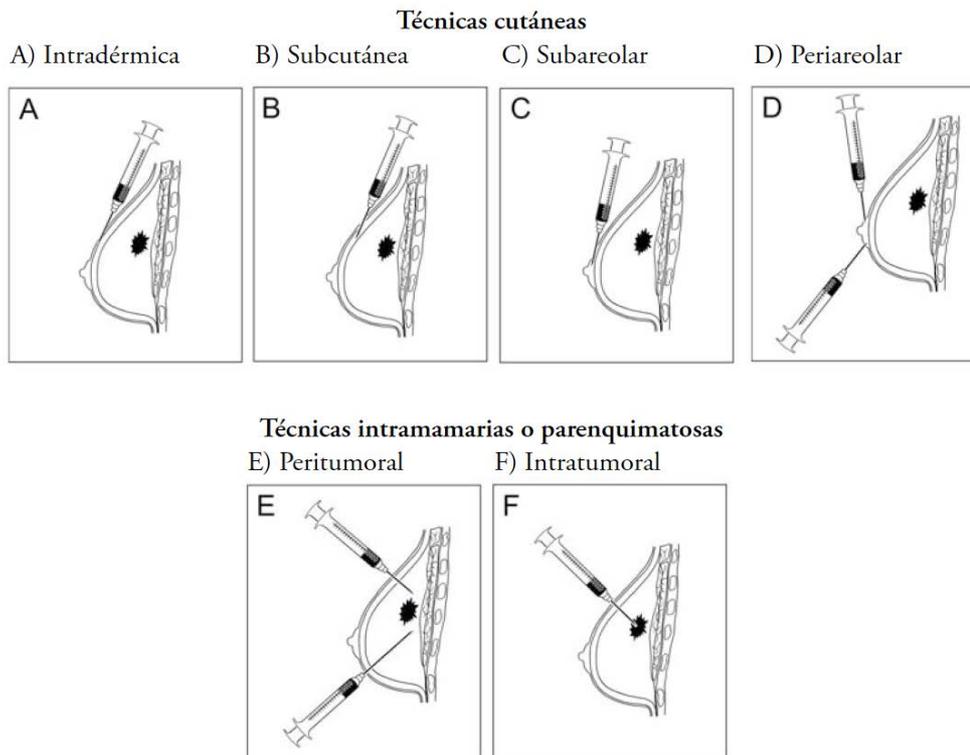


Figura 17. Técnicas de administración de los radiofármacos (Buscombe et al., 2007; Nieweg et al., 2004).

Según los datos publicados en diversos estudios, considerando incluso los valores de dosis superiores, el riesgo de irradiación a la paciente es bajo en relación a otras pruebas médicas diagnósticas. Son extremadamente raros los efectos secundarios producidos por la administración del radiotrazador. En algunos casos se ha descrito reacción urticariforme en pacientes alérgicos a la albúmina (Bernet et al., 2014; Buscombe et al., 2007).

I.3.4.2. Colorantes.

Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorantes. Es aceptable utilizar la técnica combinada (trazador isotópico más colorante), sobre todo, en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatoria (Bernet et al., 2014; Buscombe et al., 2007).

Cuando se utilice el colorante se recomienda el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno. La dosis recomendada es de 2 ml y habitualmente el momento de su inyección es de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. El colorante se debería inyectar con las pacientes bajo control anestésico y es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas (Bernet et al., 2014; Buscombe et al., 2007).

I.3.5. Linfogammagrafía prequirúrgica.

La realización de la linfogammagrafía es imprescindible en la detección del GC en melanoma porque los patrones de drenaje son variables, sin embargo en el caso del cáncer de mama hay

autores que ponen en duda su utilidad ya que consideran que su rendimiento es escaso y añade cierta complicación a la técnica ([McMasters et al., 2000](#)).

No obstante, la mayoría de autores recomiendan su realización porque proporciona un mapa del drenaje linfático específico de cada paciente y ofrece múltiples ventajas:

- Define las regiones de drenaje, identificando las vías de migración menos frecuentes, lo cual permite planificar el acto quirúrgico, por ejemplo en los casos en que ha de realizarse cirugía de la cadena mamaria interna.
- Establece el número y localización de los GC, y permite marcarlos sobre la piel, así como discriminar entre GC y estaciones ganglionares secundarias. Esta información es muy útil durante el procedimiento quirúrgico, permitiendo que el tiempo de intervención sean menor.
- En los casos en los que no existe visualización del GC, la linfogramagrafía alerta sobre la probable necesidad de LA, ya que la ausencia de visualización gammagráfica del GC, frecuentemente es un predictor de fallo en la localización quirúrgica del mismo.
- La imagen gammagráfica prequirúrgica permite evitar errores en la identificación del GC, debidos a contaminación durante de la inyección o más frecuentemente a la interferencia en el proceso de detección quirúrgica del GC, de la actividad remanente en el punto de inyección.

Como regla general, se obtienen imágenes de calidad con la inyección de coloide marcado con ^{99m}Tc a dosis de 0,3-0,6 mCi (11-22 MBq) para la administración subdérmica y de 1,6-2,7 mCi (60 a 100 MBq) para la peritumoral, y utilizando gammacámaras equipadas con colimadores de baja energía y alta resolución.

El procedimiento linfogramagráfico debería ser secuenciado, con imágenes adquiridas a diversos intervalos de tiempo. La rapidez con que se detecta el GC(s) variará según la vía de administración utilizada. Se adquieren imágenes desde los 15- 30 minutos de la inyección, hasta 2-4 horas (o hasta la identificación del GC). Si la linfogramagrafía se realiza el día anterior a la intervención, se puede adquirir una imagen tardía (16-24 h.), en los casos en los que no se identificó el GC.

Respecto al estudio tomográfico SPECT-CT en la linfogramagrafía de la BSGC en el cáncer de mama Wagner et al ([Wagner, Buscombe, Gnanasegaran, & Navalkissoor, 2013](#)) opinan que es una herramienta valiosa, pero su uso sistemático no se debe recomendar con la evidencia disponible. Sin embargo, puede ser útil y puede estar indicado en pacientes con sobrepeso u obesidad, en pacientes en las que no se visualiza el GC en las imágenes planares, en pacientes con patrón de drenaje inusual y en pacientes con dificultad para interpretar las imágenes.

I.3.6. Detección intraoperatoria

La intervención de BSGC puede realizarse mediante anestesia general o bajo anestesia local o locorregional con sedación, como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento del tumor. La secuencia temporal de la BSGC y el tratamiento del tumor es

indiferente. Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas ([Buscombe et al., 2007](#); [Nieweg et al., 2004](#)).

Desde el punto de vista del radiotrazador se considera GC, durante el acto quirúrgico, a aquel que presenta una actividad máxima en la región donde se ha localizado previamente en la linfogammagrafía, así como todos los ganglios con una actividad significativa mayor del 10% de la cifra máxima obtenida en el GC anterior.

Debe realizarse una exploración exhaustiva de la axila o de las zonas previamente marcadas para asegurar que no hay actividad significativa que sugiera la posibilidad de otros GC. Cuando se utilice colorante, se considera GC a todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado ([Buscombe et al., 2007](#); [Nieweg et al., 2004](#)).

Las sondas detectoras deben ser capaces de localizar el GC, tanto en la superficie cutánea como en la cavidad quirúrgica. Para evitar interferencias con fuentes activas potentes (puntos de inyección del radiofármaco) debe haber una colimación adecuada con un reducido ángulo de detección. El sistema debe ser ergonómico, manejable y con un dispositivo de visualización que ofrezca simultáneamente la cifra de cuentas obtenida y una señal audible en concordancia ([Buscombe et al., 2007](#); [Nieweg et al., 2004](#)).

I.3.7. Estudio histopatológico del GC.

I.3.7.1. Estudio intraoperatorio convencional.

Las técnicas convencionales para el estudio intraoperatorio del GC son el estudio de **cortes por congelación** para examen microscópico y la realización de extensiones citológicas mediante improntas o raspado.

Los cortes en congelación pueden complementarse con inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria. Los inconvenientes de esta técnica son los posibles artefactos de congelación, es más lenta y la eventual pérdida de tejido. Sin embargo, en manos experimentadas, puede ser la valoración intraoperatoria más conveniente, proveyendo una ligera mayor sensibilidad para la detección de metástasis que la citología inmediata sola ([Lyman et al., 2005](#)).

La extensión citológica es más sencilla, rápida y barata, pero presenta menor precisión y no diferencia tamaño de las metástasis, puede por otro lado completarse con inmunocitoquímica intraoperatoria. El estudio histológico intraoperatorio (congelación) debe consistir en secciones a distintos niveles que permitan detectar, por lo menos, metástasis de más de 2 mm ([Viale, Mastropasqua, Maiorano, & Mazzarol, 2006](#)).

Los resultados en la literatura son muy heterogéneos aunque comparables, con cifras de adecuación y Falsos Negativos (FN) que van del 79 al 98% y del 9 al 52%, respectivamente, para cortes en congelación y del 77 al 99% y del 5 al 70% para el estudio de extensiones citológicas ([Cserni et al., 2003](#)).

I.3.7.2. Estudio definitivo del GC postoperatorio

El estudio histológico intraoperatorio no permite el estudio del GC en su totalidad, por lo que debe completarse con el estudio diferido del GC restante ([Bernet et al., 2014](#)). En estos casos, el diagnóstico definitivo, postoperatorio, debe incluir, al menos, secciones cada 200 micras del tejido restante ([Viale et al., 2006](#)). Por otro lado, el estudio histológico postoperatorio suele remitirse entre 3 y 5 días después de la intervención. La espera del diagnóstico definitivo puede causar ansiedad a la paciente. El diagnóstico definitivo, diferido, puede dar lugar a una segunda intervención cuando esté indicada una linfadenectomía axilar. La segunda intervención puede tener mayor dificultad técnica y mayor riesgo de complicaciones que la primera, al tratarse de un territorio ya manipulado por la cirugía previa ([NICE, 2013](#)).

En los servicios donde no sea posible ninguno de los 2 procedimientos anteriormente citados, se puede considerar como aceptable la realización de la técnica de citología por raspado o impronta para el estudio intraoperatorio, debiéndose completar posteriormente el análisis, según protocolo descrito anteriormente, para estudio definitivo ([Bernet et al., 2014](#)).

Las técnicas de IHQ para el estudio del GC están ampliamente extendidas, empleando anticuerpos anticitoqueratina, generalmente de amplio espectro, como AE1/AE3, o específicos, como CK 19, o bien anticuerpos contra el antígeno de membrana epitelial (EMA). Estos procedimientos permiten detectar depósitos tumorales de tamaño muy pequeño (micrometástasis o células tumorales aisladas), así como metástasis de identificación más difícil en el estudio convencional (por ejemplo en los casos de carcinoma lobulillar).

Según recomendaciones de las sociedades científicas de Especialistas de Anatomía Patológica deberán referenciar, en el informe del estudio definitivo diferido y realizado tras la fijación del tejido en parafina, tanto el número de bloques como de cortes estudiados en cada caso (se recomiendan 6 cortes de cada bloque alternando HE/IHQ), el intervalo entre ellos y la inclusión o no de inmunohistoquímica con el número de cortes realizados y el número de cortes positivo sobre el total.

El estudio definitivo salvo mejor criterio del Médico Patólogo, debe incluir el estudio de la totalidad del ganglio con Hematoxilina-eosina y realización de inmunohistoquímica para citoqueratinas (CK) únicamente en los cortes que seleccione el patólogo en base a la sospecha derivada del estudio histológico con HE, pues este último procedimiento es a veces la única forma capaz de determinar el diagnóstico de malignidad.

Si en el estudio definitivo el ganglio centinela, previamente informado en el estudio intraoperatorio como negativo, pasa a ser positivo, se procederá según anatomía patológica a informarse como:

- Metástasis: tamaño > 2 mm.
- Micrometástasis: ≤ 0,2 – >2 mm.
- Células tumorales aisladas: < 0,2 mm.

I.2.7.3. Estudio intraoperatorio definitivo: Técnica OSNA (One step nucleic acid amplification).

El estudio anatomopatológico definitivo del GC en el momento quirúrgico se realiza mediante la amplificación del ácido nucleico de un solo paso (OSNA). Es un procedimiento isotérmico que utiliza una tecnología de amplificación rápida de ácidos nucleicos (RT-LAMP) para detectar el nivel de expresión del mRNA de la citoqueratina 19 (CK19). La citoqueratina 19 es un marcador celular epitelial que se expresa en el 98% de los carcinomas de mama y que no está presente en el tejido de los ganglios linfáticos. Este método utiliza 6 primers de diseño específico que proporcionan altos niveles de eficacia con respecto a la especificidad y la sensibilidad y que permiten el uso de un único marcador.

La reacción de amplificación se mide a través de la turbidez que produce en el líquido estabilizante. Por medio de un cálculo matemático se ha relacionado el tamaño de las células con el número de copias del gen, para proporcionar un resultado cuantitativo ajustado a las categorías metastásicas reconocidas por la AJCC. El sistema OSNA permite estudiar hasta 4 ganglios a la vez. El tiempo requerido oscila 30-45 minutos, en función del número de ganglios analizados.

En la actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama se recogen las siguientes recomendaciones ([Bernet et al., 2014](#)):

- El diagnóstico del/los GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible con la intención de aumentar la eficacia de la técnica, realizando linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones.
- La biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.
- Se recomienda estudiar un número máximo de tres GCs, aunque es aceptable hasta cuatro.
- La recomendación para el estudio intraoperatorio del/los GC es utilizar una técnica cuantitativa de análisis por amplificación de mRNA.
- Es aceptable el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación.
- En los servicios donde no sea posible ninguno de los dos procedimientos anteriores es aceptable la citología por raspado o impronta para el estudio intraoperatorio.
- Se define como GC positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas, debiendo ser clasificadas de la siguiente forma según el método de estudio:
 - **Macrometástasis (pN1):**
 - $\geq 5 \times 10^3$ copias/ μL de mRNA-CK19.
 - ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.
 - **Micrometástasis (pN1mic):**
 - $\geq 2,5 \times 10^2$ y $< 5 \times 10^3$ copias/ μL de mRNA-CK19.
 - tamaño entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre laminilla.
 - más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.

- **Células tumorales aisladas** pN0 (mol+) si se detectan mediante técnica molecular o pN0(i+) si se detectan mediante IHQ o tinción H&E:
 - $\leq 2,5 \times 10^2$ copias/ μ L mARN-CK19.
 - tamaño de 0,2 mm o menos medido sobre la laminilla.
 - menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.

I.3.8. Indicaciones de la BSGC.

Los criterios de inclusión y exclusión no han permanecido invariables a lo largo de los años, sino que se han ido adaptando según nuevas evidencias científicas. En un principio los criterios de selección de pacientes, siguiendo las directrices de las Reuniones de Consenso de Salamanca y de la Conferencia de Consenso sobre ganglio centinela en el cáncer de mama de Valencia fueron muy restrictivos. Los criterios de inclusión recomendados eran: tumores menores de 3 cm en fase de validación de la técnica y hasta 2 cm en fase terapéutica y en Tis de tipo comedo y de alto grado siempre que exista NO clínico. Los criterios de exclusión eran: N1-2 clínico, quimioterapia y/o radioterapia previa, cirugía previa (relativo), gestantes y multicentricidad.

Pero, la BSGC experimentó una gran aceptación y expansión, con gran volumen de literatura médica que exploró nuevas indicaciones de la misma, de tal forma que en 2005 la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) publicó, según niveles de evidencia científica, las indicaciones recomendadas en la BSGC en cáncer de mama en estadios iniciales que supusieron, en la práctica, criterios menos restrictivos que los contemplados anteriormente. Una de las modificaciones que se introdujeron fue que se puede utilizar la BSGC en todos los tumores T1 y T2 con buen nivel de evidencia. Se aceptó su realización en tumores multicéntricos con un nivel limitado de evidencia. También se aceptó en el varón y asimismo en DCIS que va a ser tratado con mastectomía o cuando es mayor de 5 cm o se sospecha microinvasión. No se recomendaba en el cáncer de mama inflamatorio, cirugía mamaria previa no oncológica, cirugía axilar previa o en el embarazo.

Tabla 15 – Indicaciones de la BSGC en cáncer de mama en estadios iniciales de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO)

Circunstancia clínica	Uso de la BSGC	Nivel de evidencia
Tumores T1 o T2	Aceptable	Bueno
Tumores T3 o T4	No recomendado	Insuficiente
Tumores multicéntricos	Aceptable	Limitado
Cáncer de mama inflamatorio	No recomendado	Insuficiente
DCIS con mastectomía	Aceptable	Limitado
DCIS sin mastectomía	No recomendado excepto para DCIS grandes (>5cm) en biopsia core o con microinvasión sospechada o probada	Insuficiente
Ganglio axilares sospechosos palpables	No recomendado	Buena
Edad avanzada	Aceptable	Limitada
Obesidad	Aceptable	Limitada
Cáncer de mama en varón	Aceptable	Limitada

Circunstancia clínica	Uso de la BSGC	Nivel de evidencia
Embarazo	No recomendado I	Insuficiente
Evaluación de ganglios de la cadena mamaria interna	Aceptable	Limitada
Biopsia previa diagnóstica o excisional	Aceptable	Limitada
Cirugía axilar previa	No recomendado	Insuficiente
Cirugía mamaria previa no oncológica (mamoplastia de reducción o aumento, reconstrucción mamaria)	No recomendado	Insuficiente
Después de terapia sistémica preoperatoria	No recomendado	Insuficiente
Antes de terapia sistémica preoperatoria	Aceptable	Limitado

En 2013 tiene lugar una nueva Reunión de Consenso en el ámbito nacional organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria en la que se pretende actualizar nuevos aspectos que han ido surgiendo en los últimos años ([Bernet et al., 2014](#)) teniendo en cuenta las recomendaciones de consensos internacionales, los resultados de estudios publicados y la experiencia de los participantes. Proponen los siguientes criterios:

A. Criterios de indicación:

1. Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.
2. En los casos de carcinoma intraductal con:
 - i. Indicación de mastectomía, o
 - ii. Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios (evidencia 2++):
 1. Diámetro ≥ 3 cm.
 2. Palpable.
 3. Alto grado histológico.
 4. Comedonecrosis.
3. En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

B. Criterios de exclusión o contraindicación:

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
2. Carcinoma infamatorio.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

I.3.9. Estado actual de la BSGC.

El estado de los ganglios axilares ha sido considerado el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama durante casi todo el siglo pasado ([Grube & Giuliano, 2001](#)). Se ha demostrado que la presencia de metástasis regionales disminuye la supervivencia a los 5 años en un 28-40% ([Carter et al., 1989](#)).

Por esta razón la linfadenectomía axilar (LA) era considerada una parte importante del tratamiento dado que facilitaba el control local de la enfermedad y la identificación de las pacientes candidatas a quimioterapia.

Pero la disección completa de los ganglios axilares tiene una elevada morbilidad a corto y largo plazo. La disrupción anatómica causada por la linfadenectomía puede originar linfedema en un 5-15% de las pacientes ([Erickson, Pearson, Ganz, Adams, & Kahn, 2001](#)), lesión nerviosa o disfunción del hombro con compromiso de la funcionalidad y de la calidad de vida.

La linfadenectomía sigue siendo el tratamiento recomendado en pacientes con ganglios axilares positivos confirmados histológicamente, gracias a la PAAF o BAG guiada por ultrasonidos, previamente a la intervención quirúrgica.

Sin embargo la extensión de los programas de cribado y detección precoz ha conllevado una disminución del tamaño medio del tumor en el momento del diagnóstico y una disminución simultánea en el porcentaje de mujeres con afectación axilar. Esto, junto a una mejor comprensión de los factores de riesgo específicamente ligados al tumor, ha supuesto una evolución en las pautas de tratamiento.

Así, uno de los más importantes avances en el estadiaje y tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en estadios iniciales, ha sido la introducción de la linfogammagrafía y la BSGC como alternativa a la LA. Mediante la linfogammagrafía obtenemos un mapa linfático observándose el patrón de drenaje e identificando, incluso, áreas de drenaje no sospechadas y gracias a la biopsia selectiva es posible detectar los ganglios linfáticos con metástasis ocultas, mediante un procedimiento mínimamente invasivo. Si el ganglio centinela, definido como el primer ganglio que recibe el drenaje directamente desde el tumor primario ([Morton et al., 1992](#)) es negativo en el estudio anatomopatológico, puede evitarse una linfadenectomía innecesaria.

Numerosos estudios han demostrado que el riesgo de morbilidad del brazo, particularmente el linfedema es significativamente menor cuando se realiza BSGC que LA ([Ashikaga et al., 2010](#); [Kell, Burke, Barry, & Morrow, 2010](#); [Mansel et al., 2006](#); [McLaughlin et al., 2008](#)). La técnica de la BSGC que se inició en la década de los 90 ha conocido una expansión sin precedentes en estos años. Una vez completada la fase de validación, en la que se realiza tanto la extirpación del ganglio centinela (GC) como la linfadenectomía axilar (LA), puede pasarse a su aplicación asistencial, siendo el procedimiento de elección en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos sin evidencia de afectación ganglionar axilar ([Mansel et al., 2006](#)).

Diversas organizaciones como la Sociedad Americana de Oncología Clínica ([Lyman et al., 2005](#);

[Lyman et al., 2014](#)), el National Comprehensive Cancer Network [www.nccn.org] o Consensos como el de Philadelphia ([Schwartz, Guiliano, & Veronesi, 2002](#)) o Saint Gallen ([Senn et al., 2003](#)) han señalado que la BSGC es una alternativa válida a la disección axilar, en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces, sin adenopatías axilares palpables y ecográficamente negativas.

En 2010 se publicaron los resultados de la fase III del estudio aleatorizado controlado NSABP B-32 cuyos objetivos fueron establecer si la resección del GC en pacientes con cáncer de mama logra la misma supervivencia y control regional que la LA, pero con menos efectos secundarios ([Krag et al., 2010](#)). Este ensayo se ha llevado a cabo en 80 centros de Canadá y EEUU entre el 1 de mayo de 1999 y el 29 de febrero de 2004. Las mujeres con cáncer de mama invasivo fueron asignadas al azar a la resección del GC más LA (grupo 1) o a la resección del GC sólo, con LA únicamente si el resultado fue positivo (grupo 2). La supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y el control regional fueron equivalentes estadísticamente entre los grupos. Concluyen que cuando el GC es negativo, la BSGC sola sin LA es apropiada, segura y eficaz para las pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos clínicamente negativos ([Krag et al., 2010](#)).

I.4. Tratamiento del cáncer de mama.

I.4.1 Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico persiste como un tratamiento imprescindible (y en ocasiones el único) para la practica totalidad de pacientes con cáncer de mama ([Gooiker et al., 2010](#); [Kummel, Holtschmidt, & Loibl, 2014](#); [Obeidat, Finnell, & Lally, 2011](#); [Reiland-Smith, 2010](#)). Su permanencia no indica que no hayan sucedido cambios importantes en la cirugía del cáncer de mama ya que en los últimos años se han introducido nuevas opciones quirúrgicas que amplían el reducido repertorio previo de cirugía mamaria. Algunos cambios son la consecuencia del progreso en el diagnóstico y en los tratamientos no quirúrgicos y explican el auge de la cirugía conservadora sobre la mastectomía. Otros cambios son debidos a la implantación de nuevas técnicas como la cirugía oncoplástica de mama o la biopsia de ganglio centinela.

En la cirugía del cáncer de mama existen dos hechos fundamentales: la aceptación de la cirugía conservadora como tratamiento estándar y las dudas sobre la eficacia terapéutica de la linfadenectomía axilar. Además, la linfadenectomía produce una morbilidad nada despreciable, con complicaciones graves y definitivas como el linfedema. En la actualidad se diagnostican cada vez más los cánceres de mama en estadios precoces, cuestionándose el papel de la linfadenectomía, ya que la mayoría de estas pacientes no tiene afectación axilar ([Javan et al., 2012](#)).

El abordaje quirúrgico se planteará en función del tipo de tumor que tenga la paciente ([Reiland-Smith, 2010](#)).

De forma simple se puede considerar que sólo existen dos tratamientos quirúrgicos para la mama en el CM: la cirugía conservadora (que se realiza en cerca del 60% de casos) y la

mastectomía ([Murawa, Murawa, Adamczyk, & Polom, 2014](#); [Veronesi et al., 1990](#)). Tres hechos explican que la cirugía conservadora sea hoy el tratamiento standard del CM: mayor porcentaje de CM en estadios iniciales, aumento de tratamientos neoadyuvantes y nuevas técnicas de cirugía conservadora. El más importante (y cronológicamente el primero) es el alto número de pacientes que se diagnostican en estadios iniciales de un CM gracias a las campañas de diagnóstico precoz y a la rápida consulta de muchas pacientes conocedoras de la clínica de un cáncer de mama. Una segunda causa es el aumento en la indicación de quimioterapia neoadyuvante en CM de mediano tamaño en los que no sería factible una cirugía conservadora segura en el momento del diagnóstico inicial. Una causa más reciente es la implantación de nuevas técnicas quirúrgicas que permiten una cirugía conservadora. Estas técnicas, englobadas en el concepto de cirugía oncoplástica de la mama adaptan recursos técnicos empleados en cirugía plástica para facilitar una resección segmentaria oncológicamente segura con poco deterioro estético.

I.4.1.1 Carcinoma intraductal.

Actualmente representa el 20% de los cánceres de mama constituyendo un grupo heterogéneo de lesiones con un potencial invasivo variable ([Riker, 2015](#)). Históricamente la mastectomía ha sido el tratamiento quirúrgico de elección. Hoy nuestros esfuerzos van dirigidos a la conservación de la mama. En este, dependiendo del tipo de pacientes tenemos dos abordajes quirúrgicos:

- Pacientes candidatas a tratamiento conservador:

Aquellas que presenten tumor único, sin evidencia de microcalcificaciones difusas en la mamografía, en las que se puedan obtener márgenes libres y la relación tamaño tumoral/mama sea adecuado. Y cuando la radioterapia no esté contraindicada ([Sociedad Española de Ginecología y, 2011](#)).

En estos casos se asociara B.S.G.C cuando exista alto riesgo de microinfiltración, detallado previamente en las indicaciones de G.C.

- Pacientes no candidatas a cirugía conservadora:

Se realizará mastectomía, con posibilidad de reconstrucción inmediata y B.S.G.C.

I.4.1.2 Carcinoma ductal infiltrante.

I.4.1.2.1. Estadios I y II.

En la actualidad, el tratamiento conservador (tumorectomía, radioterapia +/- B.S.G.C/ linfadenectomía axilar), es el adecuado en la mayoría de los estadios I y II.

Para la estadificación de la axila el método adecuado, es la B.S.G.C, siempre con una valoración clínica y ecográfica negativa previa.

En algunas pacientes en Estadio II, con contraindicación para cirugía conservadora de entrada, se puede contemplar la administración de quimioterapia neoadyuvante. En nuestro hospital, por protocolo, los tumores >2.5 cm, son candidatas a quimioterapia neoadyuvante.

Son indicaciones de tratamiento conservador:

- -Ausencia de multicentricidad.
- -Relación tamaño tumoral/mama que permita un aceptable resultado estético.
- -Obtención de margen libre.
- -No existir contraindicación para radioterapia: como son el embarazo, algunas enfermedades del colágeno o la radioterapia previa.

Respecto a la B.S.G.C en pacientes que van a ser sometidas a QT neoadyuvante, lo realizamos antes de iniciar la misma. La presencia de macrometástasis en el GC, va acompañado de una linfadenectomía axilar, incluyendo niveles I y II, que debe incluir al menos 10 ganglios linfáticos. La disección axilar del nivel III, sólo se realizará si se observa enfermedad macroscópica de los niveles I ó II.

I.4.1.2.2. Estadios II y III.

Tumores >4 cm, o estadio IIIA no son candidatas a cirugía conservadora de entrada, precisarán de tratamiento adyuvante y en función de respuesta se realizará cirugía conservadora, el G.C. se realizará antes del inicio de la QT, en el caso N0. Otra opción sería la realización de una mastectomía radical modificada de entrada y valorar la reconstrucción diferida.

I.4.2 Tratamiento farmacológico: Quimioterapia.

En los últimos 50 años se ha producido una revolución en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama. Tras los agentes quimioterápicos tradicionales (adriamicina, ciclofosfamida, etc.) usados como terapia única hasta los años 70, aparecieron los primeros fármacos antiestrógenos (tamoxifeno) y, cerca del cambio de milenio, el primer anticuerpo monoclonal para el cáncer de mama HER2/neu+ (trastuzumab). Estos nuevos agentes han supuesto un cambio radical en la historia de la enfermedad. Asimismo, los avances en el conocimiento molecular, las nuevas clasificaciones y las recientes plataformas que analizan los genes de un tumor, como Mamaprint® y Oncotype® ayudan a predecir el riesgo de recaídas y a tomar decisiones respecto al tratamiento.

Aunque hay protocolos de tratamiento para cada estadio y tipo tumoral, existen generalidades que merecen ser mencionadas ([Murawa et al., 2014](#)):

1. Los tumores con receptores hormonales positivos son, en general, susceptibles de tratamiento hormonal.
2. Los tumores con sobreexpresión o amplificación de HER2/neu (receptor de membrana, con un papel fundamental en el crecimiento y diferenciación celular), suelen responder a terapias dirigidas anti-HER2 (anticuerpos monoclonales como

trastuzumab o pequeñas moléculas como lapatinib, etc.)

3. Los tumores triple negativos (receptores para estrógenos, progesterona y HER2/neu-) son tumores más agresivos, en general y en ellos se están ensayando terapias similares a las empleadas en el cáncer de pulmón (combinaciones con platino).

Se puede aplicar antes de la cirugía (neoadyuvancia) en tumores grandes, de crecimiento rápido y localmente avanzado, o bien tras la cirugía (adyuvancia).

El tratamiento médico incluye: la hormonoterapia, la quimioterapia y el empleo de agentes biológicos. El cáncer de mama debe considerarse una enfermedad sistémica de entrada, y es fundamental establecer el riesgo de recaída, principalmente a distancia, tras el tratamiento local, que vendrá dado por los factores pronósticos individuales de cada paciente, como son la edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar, grado histológico, expresión de receptores hormonales,, expresión de Her2...Se requiere una valoración individualizada de cada paciente, balanceando el riesgo de recurrencia con el tratamiento local único, la magnitud del tratamiento adyuvante, la toxicidad y la comorbilidad.

I.4.2.1. Quimioterapia neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio ([Kaufmann et al., 2003](#)). Los principales objetivos de la QTN son conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral (downstaging) y testar la quimiosensibilidad del tumor in vivo. La respuesta a la QTN es un predictor de respuesta a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5-10 años de seguimiento.

Se empezó a utilizar en la década de 1980 en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, y su objetivo era convertir los tumores inoperables en operables ([Kaufmann et al., 2003](#)). Dados los buenos resultados que se obtuvieron, se empezó a realizar estudios en pacientes con enfermedad en estadios iniciales. Los primeros estudios clínicos tenían como objetivo determinar si el tratamiento sistémico de inicio resultaba superior en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global ([Sachelarie et al., 2006](#)). Recientemente, gracias a los perfiles de expresión génica, se ha observado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, dividida en diferentes subtipos moleculares (luminal A, luminal B, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 [HER-2] y triple negativo) con diferencias en términos de pronóstico y respuesta a la quimioterapia ([Sorlie et al., 2001](#)).

El subtipo HER-2 (sobrexpresado o amplificado en el cáncer de mama localmente avanzado y metastático en un 35%, y en el cáncer de mama inflamatorio en un 40%) presenta un beneficio en supervivencia al añadir trastuzumab de forma concomitante a la quimioterapia en estadio inicial y metastático, lo que ha llevado a su estudio en neoadyuvancia ([Gianni et al., 2010](#)).

I.4.2.2. Quimioterapia en adyuvancia.

Quimioterapia en adyuvancia es la que se administra tras la cirugía en tumores en los que no se detecta enfermedad sistémica con el objetivo de evitar recurrencias, y quimioterapia en neoadyuvancia es la que se administra de forma preoperatoria con el objetivo de reducir el tamaño tumoral que permita el abordaje quirúrgico u obtener respuestas patológicas completas y evaluar la quimiosensibilidad del tumor. Se utiliza en tumores localmente avanzados o inflamatorios que no son susceptibles de cirugía de inicio ([Martin, Arroyo, & Villalobos, 2013](#)).

I.4.2.4. Esquema y número de ciclos óptimo.

En la tabla 16 se resumen los principales fármacos que pueden emplearse en el tratamiento del cáncer de mama y sus características más importantes.

Los regímenes de quimioterapia más comúnmente utilizados son ([Murawa et al., 2014](#); [Riker, 2015](#)):

- CMF: ciclofosfamida, metotrexato, y 5-fluorouracilo.
- CAF (FAC): ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina y 5-fluorouracilo o CEF (FEC), si se emplea epirubicina en vez de doxorubicina.
- AC, EC: doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida.
- TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.
- AC→T: doxorubicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel o docetaxel. Trastuzumab se puede administrar con el paclitaxel o el docetaxel en tumores HER2/neu+.
- TC: docetaxel y ciclofosfamida.

En un estudio realizado por el grupo Geicam que comparaba los 2 primeros (CMF y CAF), se obtuvo una pequeña pero significativa diferencia a favor del CAF ([Martin et al., 2003](#)). Esta ventaja en términos de supervivencia se limitaba a mujeres con tumores HER2/neu+. En cuanto a las antraciclinas, los ensayos avalan el uso de dosis intermedias/bajas. Al añadir taxanos a un régimen con antraciclinas (TAC o AC→T) se obtienen ventajas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad o supervivencia general, al aplicarse en estadios tempranos. En un ensayo, la asociación TC fue significativamente superior a la asociación AC. El paclitaxel se asocia a reacciones de hipersensibilidad por lo que se puede sustituir por un nuevo taxano vehiculizado en una solución de nanopartículas de albúmina (Abraxane®) que disminuye este riesgo.

Respecto a la terapia hormonal, el tamoxifeno se usa exclusivamente en mujeres con receptores estrogénicos positivos (ER+), tanto en el contexto adyuvante como en el metastático, tanto en pre como posmenopáusicas, con o sin ganglios afectados ([Martin et al., 2003](#); [Riker, 2015](#)).

En cuanto a la hormonoterapia, aquellas pacientes con expresión de RCEy/o P $\geq 1\%$ deben ser tratadas con hormonoterapia ([Martin et al., 2003](#); [Riker, 2015](#)):

- En pacientes post-menopáusicas:
 - Inhibidor de la aromatasa: durante 5 años:
 - Anastrozol 1 mg/día.
 - Letrozol 2,5 mg/día.
 - Exemestano 25 mg/día.
 - Tamoxifeno 20 mg/día durante 2-3 años, seguido de inhibidor de la aromatasa hasta completar 5 años, o después de completar 5 años con inhibidor de la aromatasa.
 - Tamoxifeno 20 mg/día 5 años, seguido de IA 5 años, sobre todo en pacientes con ganglios positivos.
 - Tamoxifeno 20 mg/día 5 años si hay contraindicación para IA.
- En pacientes pre-menopáusicas:
 - Tamoxifeno 20 mg/día± supresión de la función ovárica al menos 2 años (goserelina 3,6 mg sc. Cada 4 semanas) (menores de 40 años).
 - Si existe contraindicación para TMX: Análogos-RH+IA 5 años.

Aunque los estudios encuentran claras ventajas respecto al riesgo de recidiva tras 5 años de tratamiento (en el contexto adyuvante), no hay consenso sobre su continuación a 10 años ([Martin et al., 2003](#); [Riker, 2015](#)). Además del tamoxifeno, se dispone de otra familia de fármacos, los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) que solo se utilizan en mujeres posmenopáusicas. Parece que esta combinación supone mejoras en la supervivencia libre de enfermedad aunque no en la supervivencia global. En mujeres premenopáusicas se comienza tratamiento con tamoxifeno ([Burstein et al., 2014](#)). El tratamiento durante 5 años con exemestano solo, o alternándolo tras 2 años de tratamiento con tamoxifeno, también presenta beneficios en términos de supervivencia libre de enfermedad aunque con más efectos secundarios ([Burstein et al., 2014](#)). El fulvestrant ha demostrado ser tan eficaz como el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa, y está indicado en mujeres con receptores HER2/neu+ y/o tratamiento previo con inhibidores de la aromatasa ([Al-Mubarak et al., 2013](#); [Ciruelos et al., 2014](#))

El uso de los análogos LHRH (ablación química ovárica) es controvertido ([Sharma, Hamilton, & Beith, 2008](#)).

Tabla 16 – Principales fármacos para el tratamiento del cáncer de mama y características (Álvarez-Hernández et al., 2015).

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
Agentes quimioterápicos			
Antraciclinas	Doxorubicina (ADRIAMICINA) [®] Epirubicina (ELLECE [®]) Infusión de color rojo	Doble mecanismo de acción: <ul style="list-style-type: none"> Se intercala en el ADN bloqueando su síntesis y transcripción^a Inhibe la enzima topoisomerasa ii que conlleva la rotura de ADN^a 	Alopecia (3-4 semanas) Mielotoxicidad (sobre todo neutrófilos, nadir a los 10-15 días) Cardiotoxicidad tipo I ^a (estas 3, sobre todo adriamicina) Eritrodisestesia palmoplantar (sobre todo la forma liposomal pegilada)
	Doxorrubicina liposomal pegilada (MYOSOT [®] , CAELIX [®]) (Esta fórmula encapsulada lo protege del sistema mononuclear fagocítico y aumenta el tiempo de circulación)		
Alquilantes	Ciclofosfamida (GENOXAL [®])	Su forma activa se une al ADN formando puentes que impiden su duplicación. Necesita enzimas hepáticas para activarse	Cistitis hemorrágica (sobre todo en fumadores) Mielotoxicidad (neutrófilos y plaquetas, nadir a 8-14 días) Alopecia reversible Amenorrea durante el tratamiento Cardiotoxicidad
Antimetabolitos	Metotrexato	Inhibe la enzima responsable del paso de ácido fólico a tetraidofolato (inhibe la proliferación celular en fase S y ralentiza la entrada de G1 a S)	Estomatitis (3-5 días), náuseas, vómitos, diarrea. Mielotoxicidad a los 4-10 días. Amenorrea. Toxicidad renal.
	Fluoropirimidinas: 5 fluorouracilo (ADRUCIL [®])	Inhibe timidilato sintasa en fase S	Náuseas y vómitos (30%). Anorexia (40%). Eritrodisestesia. Fotosensibilidad. Lagrimo (50%). Cambios ECG (65%).
	Capecitabina (derivado del 5 fluorouracilo) (XELODA [®])		Efectos gastrointestinales. Amenorrea reversible.

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
			Eritrodisestesia palmoplantar (57%).
Taxanos	Paclitaxel (TAXOL®)	Estimula el ensamblaje de microtúbulos e inhibe la formación del huso mitótico	Mielotoxicidad. Alopecia universal. Neurotoxicidad periférica. Dolores musculares. Bradycardia.
	Docetaxel (TAXOTERE®) Taxano semisintético	Se une a microtúbulos pero no se une a ADN ni a ARN	Neutropenia febril (15%). Alopecia (80%). Anemia y trombocitopenia a dosis altas. Astenia (62%). Toxicidad neurológica (4%). Alteraciones en piel y uñas. Estomatitis.
Alcaloides de la vinca	Vinorelbina (NAVELBINE®)	Interfiere con microtúbulos durante la metafase	Astenia. Mielotoxicidad.
Sales de platino	Carboplatino (CARBOPLAT®)	Produce enlaces cruzados en las cadenas del ADN	Náuseas, vómitos. Toxicidad neurológica. Mielotoxicidad.
Análogos de nucleosidos	Gemcitabina (GEMZAR®)	Inhibición nucleosídica, antimetabolito, especificidad por fase G1/S	Gastrointestinales. Mielotoxicidad. Alopecia.
Terapia hormonal (es preciso que la determinación de los receptores hormonales se haga en un laboratorio que cumpla la normativa de calidad estandarizada)			
Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos	Tamoxifeno (NOLVADEX®)	Actúa bloqueando temporalmente los receptores estrogénicos de las células tumorales	Cansancio Sofocos Flujo o sequedad vaginal Cambios de humor Hipercalcemia Efecto teratógeno Riesgo aumentado de cáncer de endometrio y sarcoma uterino Tromboembolismo venoso/embolia pulmonar

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
Inhibidores de la aromatasa	Letrozol (FEMARA®), anastrozol (ARIMIDEX®) y exemestano (AROMASIN®)	Inhiben esta enzima situada en tejido adiposo, convertora de andrógenos a estrógenos en mujeres posmenopáusicas	Dolor muscular, artralgias y rigidez articular. Osteoporosis y riesgo de fracturas. Tromboembolismo venoso/embolia pulmonar. HTA (exemestano).
Análogos LHRH	Goserelin (ZOLADEX®) o leuprolida (LUPRON®)	Suprimen la función ovárica en mujeres premenopáusicas	Síntomas de menopausia
Inhibidor del receptor estrogénico	Fulvestrant (FASLODEX®)	Actúa degradando el receptor estrogénico temporalmente	Sofocos. Náuseas. Astenia.
Terapias biológicas dirigidas			
Fármacos anti-HER2/neu	Trastuzumab (HERCEPTIN®)	Bloquea el dominio externo del receptor de membrana HER2/neu	Suelen ser leves: fiebre y escalofríos, debilidad, náuseas y vómitos, tos, diarrea y dolor de cabeza. Cardiotoxicidad tipo 2b (20%). Se precisa conocer la fracción de eyección previa y hacer controles durante el tratamiento. Mayor si se asocia a antraciclinas. Piel seca, alteración en uñas, exantema. Contraindicado en el embarazo.
	Pertuzumab (PERJETA®)	Se une a un lugar diferente del dominio extracelular del receptor HER2/neu	Contraindicado en embarazo. Duda sobre daño cardiaco. Contraindicado en cardiopatías.
	Inhibidores de la tirosinasa: lapatinib (TYVERB®). Administración vía oral	Atacan el dominio intracelular del receptor HER2/neu y del HER1	Gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea que puede ser grave. Erupción en piel. Síndrome de manos y pies. Hepatopatía. Insuficiencia cardiaca.
Inhibidores de la angiogénesis	Bevacizumab (AVASTIN®)	Actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular	Aumento de la tensión arterial. Fascitis necrosante.

La respuesta clínica tumoral se observa en un 70-90% de las pacientes con QTN, que varía en función del tipo de QT y el número de ciclos. Se han diseñado varios estudios para responder a esta cuestión.

Los esquemas de quimioterapia utilizados, incluyen antraciclinas y taxanos, preferiblemente de forma secuencial Tabla 17:

- Adriamicina-ciclofosfamida cada 21 días, 4 ciclos, seguidos de Paclitaxel semanal 12ciclos.
- Fluoracilo-Epirrubicina-Ciclofosfamida cada 3 semanas 6 ciclos.

Para algunas pacientes (ancianas, contraindicación cardiaca...) se puede utilizar esquemas sin antraciclinas :

- Ciclofosfamida-Metotrexato-Fluoracilo.

En pacientes mayores de 70 años, hay que individualizar el tratamiento, valorando la comorbilidad. Es preferible los esquemas sin antraciclinas y de menor duración: 12-16 semanas.

Tabla 17 – Esquema de tratamiento quimioterápico.

Protocolo	Dosis	Periodicidad
FAC/FEC		
Ciclofosfamida	500 mg/m ² día 1	Cada 21 días / 6 ciclos
Epirrubicina/adriamicina	90/60 mg/m ² día 1	
5-Fluorouracilo	500 mg/m ² día 1	
TAC		
Docetaxel	75 mg/m ² día 1	Cada 21 días / 6 ciclos
Adriamicina	50 mg/m ² día 1	
5-Fluorouracilo	500 mg/m ² día 1	
TC		
Docetaxel	75 mg/m ² día 1	Cada 21 días / 6 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m ² día 1	
TCH		
Docetaxel	75 mg/m ² día 1	Cada 21 días / 6 ciclos
Carboplatino	AUC 6 IV día 1	
Trastuzumab 4 mg/kg/1 ^a semana IV 1 ^a dosis y posteriormente 2 mg/kg semana/ 17 semanas y posteriormente 6 mg/kg/3 semanas hasta completar un año de tratamiento		
AC: Paclitaxel/docetaxel		
Adriamicina	60 mg/m ² día 1	Cada 21 días / 4 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m ² día 1	
Paclitaxel	80 mg/m ² semanal por 12 semanas Docetaxel 100 mg/m ² IV día	
En pacientes HER2 (+) se asociará trastuzumab al taxano cada 3 semanas y posteriormente se completará 1 año de tratamiento.		
AC: Adriamicina-Ciclofosfamida; AUC: Área bajo la curva; FAC/FEC: fluorouracilo-adriamicina-ciclofosfamida / fluorouracilo-epirrubicina-ciclofosfamida; IV: Intravenosa; TAC; docetaxel-doxorrubicina-ciclofosfamida; TCH: docetaxel-carboplatino-trastuzumab.		

I.4.2.5. Tratamientos biológicos dirigidos.

I.4.2.5.1. Fármacos anti-HER2/neu.

La llegada de los anticuerpos monoclonales supuso una revolución. El trastuzumab ha sido el primer anticuerpo monoclonal utilizado en tumores de mama HER2/neu+. Es más eficaz que la quimioterapia sola y se utiliza de forma parenteral cada 21 días. En el año 2000 se aprobó en España para cáncer de mama metastático, solo o asociado a otros agentes quimioterápicos. De momento se recomienda su asociación con un solo agente quimioterápico (paclitaxel o docetaxel) también a vinorebina o gemcitabina ([De Mattos-Arruda & Cortes, 2012](#); [Eroles, Bosch, Perez-Fidalgo, & Lluch, 2012](#); [Martin et al., 2013](#)).

En el cáncer de mama precoz se utiliza tras cirugía (como tratamiento adyuvante) asociado a quimioterapia y radioterapia y se prolonga durante un año. Todos los ensayos realizados al respecto (HERA, NSABPB31, BCIRG006) encontraron ventajas claras en cuanto a intervalo libre de enfermedad (disminución del 50% de recaídas) y casi todos en supervivencia global (mejora del 33%) ([Balduzzi et al., 2014](#); [Barok, Joensuu, & Isola, 2014](#); [Moja et al., 2012](#); [Sanford, 2014](#)).

El lapatinib es un inhibidor tirosinasa anti-HER2/neu que puede utilizarse asociado a capecitabina en cáncer de mama metastático que ha progresado con trastuzumab ([Nolting, Schneider-Merck, & Trepel, 2014](#)).

El pertuzumab ha sido aprobado en año 2013 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en primera línea de enfermedad metastásica asociado a trastuzumab y docetaxel en cáncer metastático con HER2/neu+ que ha progresado con trastuzumab ([Jhaveri & Esteva, 2014](#); [Lynce & Swain, 2014](#)).

I.4.2.5.2. Fármacos antiangiogénicos.

Como desde el inicio de la carcinogénesis se produce una neovascularización que ocasiona vasos distorsionados y flujo errático, se ha propuesto el uso de inhibidores del factor de crecimiento vascular como el bevacizumab aunque existen importantes controversias al respecto, por presentar dudas sobre riesgo-beneficio ([Bear et al., 2012](#); [Eroles et al., 2012](#); [Kumler, Christiansen, & Nielsen, 2014](#)).

I.4.2.5.3. Otras terapias dirigidas.

Se ha aprobado el uso del everolimus junto al exemestano, para mujeres posmenopáusicas con ER+ y cáncer de mama avanzado ([Hortobagyi, 2015](#)). Los factores estimuladores de colonia se utilizan por vía subcutánea en el tratamiento de la neutropenia febril y para profilaxis de la neutropenia inducida por quimioterapia ([Sourgens & Lefrere, 2011](#); [Yang, Savin, & Green, 2012](#)).

El añadir bifosfonatos a diferentes regímenes de quimioterapia no parece mejorar la supervivencia libre de enfermedad ni la general. Pero sí se conoce que disminuyen el riesgo de

eventos óseos (fracturas patológicas, dolor...) y de hipercalcemia tumoral, por lo que se utilizan de forma rutinaria en pacientes con metástasis óseas. En algún estudio se ha demostrado que estos fármacos también disminuyen el riesgo de recaídas ([Loftus, Edwards-Bennett, & Sokol, 2012](#)).

1.4.2.6. Elección del tratamiento quimioterápico

Atendiendo a las recomendaciones del consenso St. Gallen para la elección del tratamiento adyuvante ([Goldhirsch, 2013](#)) y de ESMO ([Aebi, Davidson, Gruber, & Cardoso, 2011](#)), podemos encontrarnos ante distintos escenarios clínicos.

1.4.2.6.1 Receptores hormonales positivos, HER2 negativo.

En presencia de ganglios positivos, el tratamiento incluirá quimioterapia y hormonoterapia.

Si los ganglios son negativos, en tumores pequeños de <0.5 cm, se administrará únicamente hormonoterapia, si presentara micrometástasis y criterios para tratamiento endocrino único (Tabla 18): alta positividad para RC de estrógeno y progesterona, Grado 1, índice de proliferación bajo, tamaño < o igual a 2cm, se administrará únicamente hormonoterapia. Si no los cumpliera se aplicaría quimioterapia y HT (hormonoterapia). En los casos de duda sobre la necesidad de QT, se utilizarán las plataformas genómicas (Oncotype, mammaprint).

Tabla 18 – Terapia quimio-endocrina en paciente con RE (+) y HER2 (-) ([Goldhirsch et al., 2009](#))

Características clinicopatológicas	Indicaciones relativas para terapia quimio-endocrina	Factores no útiles para la toma de decisiones	Indicaciones relativas para la terapia endocrina sola
RE and Rp	Niveles bajos de RE y Rp		Niveles altos de RE y Rp
Grado histológico	Grado 3	Grado 2	Grado 1
Proliferación	Elevada ^a	Intermedie ^a	Low ^a
Ganglios	Positivos (≥4)	Positivos (1–3)	Negativos
PVI	Presencia de PVI extensa		Ausencia de PVI extensa
Tamaño pT	>5 cm	2.1–5 cm	≤2 cm
Preferencia de la paciente	Utilizar todos los tratamientos disponibles		Rechazo de la quimioterapia por EA
Ensayos genéticos			
Test genético ^b	Puntuación alta	Puntuación intermedia	Puntuación baja

^(a) Las medidas convencionales proliferación incluyen la evaluación del Ki67 (p.ej., baja, ≤15%; intermedio, 16-30%; alta, > 30%) y la descripción patológica de la frecuencia de mitosis ([Jalava et al., 2006](#)). La fiabilidad de estas medidas pueden variar en diferentes entornos geográficos. Los test genéticos de primera generación incluyen muestreo de genes para ER, HER2 y vías de proliferación ([Paik et al., 2006](#); [van de Vijver et al., 2002](#)). Los meta-análisis indica que gran parte de la información pronóstica que aportan estos tes genéticos reside en los muestreos de los genes de proliferación ([Wirapati et al., 2008](#)), pero sus respectivas puntuaciones totales constituyen la única forma de obtener información útil en la evaluación de las indicaciones relativas de la quimioterapia.

^(b) El Grupo convino en que las pruebas de multigen validadas, si están disponibles, suponen una gran ayuda a la hora de decidir incorporar quimioterapia en casos en los que su uso era incierto tras la evaluación de los marcadores convencionales. ER, receptor estrogénico; Rp, receptor de progesterona; PT, el tamaño del tumor (es decir, el tamaño del componente invasivo); PVI, invasión vascular peritumoral.

I.4.2.6.2. Receptores hormonales positivos, HER 2 positivo.

Si los ganglios axilares están afectados, se realizará tratamiento con QT+Trastuzumab+HTP (hormonoterapia). Si los ganglios fueran negativos, en lesiones $\leq 0,5$ cm, sólo se daría HTP. En lesiones entre 0,6 y 1 cm, se administraría HTP±QT con Trastuzumab si factores de mal pronóstico. Con lesiones >1 cm, trataremos con QT+Trastuzumab+HTP.

I.4.2.6.3 Receptores hormonales negativos, HER 2 positivo.

Si los ganglios están afectados: Esquema QT con Trastuzumab.

Si ganglios negativos: en lesiones $\leq 0,5$ cm sin factores de mal pronóstico, no precisaría de tratamiento adyuvante. Si factores de mal pronóstico, considerar QT+Trastuzumab. En lesiones $>0,5$ cm, QT+Trastuzumab.

I.4.2.6.4 Receptores hormonales negativos, HER 2 negativos.

Si ganglios afectados: QTP.

Si ganglios no afectados: Lesiones $<0,5$ cm no precisan tratamiento adyuvante. Si lesiones $> 0,5$ cm, QT.

I.4.3. Radioterapia.

Las indicaciones de la radioterapia en el cáncer de mama son:

1. El tratamiento tras cirugía conservadora de la mama para reducir recurrencias locales.
2. Postmastectomía, en tumores mayores de 5 cm o con afectación ganglionar axilar.
3. Tratamiento de metástasis óseas y cerebrales.

Se puede realizar mediante radiación externa del área afectada por el tumor. La extensión a tratar depende de si se realizó mastectomía o cirugía conservadora y de la existencia o no de afectación ganglionar. Como tras la cirugía hay que esperar aproximadamente un mes a que el tejido se recupere, se suele retrasar hasta completar la quimioterapia en los tumores que la precisan. Se aplica generalmente durante 5-6 semanas, de forma diaria (de lunes a viernes). Se están ensayando nuevas pautas de tratamiento que incluyen: administración de mayores dosis en menos tiempo (3 semanas), radioterapia intraoperatoria con administración de una sola dosis en quirófano una vez realizada la cirugía conservadora, y radiación tridimensional (forma de radiación parcial acelerada) ([Bernier, 2015](#); [Esposito et al., 2015](#); [Ozyigit & Gultekin, 2014](#); [Schoenfeld & Harris, 2011](#); [Zhou et al., 2015](#)).

Otra forma de administrar la radioterapia es mediante radiación interna o braquiterapia que puede ser intersticial (introducción de partículas en catéteres alrededor del área tumoral tras la cirugía) o intracavitaria. Este último sistema se realiza a través de un dispositivo que se deja durante la cirugía conservadora fijando un extremo en el lugar indicado y el otro en el exterior,

administrándose la radiación mediante partículas introducidas en el catéter. Se aplica de forma ambulatoria, 2 veces al día durante 5 días. Además existe la posibilidad de fraccionar la radiación con menos efectos secundarios e iguales resultados ([Whelan et al., 2010](#)).

Los efectos secundarios de la radioterapia incluyen: astenia, eritema, prurito, cambios en la piel similares a los de las quemaduras solares, inflamación y sensación de pesadez en la mama, plexopatía braquial, problemas para futuras lactancias y para la reconstrucción mamaria, y tardíamente, linfedema, linfangiosarcoma y fracturas costales (estos 2 últimos son más raros).

II. Hipótesis y objetivos.

II.1. Hipótesis.

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

Se han descrito diferentes parámetros clínico-patológicos y marcadores biológicos de predicción de metástasis en los ganglios no centinela de pacientes con ganglios centinelas positivos con cáncer de mama. La incorporación de métodos moleculares mediante la utilización de la técnica OSNA para el estudio de los GC en pacientes con cáncer de mama permite una evaluación completa, rápida, objetiva y estandarizada de los mismos. Mediante esta técnica se obtiene un resultado cuantitativo el cual informa, mediante unos límites de corte preestablecidos, la ausencia de metástasis en los ganglios, o la presencia de micrometástasis o macrometástasis.

Las hipótesis planteadas en este trabajo son:

- La biopsia selectiva del ganglio centinela permite establecer correctamente el estatus axilar de las pacientes con cáncer de mama.
- El método OSNA es una técnica, con una alta sensibilidad y especificidad diagnósticas, de poco tiempo de duración, y que permite un análisis cuantitativo y no-observador dependiente de las metástasis ganglionares.
- Validar mediante un estudio de no inferioridad que la técnica O.S.N.A (One Step Nucleic Acid Amplification) aporta más ventajas clínicas y de coste-efectividad frente a la técnica clásica, en la detección de metástasis en pacientes con cáncer de mama.

II.2. Objetivos.

II.2.1. Objetivo primario.

- El objetivo principal es comparar los resultados obtenidos hasta la fecha tras BSCG y posterior análisis anatómico-patológico mediante dos técnicas: La técnica tradicional mediante el análisis de criosecciones y la técnica OSNA.

II.2.2. Objetivos secundarios.

- Establecer la relación entre el resultado del estudio histológico del ganglio centinela y su correspondencia con el estatus ganglionar axilar, así como con las principales características clínicas de las pacientes (edad, estatus menopáusico, índice de masa

corporal, tamaño y localización del tumor, estatus axilar al diagnóstico, tipo histológico del tumor, respuesta clínica y patológica del tumor) con objeto de identificar aquellas pacientes que más se beneficiarían de la técnica propuesta.

- Comparar el número de ganglios axilares extirpados en la cirugía (tanto el número de GC, como de los ganglios diseccionados en la linfadenectomía axilar), con los resultados obtenidos previamente en la fase de validación de la BSGC en pacientes con cáncer de mama.
- Analizar los factores que pueden predecir la presencia/ausencia de afectación metastásica axilar.

III. Material y Métodos

III.1. Diseño y tipo de estudio.

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de validación de la técnica OSNA comparándola con la técnica convencional (Gold standard). En el mismo se realiza la BSGC seguida de la LA, y se examinan los datos concernientes a la identificación del GC, la sensibilidad, la especificidad, los falsos negativos y los valores predictivos.

III.1.1. Periodo de estudio.

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo observacional de las pacientes con cáncer de mama, sometidas a biopsia selectiva de ganglio centinela atendidas en el Servicio de Ginecología de nuestro hospital desde su instauración en Mayo 2010 hasta Abril 2015. El estudio se llevó a cabo en el seno de la Unidad Multidisciplinar de Mama del Hospital Universitario del Henares constituida por:

- Servicio de Ginecología.
- Servicio de Radiología.
- Servicio de Anatomía Patológica.
- Servicio de Oncología médica.
- Servicio de Cirugía General y Digestivo.
- Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario de La Princesa.
- Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de La Paz.

Desde el inicio del estudio hasta mayo 2012, el procesamiento y estudio del GC, se realizó según la técnica clásica por corte en congelación y HE, a partir de esa fecha se realizó mediante técnica O.S.N.A. Realizándose hasta 2011, una validación interna de la técnica de GC.

III.2. Selección de la Población

III.2.1. Población a estudio.

La población a estudio fueron las pacientes pertenecientes al área del Hospital Universitario del Henares, con diagnóstico histológico de carcinoma de mama, realizado con biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia quirúrgica.

MUNICIPIOS	
Coslada	Velilla de San Antonio
San Fernando de Henares	Loeches
Mejorada del Campo	

Este grupo de pacientes fue intervenida quirúrgicamente y el diagnóstico fue confirmado por análisis histológico de la pieza de resección y del/los ganglio/os centinela. Cada paciente fue informada verbalmente y dio su consentimiento para la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela y cirugía pertinente, todos los consentimientos avalados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (Anexos I, II, III y IV).

Los criterios de indicación y aspectos técnicos específicos que se han seguido son: las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del año 2005 ([Lyman et al., 2005](#)) como los de la Conferencia Internacional de Consenso de Saint Gallen y a nivel nacional en la Reunión de Consenso organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, celebrada en Mayo de 2013 (Consenso Nacional SESPM. Biopsia selectiva del ganglio centinela. Valencia mayo 2013). ([Bernet et al., 2014](#)).

III.2.2. Selección del tamaño muestral.

Con respecto a la población femenina, este hospital atiende a una población total de 86.843 mujeres. Con respecto al grupo de población objeto de este estudio (> de 18 años) en total atiende a 70.891 mujeres.

Nuestro universo de trabajo estuvo constituido por la totalidad de las pacientes que se diagnosticó de cáncer de mama en el servicio de Ginecología del hospital universitario del Henares. El periodo de estudio comprende desde mayo de 2010 hasta abril 2015.

Con respecto a la tasa de incidencia de la enfermedad ajustada a la población de referencia en este caso es de 32.94.

Durante este periodo se han obtenido datos de 87 pacientes.

III.2.3. Criterios de selección de las pacientes.

III.2.3.1. Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con carcinoma infiltrante T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.
- Pacientes con carcinoma intraductal que cumpliesen los siguientes criterios:
 - Indicación de mastectomía.
 - Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios :
 - Diámetro \geq 3 cm.
 - Palpable.
 - Alto grado histológico.
 - Comedonecrosis.

- En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

III.2.3.2 Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión del estudio fueron:

- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.
- Pacientes de sexo masculino: en nuestro caso hubo 4 casos en el periodo a estudio.
- No constituyen criterios de contraindicación:
 - Biopsia escisional previa, siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
 - Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
 - Tumores multifocales y multicéntricos.
 - Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma: no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es necesaria la valoración individual de cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila ([Intra et al., 2007](#)).
 - Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital ([Mondi, Cuenca, Ollila, Stewart, & Levine, 2007](#)).

III.2.3.3. Consideraciones éticas.

Las pacientes fueron programadas para tratamiento quirúrgico de la lesión primaria y BSGC y tras ser convenientemente informadas aceptaron el tratamiento propuesto. Así mismo, todas las pacientes fueron debidamente informadas de la necesidad de realizar la punción del radiotrazador y el estudio gammagráfico para la realización del procedimiento con la autorización mediante la firma del consentimiento informado de riesgos y beneficios.

Además en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de la Paz se les proporcionaron documentos informativos tanto de la técnica de BSGC mediante radiocoloides como de las exploraciones de Medicina Nuclear en general. La identidad de las pacientes en la matriz de datos fue codificada en todo momento y se conservó la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas.

III.3. Planificación del estudio.

Se ha realizado un estudio retrospectivo, recogiendo los datos de las historias clínicas.

III.3.1. Evaluación de las pacientes

Las pacientes fueron diagnosticadas en la Consulta de Mama del Servicio de Ginecología, que está integrada dentro de la Unidad Funcional de Mama, la puerta de entrada de estas pacientes fue: Atención Primaria, Atención especializada y DEPRECAM(Programa Regional de Detección Precoz del Cáncer de Mama en la Comunidad de Madrid.).

Tras confirmación histológica, desde el Comité de Tumores se coordinó el tratamiento quirúrgico, radioterápico, quimioterápico y hormonoterápico, así como el seguimiento posterior de las pacientes (Anexo V y VI).

III.3.2. Diagnóstico inicial

En la primera consulta se procedió a realización de anamnesis, exploración mamaria y ginecológica. Dentro de las pruebas complementarias se solicitó mamografía y ecografía a aquellas pacientes que acudían sin prueba de imagen y se realizó confirmación histológica de la lesión mediante BAG. En aquellas pacientes con sospecha de afectación ganglionar se procedió a punción (P.A.A.F) de la/las adenopatías sospechosas. Una vez confirmado el diagnóstico se completó el estudio con RMN y analítica con marcadores tumorales (M.T.) incluyendo CEA y Ca 15.3.

A las pacientes con Estadios al diagnóstico II (Tumores >4 cm /T3) y estadio III, se les solicitó estudio de extensión con TAC (Tomografía axial computerizada) y gammagrafía ósea para descartar afectación metastásica.

Aquellas mujeres candidatas a QT neoadyuvante, se les dejó in situ un marcador o coil para seguimiento posterior de la lesión.

III.3.3. Seguimiento

Según el protocolo de seguimiento en nuestro centro (Anexo VI), las pacientes una vez diagnosticadas y tratadas, serán vistas cada 3 meses durante el primer año, y se les realizará: historia clínica, exploración física, mamografía anual, analítica con MT semestral, exploración ginecológica anual, sobre todo en aquellas que siguen tratamiento con TAM (Tamoxifeno). En pacientes en tratamiento con IA (inhibidores de la aromatasa) se solicitará una DMO (Densitometría ósea) de entrada y luego cada 2 años. Determinadas pacientes, consideradas de alto riesgo: triple negativo, HER 2 positivo, portadoras de BRCA, tumores > 3 cm, N2-N3, son vistas cada 3 meses durante 2 años, cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente anualmente. El resto de pruebas son solicitadas igual que en pacientes de bajo riesgo.

III.4. Método de detección del ganglio centinela

III.4.1. Metodología de la localización del ganglio centinela.

III.4.1.1. Aspectos de Medicina Nuclear:

La inoculación del radioisótopo se llevó a cabo en el Hospital La Paz el día anterior, entre 12 y 24 horas antes de la cirugía, previa descripción del proceso y firma del consentimiento informado aportado por dicho centro, ya que no disponemos de Unidad de Medicina Nuclear en nuestro centro.

III.4.1.1.1. Radiofármaco.

El trazador isotópico utilizado fue: Tc99 nanocoloide de albumina Nanocoll[®] (General Electric Healthservice) a una dosis de 74 MBq, con un tamaño de partícula entre 4 y 100 nm, y en el que al menos el 95% de las partículas coloidales tienen un diámetro menor o igual a 80 nm.

Vía de administración.

La localización de la inyección fue preferiblemente intratumoral. En aquellos casos en los que la lesión no fue palpable la inyección se realizó periareolar, mediante inyección a las 12,3, 6 y 9 horas tras confirmar previa aspiración la no inyección sobre un vaso sanguíneo. Se realizó un ligero masaje sobre la zona de administración para favorecer la migración del compuesto.

III.4.1.1.2. Linfogramagrafía.

Adquisición

Se procedió posteriormente a la confirmación de la migración precoz del trazador mediante linfogramagrafía con adquisición planar de imágenes estáticas en al menos dos proyecciones (anterior y lateral) (figura 18), para la correcta identificación del GC y evitar las interferencias de la zona donde se produjo la inyección.

Para la adquisición de las imágenes se coloca a la paciente en decúbito supino, con el brazo en abducción 90 grados, en el campo de visión de la gammacámara se incluye la mama afecta, la axila y ese hemitórax. Se utilizó una fuente plana de metacrilato de 99 Tc para dibujar el contorno del cuerpo y obtener de ese modo referencias anatómicas en las imágenes obtenidas. En ocasiones para la correcta visualización del GC, es necesario valerse de maniobras para movilizar la mama hacia línea media o utilizar dispositivos plomados para ocultar la actividad de la zona de punción.



Figura 18. Imágenes planares (lateral: imagen de la izquierda y anterior: imagen de la derecha), en las que se puede observar la zona de punción intratumoral en la mama, y la captación a nivel axilar de dos ganglios centinela.

Procesado e interpretación de imágenes.

Se realizó estudio tardío mediante adquisición de imágenes con una tomografía computerizada por emisión de fotones simples-tomografía axial computerizada (SPECT-TAC) (Figura 19). Con esta segunda técnica se intenta visualizar los ganglios no detectados con la imagen planar y así disminuir la tasa de falsos negativos. Posteriormente se procedió a marcar la piel en los puntos correspondientes a los drenajes, tanto axilares como los extraaxilares con tinta indeleble, estas marcas se confirman con un marcador radioactivo situando a la paciente bajo la gammacámara, y por último con la sonda detectora gamma.

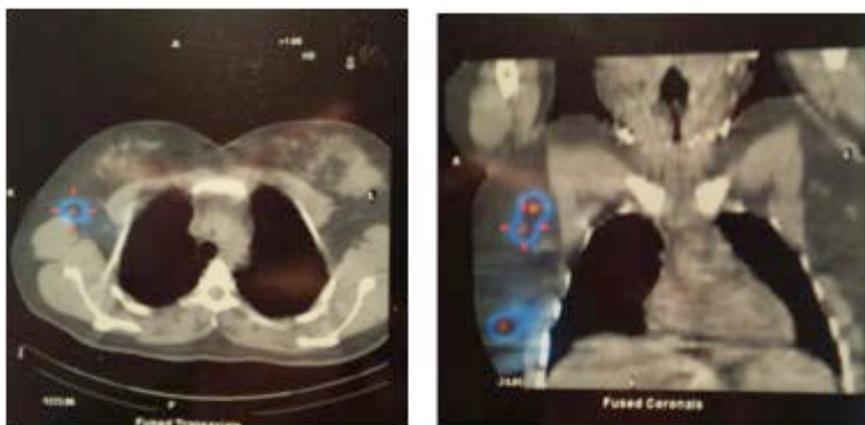


Figura 19. Drenaje a dos ganglios centinelas derechos, el más caudal se sitúa adyacente al margen lateral del dorsal ancho.

III.4.2. Metodología quirúrgica de extirpación del ganglio centinela.

III.4.2.1. Detección intraoperatoria del ganglio centinela.

En nuestro caso sólo utilizamos radiotrazador, salvo en aquellas situaciones en las que existe una dificultad en la visualización preoperatoria del drenaje, en cuyo caso usamos la técnica mixta (radiotrazador y colorante).

III.4.2.2.1. Sonda detectora gamma.

Se localiza el ganglio valiéndonos de la gammasonda, en nuestro caso el modelo SOE311 curvada formada por un cristal de teluridio de cadmio (CdZnTe) de 5x5x3 mm³ diseñada para medias energías (20-170 KeV), acoplada al módulo de tratamiento y visualización EUROPROBE 3 CE 0459 (Eurorad®) (Figura 20).



Figura 20. Sonda intraoperatoria Europrobe.

En las siguientes tablas 19 y 20 se detallan las especificaciones técnicas del módulo de tratamiento y de la sonda.

Tabla 19 – Módulo de lectura.

Alimentación eléctrica	100-230VAC 50/60 HZ, 110mA-60mA.
Seccionamiento de la alimentación	Cable de red, parte posterior del módulo.
Fusibles	2x1,6AT 250V
Clasificación de seguridad eléctrica	Clase I
Partes aplicadas	Tipo BF
Diodo laser (opcional)	Clase 3A; 2.8 mW/635 nm.
Consumo	Max. 15 watts
Índice máximo de recuento	15000 cps/s

Temperatura de uso	+15°C to +40°C
Temperatura de almacenamiento	+1°C a +40°C 10 a 95% RH sin condensación
Altura	245 mm
Anchura	233 mm
Longitud	270 mm
Peso	3,5 kg
Pédale Steute MFK 1S-MED/Eurorad	IPx7, aprobado EN60601-1

Tabla 20 – Sonda SOE311: Sonda CdTe curvada para la detección e energías bajas y medias.

Parámetros	Especificaciones
Cristal	5x5x3 mm ³ CdTe o CdZnTe (Teluro de cadmio de CZT)
Rango de energía	20-170 Kev (también puede utilizarse de 170 a 364 Kev, pero la eficiencia es mejor en la sonda Cs)
Eficiencia el detector para I-125 (27-35 KeV)	>80%
Eficiencia el detector para Tc-99m (140 KeV)	>60%
Temperatura de almacenamiento	+1°C a +40°C
Temperatura de funcionamiento	+15°C a +40°C
Peso	140 gr
Máxima humedad ambiental para un buen funcionamiento	80% a 40°C
Protección IP	IP68

III.4.2.2. Procedimiento.

El mismo día de la cirugía la paciente ingresa en nuestro Hospital por la mañana, en la sala de operaciones se coloca a la paciente en decúbito supino, con el brazo en abducción a 90 grados, y se fija el mismo para evitar subluxaciones de hombro o elongaciones del plexo braquial ipsilateral. Lo primero antes de dormir a la paciente, es confirmar la localización de las marcas cutáneas realizadas el día anterior en la Unidad de Medicina Nuclear del Hospital La Paz, este procedimiento lo lleva a cabo el Ginecólogo, ya que no disponemos de Médico Nuclear que nos asista in situ. La sonda es cubierta con una funda estéril. Una vez confirmado la localización del GC sobre la piel, se procede a desinfección de la mama y extremidad ipsilateral. Realizamos una incisión donde mayor es la captación de radiación que habitualmente suele coincidir con el lugar marcado previamente, se disecciona el tejido hasta encontrar el ganglio o los ganglios centinelas y se extirpan, confirmando ex-vivo que presenta la máxima actividad encontrada en el lecho. Tras la escisión se realiza un nuevo rastreo de la zona para descartar que existan otros ganglios que capten la radiación, al igual que procedemos a exploración digital con el fin de descartar ganglios palpables en esa zona, que podrían considerarse como posibles centinelas.

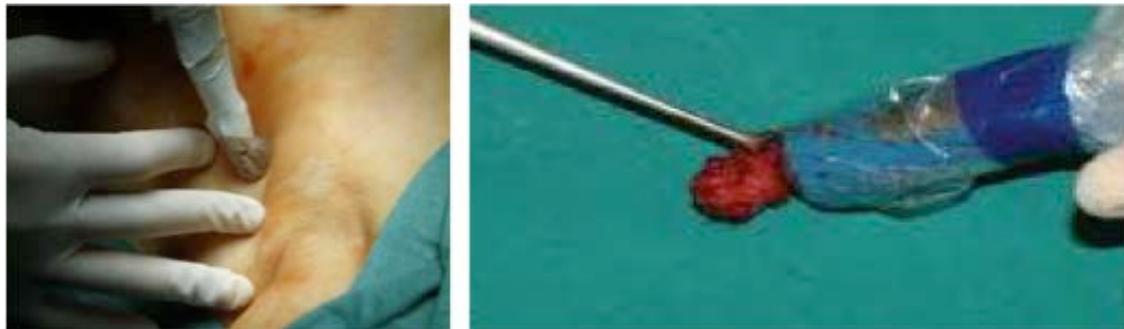


Figura 21. Detección del ganglio centinela en quirófano.

La secuencia temporal fue primero extirpación del GC, y posterior cirugía sobre la mama, con esto se pretende optimizar el tiempo en quirófano y evitar la contaminación del ganglio con tejido tumoral mamario primario.

Un auxiliar está disponible en todo momento en la sala operatoria y es quien se encarga de llevar la muestra en un recipiente adecuado e identificado con los datos de la paciente, al servicio de Anatomía Patológica. Previamente hemos hablado con dicho servicio para comunicarles que iniciamos la cirugía y cuantos ganglios centinelas por imagen se han detectado.

La muestra es recepcionada por el técnico y el anatomopatólogo, que ya disponen del material necesario e identificado para realizar el estudio intraoperatorio.

III.4.3-Metodología de análisis del ganglio centinela.

III.4.3.1. Estudio mediante técnica clásica: HE (hematoxilina-eosina) e IHQ (inmunohistoquímica).

Para el examen intraoperatorio se remitió el/los ganglio/s centinela/s en fresco al laboratorio de Anatomía Patológica. Se realizó un estudio macroscópico por parte del patólogo, que procedió a la sección del ganglio siguiendo el eje longitudinal/vertical del mismo en función de su morfología, en secciones de 2 mm de espesor aproximadamente (Figura 22). La sección más sospechosa desde el punto de vista macroscópico fue congelada a una temperatura de -20°C y posteriormente se practicó una sección de 5-10 micras, que se tiñó con hematoxilina-eosina, valorándose la presencia de malignidad.

El estudio definitivo salvo mejor criterio del Médico Patólogo, debe incluir el estudio de la totalidad del ganglio con Hematoxilina-eosina y realización de inmunohistoquímica para citoqueratinas (CK) únicamente en los cortes que seleccione el patólogo en base a la sospecha derivada del estudio histológico con HE, pues este último procedimiento es a veces la única forma capaz de determinar el diagnóstico de malignidad.

Cada ganglio/s centinela/s debe estudiarse en bloques de parafina independientes. Se realizan secciones cada 200 micras del tejido restante, obteniendo 9 cristales por cada corte analizado del ganglio: 1 Hematoxilina-eosina (H-E) y 2 cristales de inmunohistoquímica (IHQ) para

citoqueratina (CK) AE1/AE3, repitiendo la seriación tres veces. El resultado es interpretado según el tamaño de la metástasis encontrada:

- metástasis: tamaño > 2 mm.
- micrometástasis: tamaño $- a < 2 \text{ mm} \text{ y } \geq 0,2$.
- células tumorales aisladas: < 0,2 mm.

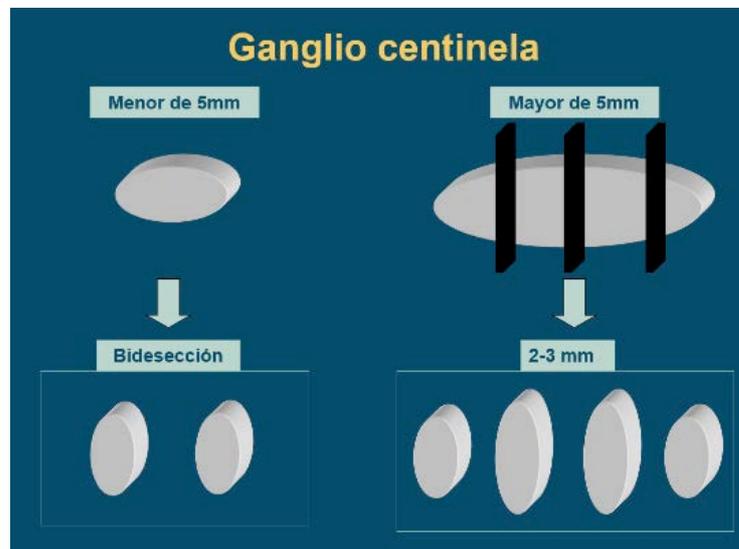


Figura 22. Secciones del ganglio en estudio intraoperatorio según técnica clásica.

Si el ganglio/s centinela/s fue positivo (en estudio intraoperatorio o definitivo) se procedió a la linfadenectomía, que fue enviada al Servicio de Anatomía Patológica y analizada siguiendo el mismo protocolo que el ganglio/s centinela/s: secciones de cada ganglio, fijación en parafina, tinción con H-E y obtención de un corte histológico de cada uno. En caso de no hallar hallazgos patológicos se procedió al análisis inmunohistoquímico, según el mismo protocolo descrito, de los ganglios de la linfadenectomía.

III.4.3.2 Estudio molecular (determinación mediante RT-PCR).

Se realizó en el laboratorio de anatomía patológica. El procesamiento de la muestra fue llevado a cabo por el patólogo asistido por un técnico manteniendo en todo momento las medidas de asepsia para evitar contaminación de la muestra con ARN. Si el traslado de ganglio/os fuera a demorarse, éste es transportado en hielo para asegurar la estabilidad ARN_m. Cada ganglio se procesó de manera independiente. El procedimiento inicial consistió en la resección de la grasa periganglionar la cual se procesó en diferido en forma independiente si el resultado del estudio ganglionar demostró compromiso metastásico con el objetivo de determinar la presencia de invasión extracapsular (Figura 23). Una vez llega el ganglio al laboratorio se reseca la grasa periganglionar con material estéril y es pesado en la balanza (el rango de peso aceptado es de 50 a 600 mg por cada determinación). La grasa reseca se fija en formol y se incluye en parafina según las recomendaciones del Consenso de la sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

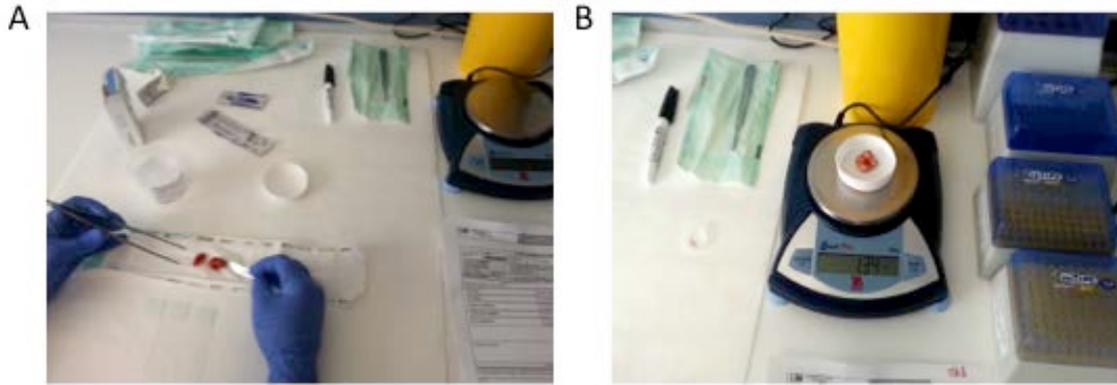


Figura 23. A: Sección de la grasa periganglionar; B: Pesado del ganglio centinela.

A continuación se procedió a homogeneizar en un reactivo especial de forma completa, todo el ganglio ó los ganglios linfáticos extraídos, y la fase líquida resultante se introdujo en la maquina RD-100i (SYSMEX®) que realiza el estudio totalmente automatizado, mediante pipeteo, amplificación y detección de ARNm de la CK19.

Equip: RD-100i



Figura 24. Equipo RD-100i (Sysmex®).

El tiempo total necesario desde el inicio de la preparación del ganglio linfático hasta la obtención de los resultados fue de aproximadamente 30 minutos para un ganglio linfático y 40 minutos para 4 ganglios linfáticos.

Como ya se ha especificado previamente lo primero es la extracción del ganglio centinela y posteriormente realizamos la cirugía sobre la mama, debemos ser minuciosos a la hora de realizar la extracción del ganglio/os, pues la contaminación de la muestra con tejido mamario o tumoral primario puede dar un resultado falso positivo. Por el contrario, ni colorantes de rastreo ni el tecnecio 99 son sustancias que interfieran en la reacción de RT-PCR.

El dispositivo fue calibrado para distinguir como positivas para tumor metastásico las muestras que contenían \geq de 250 copias/ μ L de ARNm de CK19. Los resultados se visualizaban en tres categorías diferentes (-), (+) y (++), en relación directa con el número de copias de ARNm CK19 expresado en copias por μ L. Los valores de corte, la calibración del sistema, y el cálculo del nivel de ARNm de la CK19 de la muestra fue determinado por la RD-100i mediante un sistema de control de resultados positivos y negativos para determinar si había problemas de contaminación.

Según el número de copias/ μ L de ARNm de la CK19 calculado por la RD-100i, de acuerdo al nivel de corte determinado por Tsujimoto et al. ([Tsujimoto et al., 2007](#)) En el estudio clínico de desarrollo de la técnica, el resultado intraoperatorio informado por el patólogo fue la cantidad de ganglios estudiados y el resultado de cada uno de ellos como:

- negativo ($<2,5 \times 10^2$ copias/ μ L).
- micrometástasis (H) ($2,5 \times 10^2$ a 5×10^3 copias/ μ L).
- macrometástasis ($>5 \times 10^3$ copias/ μ L).

III.5. Análisis estadístico.

La recogida de datos se realizó mediante una base datos conjunta en Microsoft ACCESS® para Windows en forma retrospectiva. Se recogieron los datos de la historia clínica en el momento de diagnóstico, tras 1 año, tras 3 años y tras 5 años.

En todos los análisis se utilizó un valor de $p < 0,05$ para indicar la presencia de significación estadística. El análisis estadístico se realizó en SPSS para Windows (SPSS v23.0, Chicago, EE.UU.).

III.5.1 Estadística descriptiva.

El análisis estadístico incluye datos descriptivos. Los datos cuantitativos se presentan mediante la media y la desviación estándar. Por su parte, las variables absolutas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas.

III.5.2 Estadística Inferencial.

Pruebas para validez: estimación de parámetros:

- 1.- Análisis de los pretest:
 - Se realiza para ver la homogeneidad.
 - Se hace con un ANOVA de un factor por 2 series.
- 2.- Análisis PRE-POS del grupo control (se realiza mediante una T student para muestras relacionadas).

III.5.3 Pruebas para el contraste de hipótesis.

1. Estudio del PRE-POST de los grupos del estudio (Madrid, Cataluña, Andalucía). Se realiza con una T de student, para muestras relacionadas.
2. Prueba de los POSTEST. Se realiza con un ANOVA por 2 series

III.5.3.1 Prueba de Anova de un factor para ver homogeneidad de medias.

El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones ($K > 2$) son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado. Este contraste es fundamental en el análisis de resultados experimentales, en los que interesa comparar los resultados de K 'tratamientos' o 'factores' con respecto a la variable dependiente o de interés:

$$\begin{aligned} H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_K = \mu \\ H_1: \exists \mu_j \neq \mu \quad j = 1, 2, \dots, K \end{aligned}$$

El Anova requiere el cumplimiento los siguientes supuestos:

- Las poblaciones (distribuciones de probabilidad de la variable dependiente correspondiente a cada factor) son normales.
- Las K muestras sobre las que se aplican los tratamientos son independientes.
- Las poblaciones tienen todas igual varianza (homoscedasticidad).

El ANOVA se basa en la descomposición de la variación total de los datos con respecto a la media global (SCT), que bajo el supuesto de que H_0 es cierta es una estimación de σ^2 obtenida a partir de toda la información muestral, en dos partes:

- Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias.
- Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las medias de las muestras con respecto a la media global.

Las expresiones para el cálculo de los elementos que intervienen en el Anova son las siguientes:

Media Global:
$$\bar{X} = \frac{\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}}{n}$$

Variación Total:
$$SCT = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{X})^2$$

Variación Intra-grupos
$$SCD = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{X}_j)^2$$

Variación Inter-grupos:
$$SCE = \sum_{j=1}^K (\bar{X}_j - \bar{X})^2 n_j$$

Siendo x_{ij} el i-ésimo valor de la muestra j-ésima; n_j el tamaño de dicha muestra y \bar{X}_j su media.

Cuando la hipótesis nula es cierta, $SCE/K-1$ y $SCD/n-K$ son dos estimadores insesgados de la varianza poblacional y el cociente entre ambos se distribuye según una F de Snedecor, con $K-1$ grados de libertad en el numerador y $N-K$ grados de libertad en el denominador. Por lo tanto, si H_0 es cierta, es de esperar que el cociente entre ambas estimaciones será aproximadamente igual a 1, de forma que se rechazará H_0 si dicho cociente difiere significativamente de 1.

III.5.3.2 Pruebas aplicables cuando existen diferencias entre las medias.

Una vez que se ha determinado que existen diferencias entre las medias, las pruebas de rango post hoc y las comparaciones múltiples por parejas, permiten determinar qué medias difieren.

Las comparaciones se realizan sobre valores sin corregir. Estas pruebas sólo se utilizan para los factores inter-sujetos. Las pruebas de comparaciones múltiples post hoc se realizan por separado para cada variable dependiente.

En las pruebas de Bonferroni y de la diferencia honestamente significativa de Tukey, se utilizan normalmente pruebas de comparaciones múltiples. La prueba de Bonferroni, basada en el estadístico t de Student, corrige el nivel crítico por el hecho de que se realizan comparaciones múltiples. La prueba t de Sidak ajusta también el nivel de significación y ofrece límites más rígidos que la prueba de Bonferroni. La prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey utiliza el estadístico de rango estudentizado, para hacer todas las comparaciones por parejas entre los grupos y calcula el porcentaje de error del experimento, en relación con el porcentaje de error de todas las comparaciones por parejas. Cuando se contrasta un gran número de parejas de medias, la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey es más potente que la prueba de Bonferroni. Para un número reducido de pares, Bonferroni es más potente.

Para nuestro estudio se ha escogido la prueba de Bonferroni para evaluar si las medias son distintas, una vez que la ANOVA nos lo indicara.

Cuando las varianzas no son iguales, se utiliza la prueba T2 de Tamhane (prueba conservadora de comparaciones por parejas basada en una prueba t), T3 de Dunnett (prueba de comparaciones por parejas basada en el módulo máximo estudentizado), prueba de comparaciones por parejas de Games-Howell (a veces liberal) o C de Dunnett (prueba de comparaciones por parejas basada en el rango estudentizado).

Habida cuenta del diseño del estudio y de las características de las variables, en nuestro estudio se ha escogido la T2 de Tamhane.

III.5.3.3. T de student para muestras relacionadas.

La prueba estadística t de Student para muestras dependientes es una extensión de la utilizada para muestras independientes. De esta manera, los requisitos que deben satisfacerse son los mismos, excepto la independencia de las muestras; es decir, en esta prueba estadística se exige dependencia entre ambas, en las que hay dos momentos uno antes y otro después. Con ello se da a entender que en el primer período, las observaciones servirán de control o testigo, para conocer los cambios que se susciten después de aplicar una variable experimental. Con la

prueba t se comparan las medias y las desviaciones estándar de grupo de datos y se determina si, entre esos parámetros las diferencias son estadísticamente significativas o si sólo son diferencias aleatorias.

III.5.3.4. Prueba de chi-cuadrado.

Esta prueba puede utilizarse incluso con datos medibles en una escala nominal. La hipótesis nula de la prueba Chi-cuadrado postula una distribución de probabilidad totalmente especificada como el modelo matemático de la población que ha generado la muestra.

Para realizar este contraste se disponen los datos en una tabla de frecuencias. Para cada valor o intervalo de valores se indica la frecuencia absoluta observada o empírica (O_i). A continuación, y suponiendo que la hipótesis nula es cierta, se calculan para cada valor o intervalo de valores la frecuencia absoluta que cabría esperar o frecuencia esperada ($E_i = n \cdot p_i$, donde n es el tamaño de la muestra y p_i la probabilidad del i -ésimo valor o intervalo de valores según la hipótesis nula). El estadístico de prueba se basa en las diferencias entre la O_i y E_i y se define como:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}.$$

Este estadístico tiene una distribución Chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad si n es suficientemente grande, es decir, si todas las frecuencias esperadas son mayores que 5. En la práctica se tolera un máximo del 20% de frecuencias inferiores a 5.

Si existe concordancia perfecta entre las frecuencias observadas y las esperadas el estadístico tomará un valor igual a 0; por el contrario, si existe una gran discrepancia entre estas frecuencias el estadístico tomará un valor grande y, en consecuencia, se rechazará la hipótesis nula. Así pues, la región crítica estará situada en el extremo superior de la distribución Chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad.

III.5.3.5. Prueba U de Mann-Whitney

La hipótesis nula del contraste es que las dos muestras, de tamaño n_1 y n_2 , respectivamente, proceden de poblaciones continuas idénticas: $H_0: f_1(x) = f_2(x)$. La hipótesis alternativa puede ser unilateral o bilateral y únicamente supone que la tendencia central de una población difiere de la otra, pero no una diferencia de forma o de dispersión. Por esta razón esta prueba es el equivalente no paramétrico de la prueba t para la diferencia de dos medias cuando las muestras son independientes pero no puede suponerse la normalidad de las poblaciones de origen.

Para realizar el contraste se ordenan conjuntamente las observaciones de las dos muestras, de menor a mayor, y se les asignan rangos de 1 a $n_1 + n_2$. Si la tendencia central de ambas poblaciones es la misma los rangos deberían distribuirse aleatoriamente entre las dos muestras y el rango medio correspondiente a las observaciones de una muestra debería ser

muy similar al correspondiente a las observaciones de la otra. El estadístico de prueba U de Mann-Whitney se construye a partir de la suma de rangos de una de las muestras, R_i , elegida arbitrariamente:

$$U_i = n_1 n_2 + \frac{n_i(n_i + 1)}{2} - R_i \quad \text{donde } i = 1, 2$$

Para tamaños de muestra pequeños la distribución del estadístico U, bajo el supuesto de que la hipótesis nula sea cierta, es discreta y está tabulada. Si los tamaños son suficientemente grandes la distribución del estadístico se aproxima a una normal de parámetros:

$$\mu_U = \frac{n_1 n_2}{2} \quad \sigma_U^2 = \frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}$$

El estadístico de prueba es el valor Z:

$$Z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U}$$

La región de rechazo de H_0 se localiza en las dos colas de la normal tipificada si H_1 no es direccional o en una de las colas si H_1 es direccional.

III.5.3.6. Estudios de regresión.

Se realizó un estudio de regresión logística paso a paso para los diferentes factores de riesgo para determinar si había diferencias entre los grupos evaluados mediante la técnica convencional y la técnica OSNA en la detección de metástasis en los ganglios centinela estudiados intraoperatoriamente.

En segundo tiempo se realizó un estudio de regresión logística univariado y multivariado en el grupo de la segunda fase, entre las pacientes que presentaron ganglios no centinela positivos después de un diagnóstico positivo del ganglio centinela mediante la técnica OSNA.

IV. Resultados.

IV.1. Perfil demográfico.

IV.1.1. Población de referencia.

La población de referencia se corresponde a la población de la zona de influencia del Hospital Universitario del Henares, centro sanitario construido por la Comunidad de Madrid que abrió sus puertas el 11 de febrero de 2008 para dar atención especializada, cercana y de la máxima calidad a la población de los municipios de Coslada, San Fernando de Henares, Mejorada del Campo, Loeches y Velilla de San Antonio, que libremente lo elijan.

Coslada (figura 25) es un municipio situado en la zona este de la Comunidad de Madrid, España. Ubicado en el Corredor del Henares, con una extensión de 11,7 km² y unos 90.000 habitantes (88.847[†]). Limita al este con San Fernando de Henares y con Madrid, y limita también con Madrid al norte, al sur y al oeste. Salvo su límite con San Fernando, se encuentra rodeado por el término municipal de Madrid.

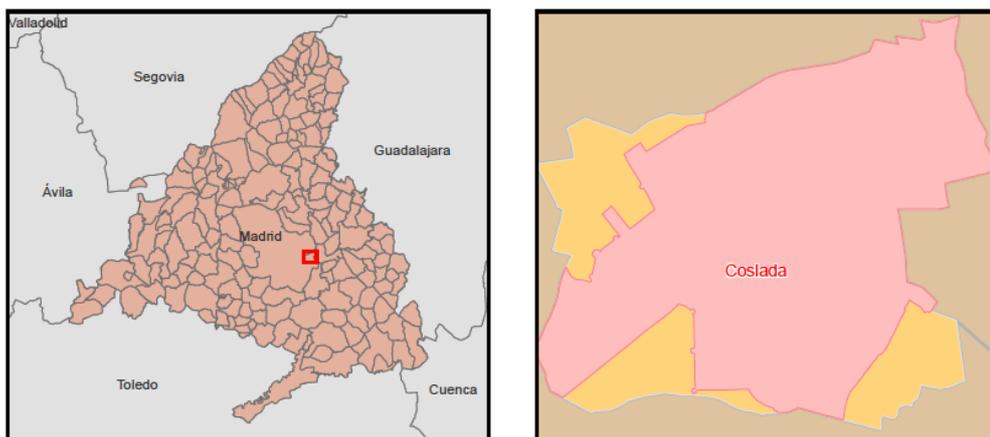


Figura 25. Termino municipal de Coslada.

Coslada se sitúa en el Valle del Henares en su nexo con la Cuenca del Jarama. Conformar una sucesión urbana con San Fernando de Henares, en un cruce de caminos a la salida noreste de Madrid, entre las autopistas A-2, M-40 y M-45. Localizado a escasa distancia del aeropuerto internacional de Madrid-Barajas, con accesos por ferrocarril y recientemente, por la línea 7 del Metro de Madrid. Sus límites han ido variando históricamente y lindaba con poblaciones algunas de ellas hoy desaparecidas y otras absorbidas por el municipio de Madrid (Ambroz, Vicálvaro o Canillejas entre otras). Hoy limita con los municipios de Madrid y San Fernando de Henares.

Su proximidad a Madrid hace que se encuadre en el área de influencia de la capital. No obstante, Coslada siempre se ha configurado como una ciudad independiente. Toda la franja

[†] Datos INE 2014

norte de su término municipal está ocupada por zonas industriales especializadas en la logística y actividades complementarias al transporte.



Figura 26 – Evolución de la población en el municipio de Coslada.

Está situada cerca de la vega del río Jarama, en cuyo margen derecho se asienta, y sirve de límite al término municipal en su parte norte. De Norte a Sur por el Este, la recorría el Teatinos, arroyo que nace por encima de Ambroz y fluye al Jarama. Una pequeña fracción de su territorio está incluida en el Parque Regional del Sureste.

San Fernando de Henares, oficialmente el Real Sitio de San Fernando de Henares, es un municipio situado al este de la Comunidad de Madrid, a unos 15 km de Madrid, en España (Figura 27).

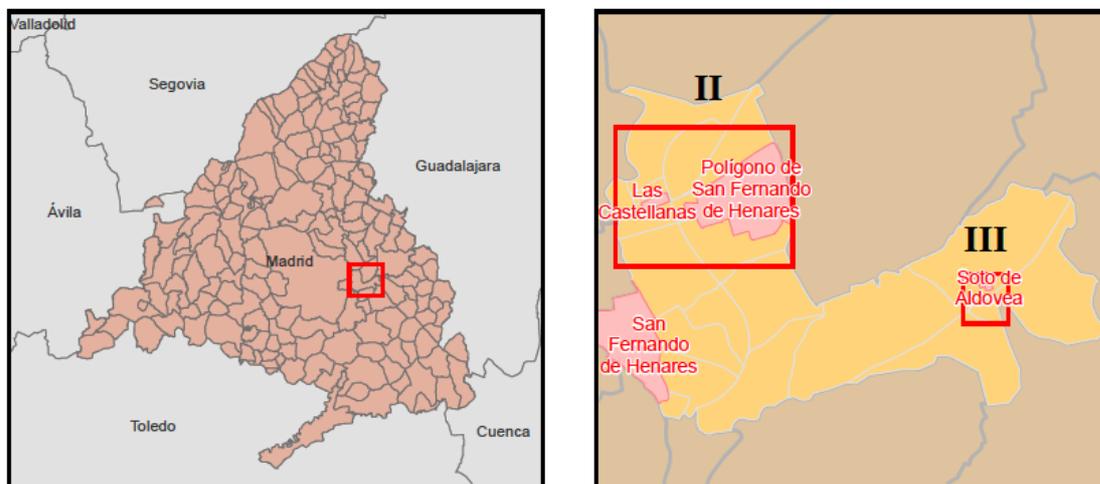


Figura 27. Termino municipal de San Fernando de Henares.

San Fernando tiene una población de 40781 habitantes. La explosión demográfica comenzó en 1970, que aumentó en 10.000 personas en 10 años (Figura 28). Esto fue debido a la inmigración proveniente de otros lugares de España y de Europa. En la actualidad la población se ha estabilizado.



Figura 28. Evolución demográfica de san Fernando de Henares.

El municipio de Mejorada del Campo se encuentra a sólo 26 kilómetros al este de la ciudad de Madrid, lindando con San Fernando de Henares (Figura 29). Fue declarado villa de realengo por Felipe II, en 1593. Pertenece a la zona de turismo de Madrid de la Cuenca del Henares.

Este municipio está enclavado en la confluencia del Henares con el Jarama, dentro del Parque regional del Sureste, que recorre los cursos bajos de los ríos Manzanares y Jarama, y del que podemos destacar, a su paso por Mejorada, el paseo fluvial de Las Islillas, que cuenta con zonas habilitadas para actividades recreativas, observatorio de aves, paseos en bicicleta y merenderos.

Esta localidad tiene un gran interés paleontológico, ya que en su término municipal podemos encontrar restos de asentamientos del paleolítico y el neolítico, así como de la posterior romanización, junto con algunos vestigios musulmanes.

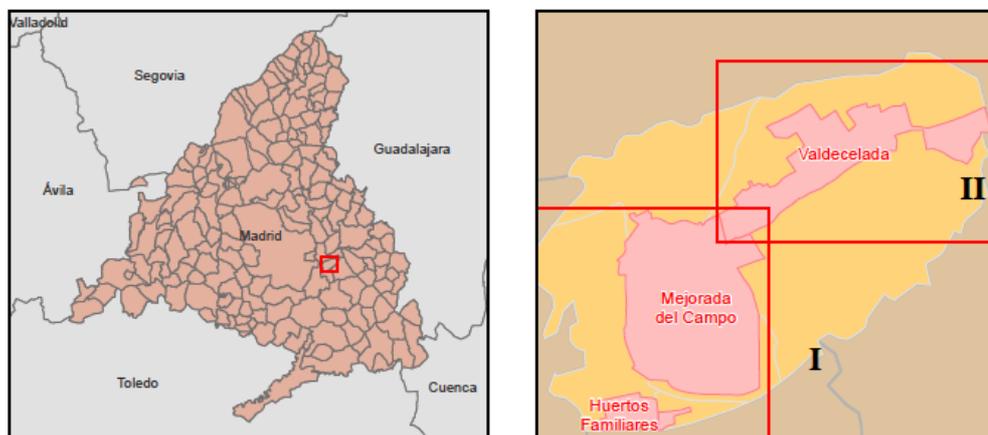


Figura 29. Termino municipal de Mejorada del Campo.

En la actualidad cuenta con una población de 22763 habitantes, habiendo sufrido un importante crecimiento desde principios de este siglo (Figura 30).

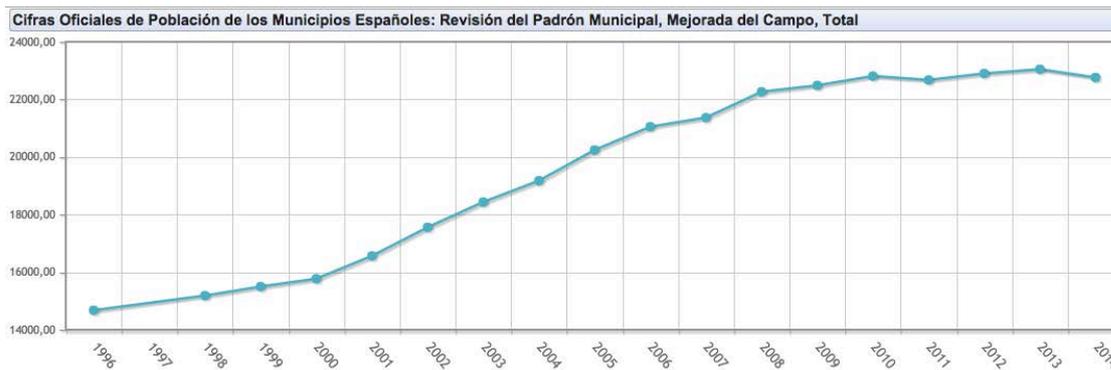


Figura 30. Evolución demográfica de Mejorada del Campo.

El municipio de Loeches se encuentra situado en el Sureste de la Comunidad de Madrid, estando a 10 kilómetros de la autopista de peaje R3 y a 12 kilómetros de la A3 (Autovía del Sureste) (Figura 31). Loeches, que abarca una extensión de 44,1 kilómetros cuadrados, está situado a tan sólo 32 kilómetros de Madrid.

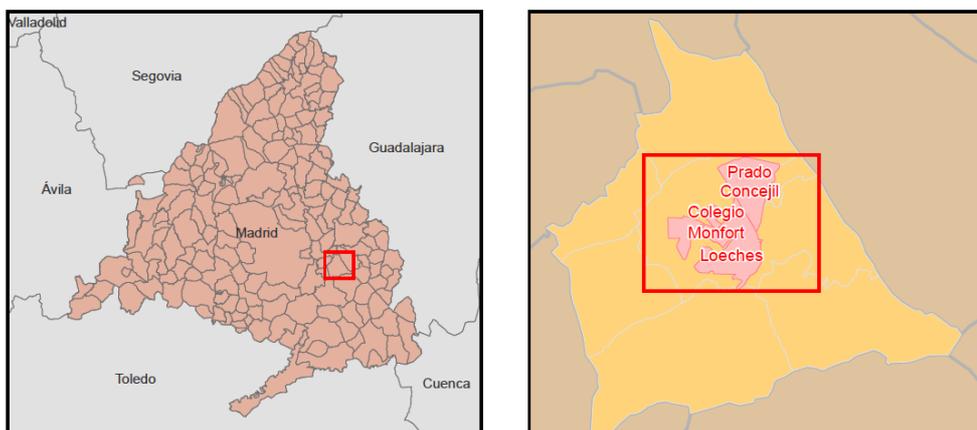


Figura 31. Termino municipal de Loeches.

Loeches que, Según el INE, el 1 de enero de 2014 contaba con 8159 habitantes (Figura 32), con un constante ascenso desde principios de este siglo.

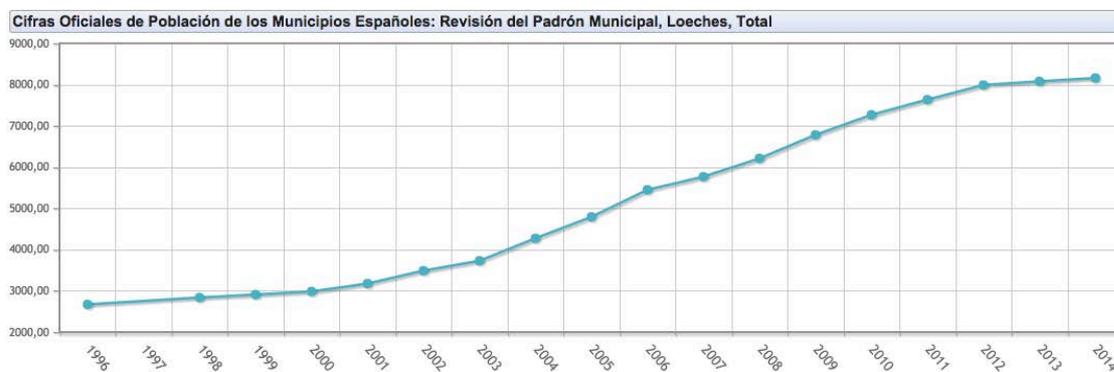


Figura 32. Evolución de la población de Loeches.

Velilla de San Antonio (Figura 33), es un municipio de la provincia y Comunidad de Madrid, situado a 15km de la capital. La mayor parte de su término municipal se asienta en la vega del Jarama, dentro del área protegida del Parque Regional del Sureste. Limita con Mejorada del Campo, Loeches, Arganda del Rey y Rivas Vaciamadrid. En el término municipal se asientan tres polígonos industriales. Los cultivos de cereales y productos hortofrutícolas se han mantenido en parte del término.

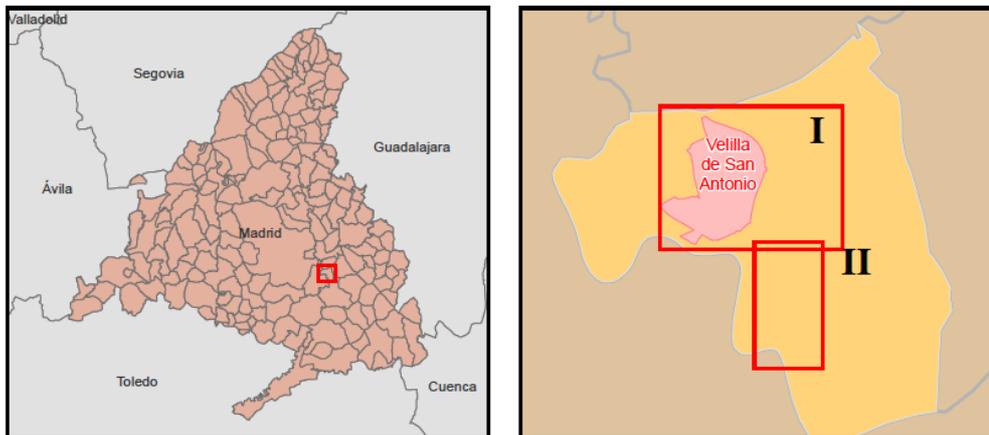


Figura 33. Terminio municipal de Velilla de San Antonio.

El municipio, que tiene una superficie de 14,35 km², cuenta según el padrón municipal para 2014 del INE con 12 334 habitantes (Figura 34) y una densidad de 859,51 hab. /km².



Figura 34. Evolución demográfica de Velilla de San Antonio.

IV.1.2. Población asistencial.

El Hospital Universitario del Henares Forma parte del SERMAS Dirección Asistencial Centro, junto al hospital de La Princesa (Madrid). Su obra civil se inició el 14 de mayo de 2007, y se inauguró el 8 de febrero de 2008. Este centro sanitario cuenta con 187 camas, 7 quirófanos, 11 salas de radiodiagnóstico, entre otras dependencias y una superficie total construida de 58.149 m². Su cobertura de asistencia sanitaria cubre las ciudades de Coslada, San Fernando de Henares, Mejorada del Campo, Velilla de San Antonio y Loeches, con una población aproximada de 170.000 Habitantes. Este hospital público está gestionado por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Con respecto a la población femenina, este hospital atiende a una población total de 86.843 mujeres. Con respecto al grupo de población objeto de este estudio (> de 18 años) en total atiende a 70.891 mujeres (Figura 35).

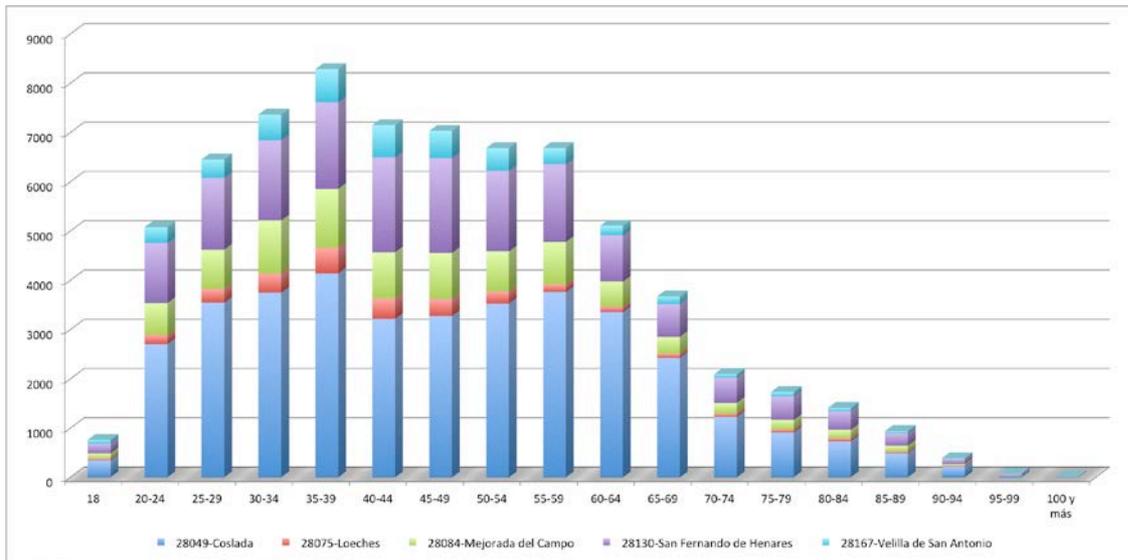


Figura 35. Distribución de las mujeres > de 18 años.

En la figura 36 se observa que mayoritariamente se atiende a población española, estando la media de población inmigrante entorno al 12 %, siendo Coslada el municipio que acoge a mayor porcentaje de población inmigrante.

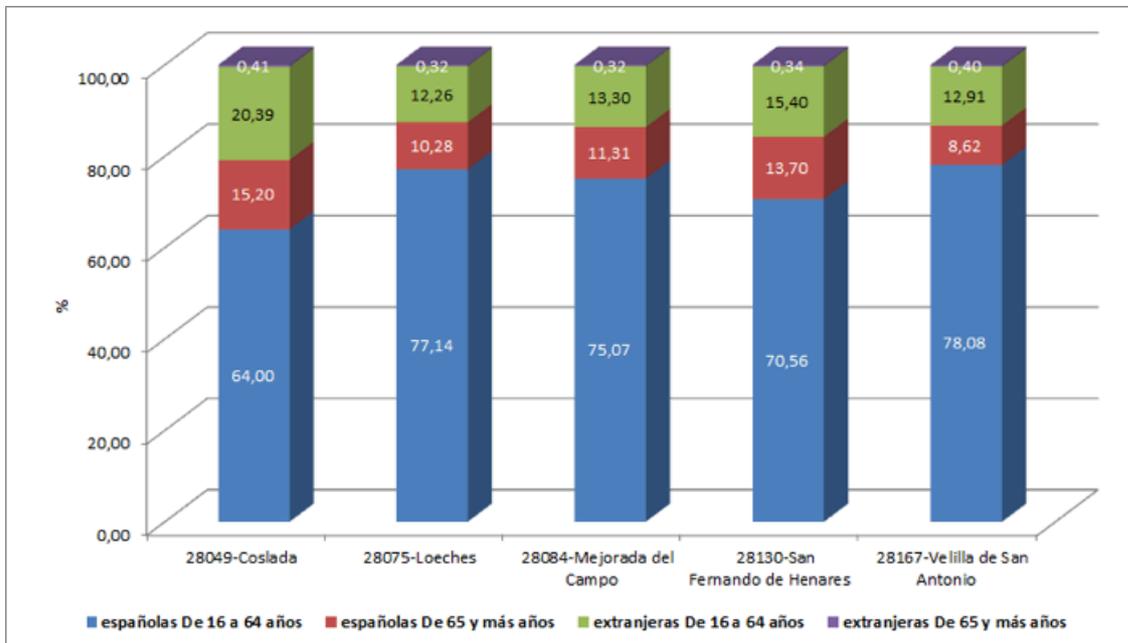


Figura 36. Distribución por nacionalidad de las pacientes atendidas en el hospital.

IV.2. Homogeneidad de grupos - pruebas de homogeneidad de medias.

En los siguientes apartados se resumen los datos de las pruebas de homogeneidad de medias para las siguientes medidas:

- Edad.
- Peso.
- Altura.
- Edad menarquia.
- Gestaciones.
- Partos.
- Numero de lactancias.
- Edad menopausia.
- Numero de nódulos.
- KI67.

Tras realizar la prueba de ANOVA sobre estas variables no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de estudio en ninguna de las variables (Tabla 21) ni intra-grupos, ni inter-grupos, por lo que podemos confirmar que ambos grupos son homogéneos.

Tabla 21 – Estadísticos descriptivos para las variables indicadas en los dos grupos de estudio.

Variable	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del IC para la media		Min	Max
						Lim inf	Lim sup		
Edad	OSNA	51	56,88	9,852	1,380	54,11	59,65	38	80
	CLASICA	36	54,36	8,184	1,364	51,59	57,13	38	73
	Total	87	55,84	9,233	,990	53,87	57,81	38	80
Peso	OSNA	51	66,78	8,821	1,235	64,30	69,27	49	84
	CLASICA	36	65,75	11,440	1,907	61,88	69,62	48	110
	Total	87	66,36	9,938	1,065	64,24	68,47	48	110
Altura	OSNA	51	161,84	21,771	3,049	155,72	167,97	14	175
	CLASICA	36	163,72	4,260	,710	162,28	165,16	155	176
	Total	87	162,62	16,847	1,806	159,03	166,21	14	176
Edad Menopausia	OSNA	35	49,60	4,692	,793	47,99	51,21	34	57
	CLASICA	20	50,95	2,781	,622	49,65	52,25	46	55
	Total	55	50,09	4,124	,556	48,98	51,21	34	57
Edad Menarquia	OSNA	51	12,14	1,000	,140	11,86	12,42	10	14
	CLASICA	36	11,58	1,680	,280	11,02	12,15	9	15
	Total	87	11,91	1,344	,144	11,62	12,19	9	15
Gestaciones	OSNA	51	2,16	1,701	,238	1,68	2,64	0	10
	CLASICA	36	2,36	1,397	,233	1,89	2,83	0	5
	Total	87	2,24	1,577	,169	1,91	2,58	0	10
Partos	OSNA	51	1,75	1,146	,160	1,42	2,07	0	4
	CLASICA	36	1,92	1,156	,193	1,53	2,31	0	5
	Total	87	1,82	1,147	,123	1,57	2,06	0	5

Variable	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del IC para la media		Min	Max
						Lim inf	Lim sup		
Lactancias	OSNA	24	2,38	,824	,168	2,03	2,72	1	4
	CLASICA	21	2,05	1,284	,280	1,46	2,63	1	5
	Total	45	2,22	1,064	,159	1,90	2,54	1	5
Nº Nódulos	OSNA	49	1,04	,286	,041	,96	1,12	0	2
	CLASICA	36	1,08	,604	,101	,88	1,29	0	4
	Total	85	1,06	,446	,048	,96	1,16	0	4
KI67	OSNA	49	22,04	23,153	3,308	15,39	28,69	2	98
	CLASICA	32	30,72	33,081	5,848	18,79	42,65	5	165
	Total	81	25,47	27,639	3,071	19,36	31,58	2	165

Tabla 22 – ANOVA para las variables indicadas

Variable	Diferencia	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Entre grupos	134,147	1	134,147	1,584	,212
	Dentro de grupos	7197,600	85	84,678		
	Total	7331,747	86			
Peso	Entre grupos	22,577	1	22,577	,227	,635
	Dentro de grupos	8471,377	85	99,663		
	Total	8493,954	86			
Alt	Entre grupos	74,515	1	74,515	,260	,611
	Dentro de grupos	24333,967	85	286,282		
	Total	24408,483	86			
Edad menopausia	Entre grupos	23,195	1	23,195	1,373	,247
	Dentro de grupos	895,350	53	16,893		
	Total	918,545	54			
Edad Menarquia	Entre grupos	6,475	1	6,475	3,699	,058
	Dentro de grupos	148,789	85	1,750		
	Total	155,264	86			
Gestaciones	Entre grupos	,880	1	,880	,351	,555
	Dentro de grupos	213,051	85	2,506		
	Total	213,931	86			
Partos	Entre grupos	,621	1	,621	,470	,495
	Dentro de grupos	112,436	85	1,323		
	Total	113,057	86			
Nº lactancias	Entre grupos	1,200	1	1,200	1,063	,308
	Dentro de grupos	48,577	43	1,130		
	Total	49,778	44			
Nº nódulos	Entre grupos	,038	1	,038	,187	,667
	Dentro de grupos	16,668	83	,201		
	Total	16,706	84			
KI67	Entre grupos	1457,786	1	1457,786	1,930	,169
	Dentro de grupos	59656,387	79	755,144		
	Total	61114,173	80			

IV.3. Perfil socio-cultural

En el estudio se han incluido finalmente 87 mujeres mayores de 18 años con una edad media en el primer diagnóstico de 55,84 (\pm 9,23) años, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados. (Tabla 23).

Tabla 23 - Edad

	N	Media	Desviación estándar
OSNA	51	56,88	9,852
CLAS	36	54,36	8,184
Total	87	55,84	9,231

Si nos centramos en los rangos de edad (figura 37), vemos que el mayor número de casos se diagnostica en los 50-59 años, no existiendo diferencias entre los dos grupos de estudio en los distintos rangos de edad ($p=0,560$ para la prueba de la X^2).

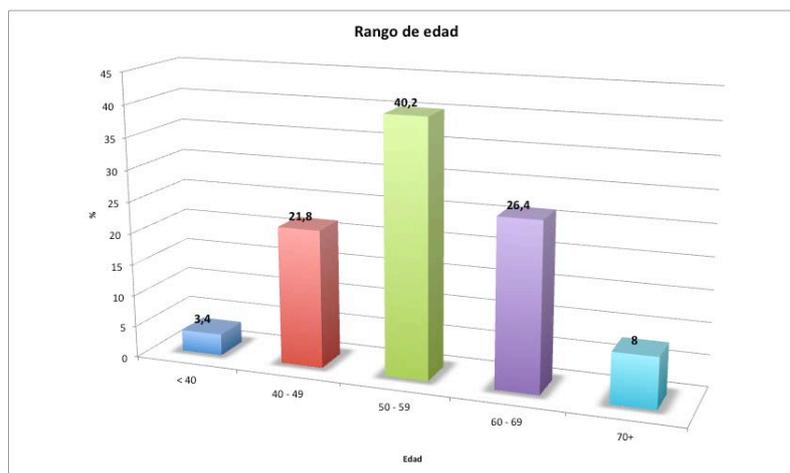


Figura 37. Distribución de las pacientes (%) por rango de edad.

Con respecto a la nacionalidad, el 93,1 % eran de nacionalidad española (Figura 37) y el 5,7 % de nacionalidad rumana, lo que coincide con el perfil de demográfico de las poblaciones atendidas.

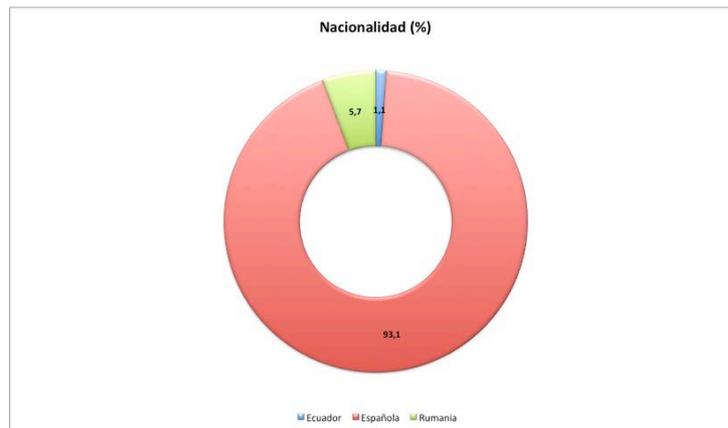


Figura 38. Nacionalidad de las participantes en el estudio.

Si comparamos entre los dos grupos vemos que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,697$ para la prueba de la X^2) confirmándose que la distribución de las nacionalidades se mantiene en los dos grupos (tabla 24).

Tabla 24 – Distribución de nacionalidades en los dos grupos de tratamiento

	OSNA		CLÁSICA	
	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
Ecuador	1	2,0%	0	0,0%
España	47	92,2%	34	94,4%
Rumania	3	5,9%	2	5,6%
Sig	0,697 ^{a,b}			
a. Más del 20% de las casillas de la subtabla han esperado recuentos de casilla menores que 5. Los resultados del chi-cuadrado podrían no ser válidos.				
b. El recuento de casilla mínimo esperado en esta subtabla es menor que uno. Los resultados del chi-cuadrado podrían no ser válidos.				

IV.4. Características clínicas y de salud.

IV.4.1. Variables antropométricas

En primer lugar se ha analizado el Índice de Masa Corporal (IMC). El índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet se midió aplicando la fórmula $IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$ y se expresó en Kg/m^2 . Siguiendo las recomendaciones de la OMS se clasificó el estado nutricional de acuerdo con el IMC estableciendo los siguientes grupos:

- Infrapeso: $IMC < 18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$.
- Normal: $IMC = 18,5 - 24,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$.
- Sobrepeso: $IMC = 25 - 29,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$.
- Obesidad tipo I: $IMC = 30 - 34,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$.
- Obesidad tipo II: $IMC = 35 - 39,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$.
- Obesidad tipo III: $IMC \geq 40 \text{ Kg}/\text{m}^2$.

En global la población presenta un IMC de 24,75 (\pm 4,32), lo que indica un peso normal (Tabla 25), manteniéndose este valor entre los dos grupos (Tabla 26), no habiendo diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables.

Tabla 25 – Variables antropométricas.

Variable	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	Sig
Peso	OSNA	51	66,78	8,82	1,24	
	CLASICA	36	65,75	11,44	1,91	
	Total	87	24,75	9,94		0,47
Altura	OSNA	51	164,31	6,34	0,89	
	CLASICA	36	163,72	4,26	0,71	
	Total	87	164,07	5,55		0,52
IMC	OSNA	51	24,8896	4,28	0,60	
	CLASICA	36	24,5506	4,42	0,74	
	Total	87	24,75	4,32		0,90

IV.4.2. Hábito tabáquico.

En el apartado de hábito tabáquico, el 22% de las pacientes declararon ser fumadoras, con una media de 13,59 (\pm 6,39), no habiendo diferencias entre los dos grupo ($p=0,164$ para la prueba de la T de student).

IV.4.3. Antecedentes ginecológicos

Con respecto a la menarquia en ambos grupos, la edad de la primera regla (menarquia) estaba en torno a los 12 años (11,91 \pm 1,34 años) no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,058$ para la prueba de la T de student).

Al analizar el número de gestaciones y partos, se observa que existe una correlación entre ambas variables (tabla 26) encontrándose una media de 2,24 gestaciones con una media de 1,82 partos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables entre ambos grupos ($p=0,555$ y $0,495$ para la prueba de la T de student respectivamente).

Tabla 26 – Gestaciones y partos.

Variable	Técnica	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Número de gestaciones	OSNA	51	2,16	1,701	0,238
	CLASICA	36	2,36	1,397	0,233
	Total	87	2,24	1,577	
Número de partos	OSNA	51	1,75	1,146	0,160
	CLASICA	36	1,92	1,156	0,193
	Total	87	1,82	1,147	

Con respecto a la lactancia, el 50 % (Tabla 27) de las mujeres reportaron haber dado lactancia materna, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

Tabla 27 – Lactancia.

Técnica	NO		SI	
	N	%	N	%
OSNA	28	65,1	23	52,3
CLASICA	15	34,9	21	47,7
Total	43	49,4	44	50,6

Con respecto al número de lactancias y el tiempo medio de las mismas, se observa una media de 2,22 lactancias con una duración media de 3,61 meses, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguno de los parámetros medidos ($p=0,308$ y $0,404$ para la prueba de la T de student respectivamente).

En relación al uso de anticoncepción hormonal, solo el 16,1 % de las pacientes reportó haber utilizado este tipo de anticonceptivos, con una duración media de $3,86 \pm 3,461$ años, siendo mayor la duración en las pacientes del grupo OSNA con una media de casi 5 años, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,057$ para la prueba de la T de Student) (Tabla 28).

Tabla 28 – Anticoncepción hormonal.

Técnica	NO		SI		Tiempo (años)
	N	%	N	%	
OSNA	43	84,3%	8	15,7%	$4,38 \pm 4,340$
CLASICA	30	83,3%	6	16,7%	$1,94 \pm 0,792$
Total	73	83,9	14	16,1	$3,86 \pm 3,461$

El 32 % de las pacientes se encontraban o reportaban tener síntomas de pre-menopausia, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,510$ para la prueba de la X^2) (Tabla 29).

Tabla 29 – Premenopausia.

Técnica	No		Si	
	N	%	N	%
OSNA	36	70,6	15	29,4
CLASICA	23	63,9	13	36,1
Total	59	67,8	28	32,2

En el momento del inicio del estudio el 64,4 % de las mujeres habían entrado ya en la menopausia con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas a los $50,09 \pm 4,124$ años (tabla 30), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,323$ para la prueba de la X^2 y $p=0,059$ para la prueba de la T de student).

Tabla 30 – Menopausia.

Técnica	No		Si		Tiempo (años)
	N	%	N	%	
OSNA	36	70,6	15	29,4	49,60±4,692
CLASICA	15	41,7%	21	58,3	50,95±2,781
Total	31	35,6	56	64,4	50,09±4,124

IV.4.3. Antecedentes de cáncer de mama u otro tipo de cáncer.

Con respecto a los antecedentes personales de cáncer de mama, el 22 % de las pacientes reportó tener antecedentes personales de cáncer de mama (Figura 39), de ese grupo de pacientes de los cuales el 41,9 % eran por parte de la madre.

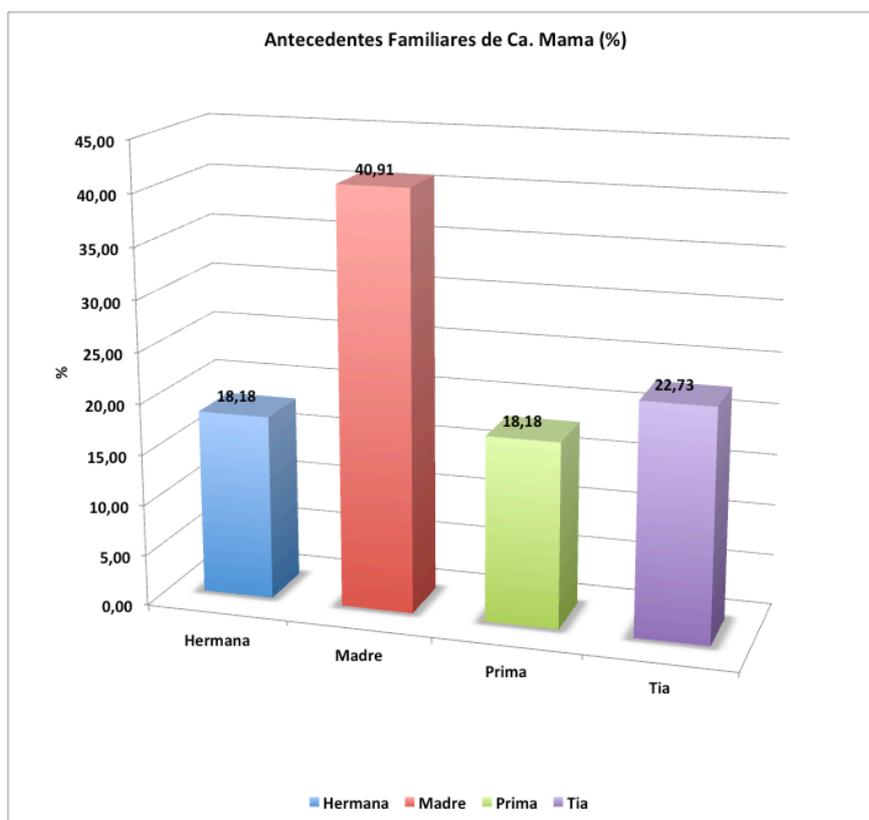


Figura 39. Antecedentes familiares de cáncer de mama (%).

Si analizamos por grupos, vemos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupo de estudio (Tabla 31).

Tabla 31. Grado de parentesco de Antecedentes de Ca. Mama en los dos grupos de estudio.

Técnica	Hermana		Madre		Prima		Tía	
	N	%	N	%	N	%	N	%
OSNA	3	21,43%	4	28,57%	3	21,43%	4	28,57%

CLASICA	1	12,50%	5	62,50%	1	12,50%	1	12,50%
----------------	---	--------	---	--------	---	--------	---	--------

Con respecto al tipo de antecedentes de cáncer de mama padecido por el familiar, la mayoría lo desconocía o no sabía cuál era.

En el análisis de los antecedentes personales de cáncer de mama, únicamente se detectaron 2 casos con antecedentes personales de cáncer de mama, todos en el grupo de las pacientes de la técnica OSNA, siendo 1 caso de Carcinoma Ductal Infiltrante y otro caso de Luminal B, con un tiempo medio de recaída de 15 meses.

Con respecto al cáncer de ovario, sólo hubo una paciente con antecedentes de este tipo de cáncer, y 3 pacientes con otro tipo de cáncer.

IV.5. Visita inicial.

Como se ha indicado en el apartado de material y métodos el estudio se ha diseñado en tres fases, una visita inicial, seguimiento a 1 año, a 3 años y 5 años.

En la visita inicial, el motivo principal de consulta si difiere entre los dos grupos (Figura 40), aunque no suponen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,350$ para la prueba de la X^2):

- Grupo OSNA: Hallazgo de nódulos durante anamnesis anterior (45,10 %).
- Grupo Técnica clásica: Deprecam (55.6 %).

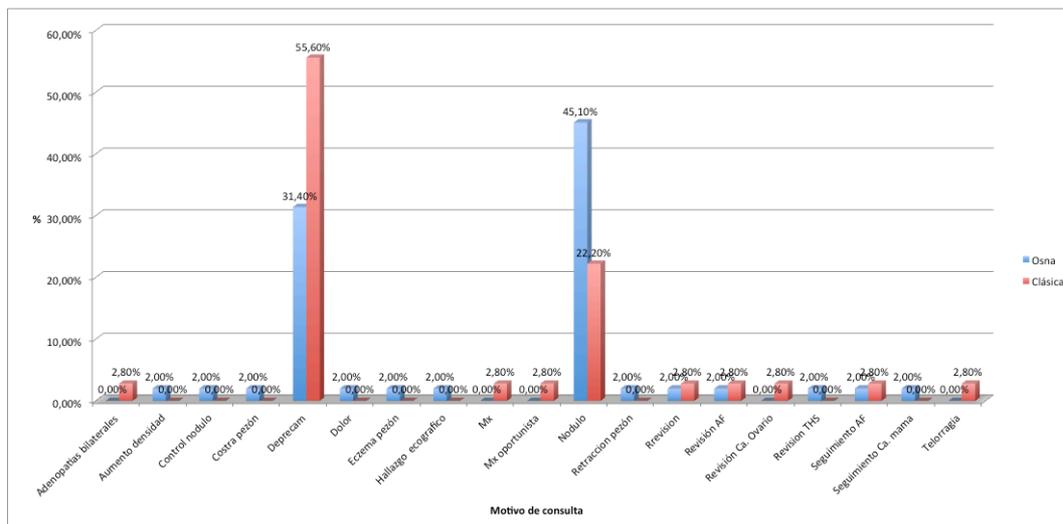


Figura 40. Motivo de consulta. Deprecam: Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama; Mx: Mamografía; AF: Antecedentes Familiares.; THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.

IV.5.1. Características del tumor primario.

IV.5.1.1. Localización.

La localización global de los tumores primarios se recoge en la tabla 1, se puede observar que en global la localización principal es en el cuadrante superior externo en ambas mamas.

Tabla 32- Localización del tumor primario

	Mama Derecha (N=41)		Mama Izquierda (n=47)	
	N	%	N	%
CSE	20	48,78%	21	44,68%
CSI	6	14,63%	2	4,26%
CIE	5	12,20%	3	6,38%
CII_D	4	9,76%	5	10,64%
ICS_D	6	14,63%	11	23,40%
ICE_D	1	2,44%	4	8,51%
ICInt_D	1	2,44%	0	0,00%
ICInf_D	0	0,00%	1	2,13%

La localización por grupos se resume en las figuras 41 y 42.

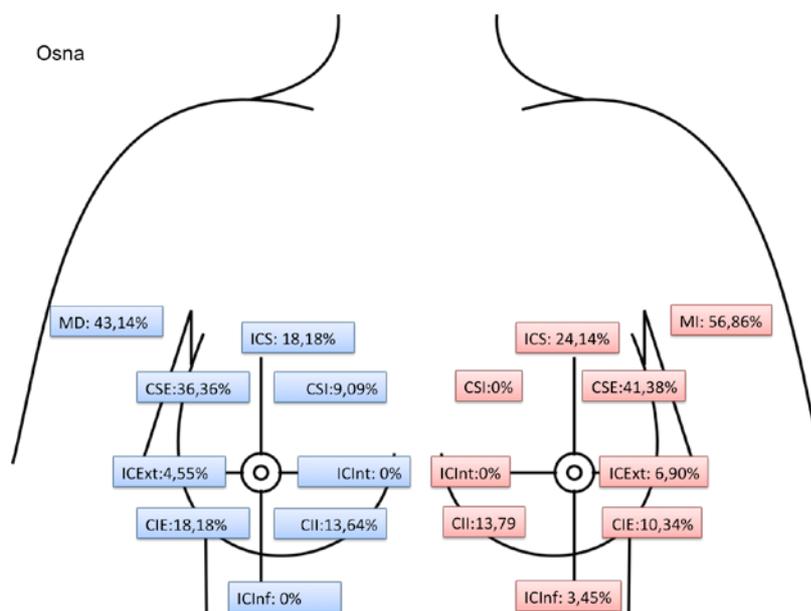


Figura 41. Distribución de los tumores primarios en el grupo OSNA.

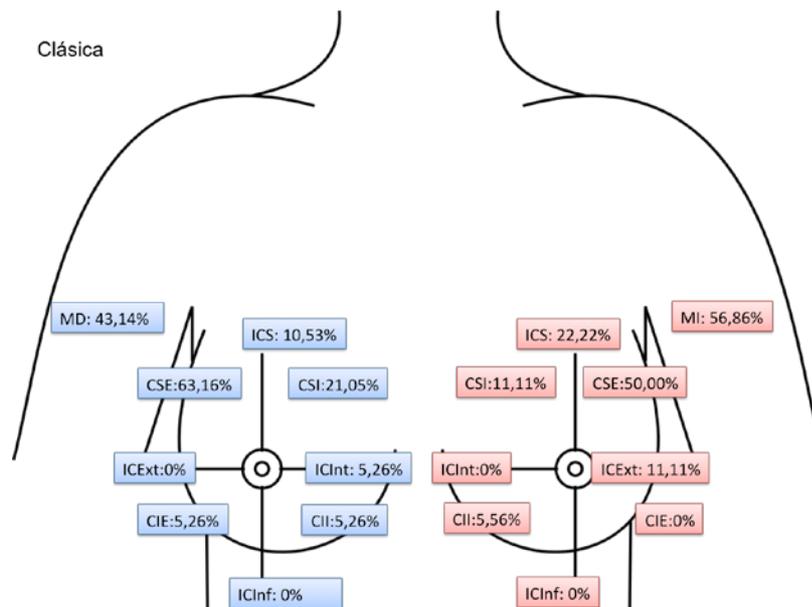


Figura 42. Distribución de los tumores primarios en el grupo de la Técnica clásica.

Al comparar ambos grupos se observa diferencias en la localización en la mama derecha en el CSE entre el grupo OSNA y el grupo de la técnica clásica (36,36 % vs 63,16 % $p=0,029$), no habiendo diferencias estadísticamente significativas en el resto de las localizaciones.

IV.5.1.2. Número de nódulos y tamaño tumoral.

Con respecto al número de nódulos, la media total es de $1,06 \pm 0,446$ (rango 1-4), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,102$ para la prueba de la T de Student) (Tabla 33).

Tabla 33 – Número de nódulos.

Técnica	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
OSNA	49	1,04	0,286	0,041
CLASICA	36	1,08	0,604	0,101

El tamaño tumoral medio de la población, evaluado en el estudio final realizado por anatomía patológica, fue de $8,2 \pm 2,3$ mm (10,5 – 5,9 mm). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio con respecto al tamaño tumoral, presentando una media de $8 \pm 1,2$ mm (9,2 – 6,8 mm) en el grupo de técnica convencional, y de $7,5 \pm 1,13$ mm (8,63 – 6,37mm) en el grupo de técnica OSNA, no siendo esta diferencias estadísticamente significativas ($p=0,08$).

Siguiendo la clasificación de la AJCC, el tamaño tumoral anatomopatológico de forma global se resume en la tabla 34, siendo en global el mayoritario el grupo T1, T1b y T1c, seguido del T2.

Tabla 34 – Clasificación del tamaño tumoral.

Clasificación	N	%
T0	4	4,60%

T1	60	68,97%
T1mic	0	0,00%
T1a	12	13,79%
T1b	24	27,59%
T1c	22	25,29%
T2	20	22,99%
T3	2	2,30%
T4	0	0,00%
T4a	0	0,00%
T4b	0	0,00%
T4c	0	0,00%

En el análisis por grupos, se observan diferencias entre ambos grupos (Figura 43), presentando una proporción mayor pacientes con T1 en el grupo de la técnica clásica (83 %) frente al grupo OSNA (60%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,015$ para la prueba de la prueba de la χ^2). Por otro lado también se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el grupo T2, 33% vs 8% ($p=0,006$).

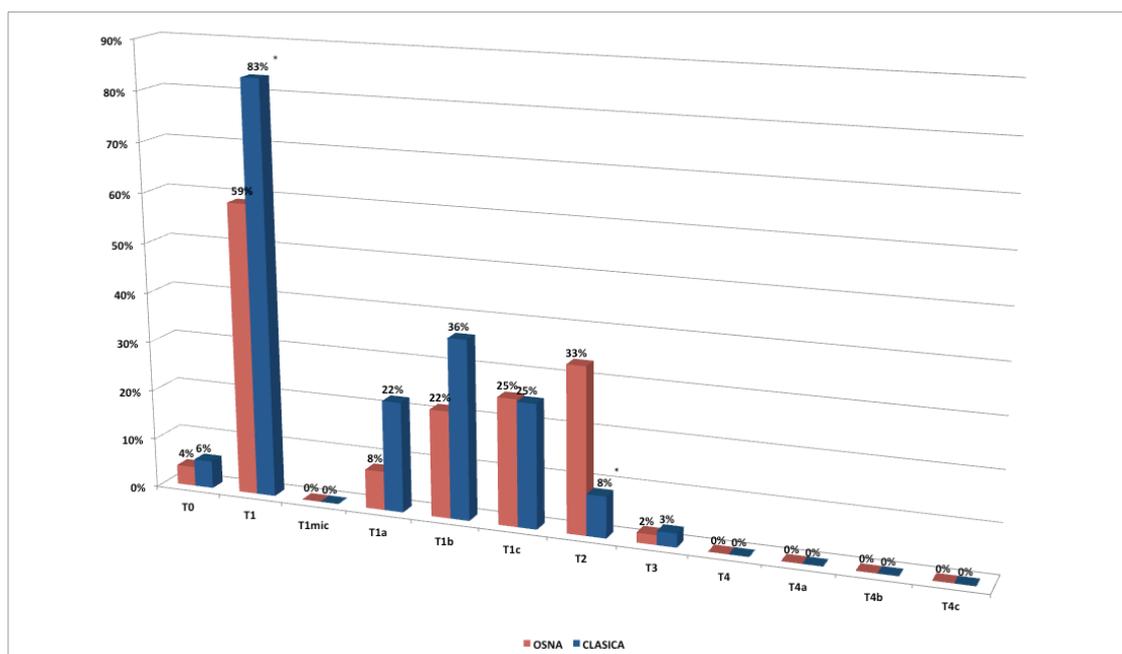


Figura 43 – Distribución del tamaño tumoral patológico en los grupos de estudio (* $p<0,05$ para la prueba de la χ^2).

IV.5.1.3. Tipo histológico.

El tipo histológico en la población global fue de un 88,5 % de carcinoma ductal infiltrante, un 13,8 de carcinoma apocrino y un 4,6 % carcinoma lobulillar infiltrante. En el análisis por grupos no se observan diferencias significativas en la distribución de los tipos histológicos (tabla 35).

Tabla 35 – Tipos histológicos en los grupos de estudio.

Técnica	CDI	CLI	Apocrino
---------	-----	-----	----------

	N	%	N	%	N	%
OSNA	40	87%	2	4%	4	9%
CLASICA	37	79%	2	4%	8	17%

IV.5.1.4. Grado de diferenciación y estadio.

En el análisis del grado de diferenciación global se observa que 50,6 % de la pacientes presentan un grado de diferenciación I (GI), un 31 % un GII y un 14,9 % un GIII. Por grupos (Figura 44) no se encuentran diferencia en los distintos grados de diferenciación.

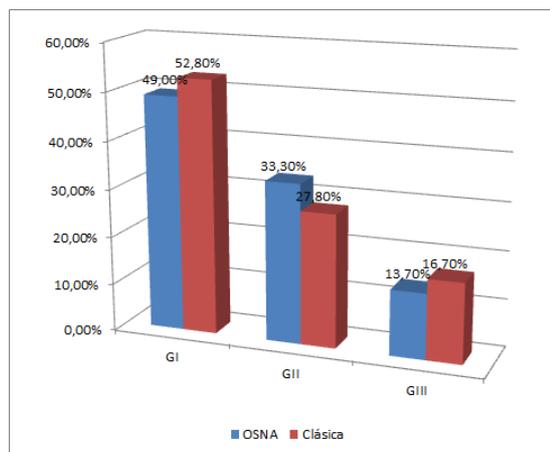


Figura 44. Grado de diferenciación.

En global, el 2,3 % de las pacientes estaban en un estadio E0, la mayoría se encontraban en un estadio E1 (67,8%), mientras que en el estadio E2A se encontraban un 25,3 %, en el E2B un 1,1 %, no habiendo pacientes en estadios E3A, E3B o E4. Por grupos, si se observa una diferencia estadísticamente significativa en el estadio E1, 59 % en el grupo OSNA y 81 % en el grupo de la técnica clásica ($p=0,033$) y en el estadio E2A, 37% en el grupo OSNA y 8% en el grupo de la técnica clásica ($p=0,002$).

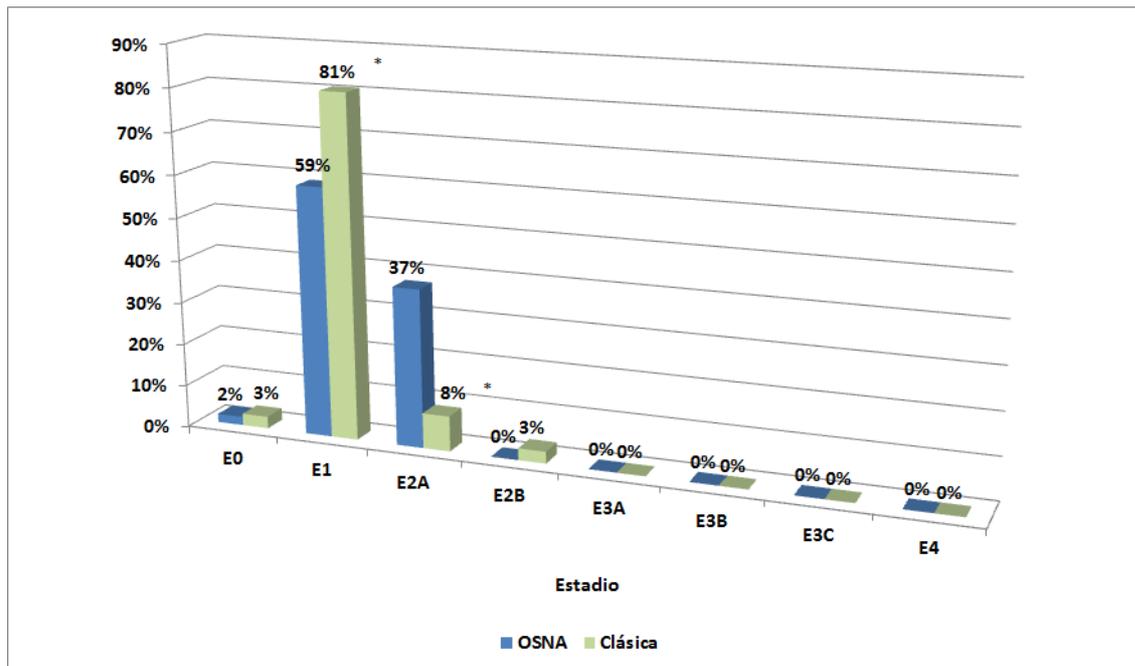


Figura 45. Distribución (%) de los estadios en los dos grupos de estudio (* $p < 0,05$ para la prueba de la χ^2).

IV.5.1.5. Receptores hormonales, perfil bioquímico y fenotipo molecular.

El perfil bioquímico de los nódulos encontrados se resume en la tabla 36. El 83,90% de los tumores expresaron receptores hormonales estrogénicos (84,30% – OSNA y 83,30% CLASICA) y el 77 % receptores hormonales de progesterona (80,40% – OSNA y 72,20% CLASICA). En 67 pacientes (77, %) tanto los receptores hormonales estrogénicos como de progesterona eran positivos, y en 14 (16,1%) ambos receptores hormonales fueron negativos. Existió sobreexpresión o amplificación de HER-2 en 13 de los tumores estudiados (14,90 %). 10 pacientes tuvieron un cáncer de mama con fenotipo “triple negativo” (RE-, RP-, HER2-).

Tabla 36 – Perfil bioquímico de los tumores.

	OSNA	CLASICA	p	GLOBAL
RE+	84,30%	83,30%	0,015	83,90%
PR+	80,40%	72,20%	0,796	77,00%
HER2_NEU	7,80%	25,00%	0,8	14,90%
P53	0,00%	0,00%		0,00%
BRCA1	2,00%	0,00%	0,714	1,10%
BRCA2	0,00%	2,80%	1,433	1,10%
EGFR	0,00%	0,00%		0,00%
CK5_6	2,00%	0,00%	0,714	1,00%
p63	0,00%	0,00%		0,00%
CD1	0,00%	0,00%		0,00%
Ki ₆₇	22,04±23,15	30,72±33,08	0,192	25,47±27,64

El 60 % de las lesiones presentaron un índice de proliferación celular Ki-67 menor del 20%, y el 39,08% mayor del 20% (alta actividad proliferativa), no habiendo diferencias significativas entre los grupos de estudio. Con respecto al fenotipo molecular, de forma global el 50,6 % presentaba un fenotipo luminal A, el 31% un fenotipo luminal B, un 5,7 % un fenotipo HERNeu

y un 8.0% un fenotipo basal. En análisis por grupos (Figura 46) en el grupo OSNA se observa un mayor porcentaje de luminal A mientras que en el grupo de la técnica clásica hay el mismo número de casos de luminal A y B, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

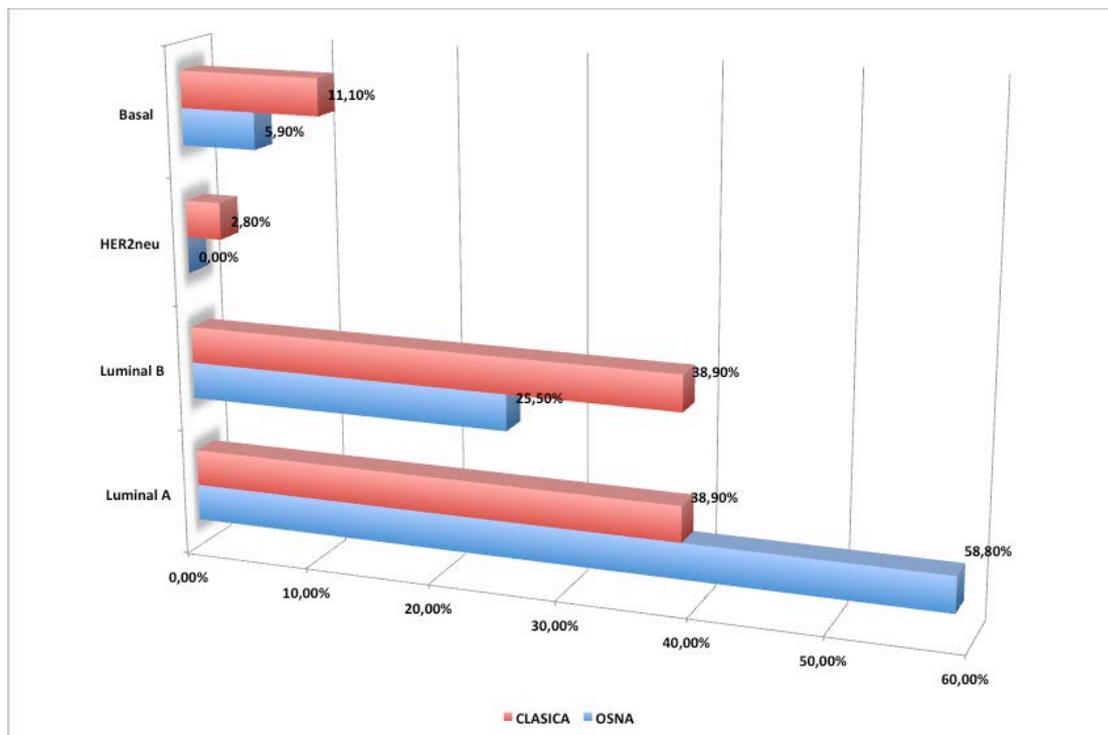


Figura 46. Distribución (%) en función de los fenotipos moleculares.

IV.5.2. Estado de los ganglios centinela.

IV.5.2.1. Estado de los GC.

Para la realización de la BSGC, en el 100 % de los casos ésta se desarrolló mediante la inyección de nanocoloide marcado con Tc99 , precisándose en sólo dos casos la inyección de colorante en quirófano. En ningún caso hubo migración exclusivamente a mamaria interna.

Durante el estudio se analizaron los GC de las 87 pacientes incluidas en el estudio, con una media de 1,55 ganglios.

51 de los GC (58,6%) fueron analizados mediante la técnica OSNA (rango, 0 - 3), con una media de 1.02 y 35 (40,23%) ganglios (rango, 1 - 3), con una media de 2 ganglios (rango, 1 - 3), se examinaron mediante la técnica clásica. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, $p=0,002$.

En la tabla 38 se resumen en global los GC +, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p= 0,003$ para la prueba de la X^2).

Tabla 37 – Ganglios centinela positivos.

		GC +	
		NO	SI
OSNA	N	37	14
	%	72,5%	27,5%
CLASICA	N	35	1
	%	97,2%	2,8%

Al analizar el tipo de metástasis se ha visto que la mayoría , 63,6 % se corresponden con micrometastasis (0,2-2 mm) mientras que las macrometástasis (> 2mm) y las células tumorales aisladas (<0,2 mm) se encontraron en ambos casos en el 18,2 %, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Con respecto a la afectación de los Ganglios Linfáticos Regionales (pN), la mayoría presentaba metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Figura 47).

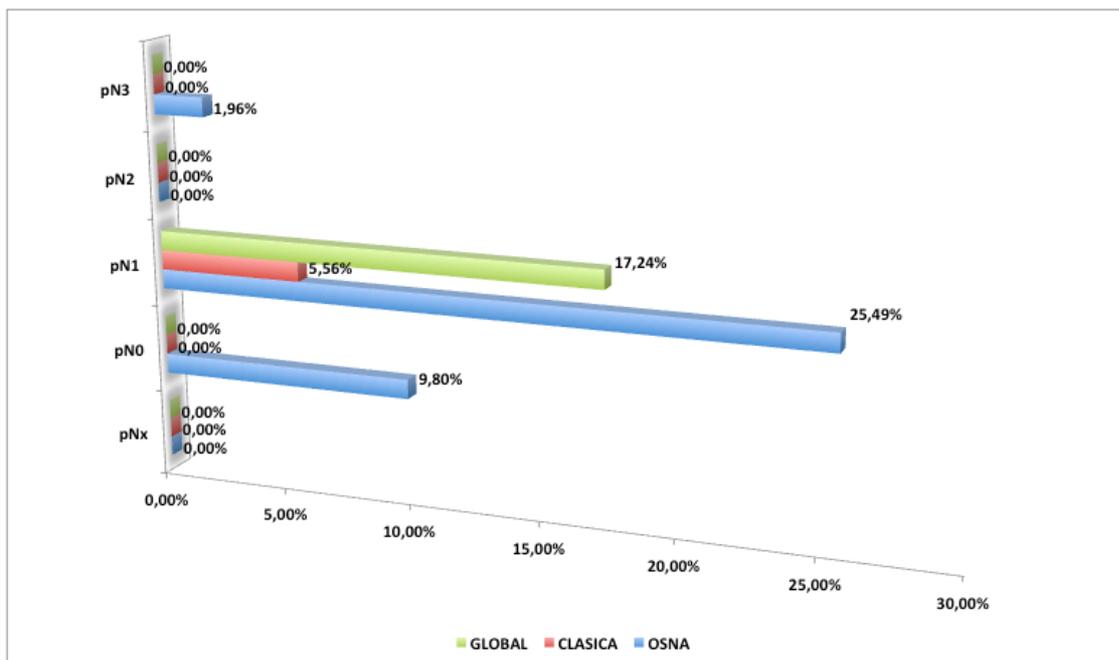


Figura 47. Afectación de los ganglios linfáticos regionales.

IV.5.2.2. Eficacia de la técnica de detección del ganglio centinela.

La sensibilidad fue del 98,6 %, la especificidad del 100 %, y el valor predictivo negativo del 100 % para ambas técnicas. De la comparación de los resultados anatomopatológicos del GC con el resto de los ganglios resecados en la LA se obtuvieron los resultados de validez diagnóstica de la BSGC. En la población estudiada el GC fue capaz de predecir correctamente el estatus axilar en 84 de 87 pacientes: 73 verdaderos positivos y 9 verdaderos negativos. La precisión diagnóstica de la BSGC fue de 89,3 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas (Tabla 38).

Tabla 38 – Eficacias diagnóstica de ambas técnicas.

	Clásica	OSNA	Total	Sig
Sensibilidad	0,94	0,98	0,89	NS
Especificidad	100	100	100	NS
VPP	100	100	100	NS
VPN	0,94	0,98	0,94	NS

IV.5.2.3. Análisis de los factores que influyen en la afectación metastásica del GC.

IV.5.2.3.1. Edad.

La edad media de las pacientes fue de 55,84, estableciendo el punto de corte en 55 años, vemos que la edad no influye en la afectación del GC, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre las 2 técnicas.

Tabla 39 – Influencia de la edad en la afectación del GC.

Técnica	Edad (agrupado)	GC +		
		NO	SI	Total
OSNA	<55	15	7	22
	≥55	22	7	29
	Total	37	14	51
Clásica	<55	18	1	19
	≥55	17	0	17
	Total	35	1	36
Total	<55	33	8	41
	≥55	39	7	46
	Total	72	15	87

IV.5.2.3.2. Estatus menopáusico.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la afectación del GC en función del estatus menopáusico.

Tabla 40 - Influencia del estatus menopáusico en la afectación del GC.

Técnica	Menopausia	GC+		
		NO	SI	Total
OSNA	NO	11	5	16
	SI	26	9	35
	Total	37	14	51
Clásica	NO	14	1	15
	SI	21	0	21
	Total	35	1	36

Total	NO	25	6	31
	SI	47	9	56
	Total	72	15	87

IV.5.2.3.3. Localización del tumor.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la afectación del GC en función de la localización del tumor, (mama derecha o izquierda, CSE u otros cuadrantes).

IV.5.2.3.4. Tipo histológico del tumor.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la afectación del GC en función del tipo histológico del tumor, (mama derecha o izquierda, CSE u otros cuadrantes).

Tabla 41 - Influencia del tipo histológico de tumor en la afectación del GC.

Técnica	CDI	GC+			CLI	GC+			Apo	GC+		
		NO	SI	Total		NO	SI	Total		NO	SI	Total
OSNA	NO	4	0	4	NO	35	14	49	NO	33	14	47
	SI	33	14	47	SI	2	0	2	SI	4	0	4
	Total	37	14	51	Total	37	14	51	Total	37	14	51
Clásica	NO	6	0	6	NO	33	1	34	NO	28	0	28
	SI	29	1	30	SI	2	0	2	SI	7	1	8
	Total	35	1	36	Total	35	1	36	Total	35	1	36
Total	NO	10	0	10	NO	68	15	83	NO	61	14	75
	SI	62	15	77	SI	4	0	4	SI	11	1	12
	Total	72	15	87	Total	72	15	87	Total	72	15	87

IV.5.2.3.5. IMC.

Con el fin de extraer conclusiones más fácilmente interpretables en la práctica clínica habitual se compararon los porcentajes de afectación respecto de los grupos IMC normal frente al grupo sobrepeso-obesidad.

Tabla 42 - Influencia del IMC en la afectación del GC.

Técnica	IMC ≤ 25	GC+		
		NO	SI	Total
OSNA	NO	20	9	29
	SI	17	5	22
	Total	37	14	51
Clásica	NO	17	1	18
	SI	18	0	18
	Total	35	1	36
Total	NO	37	10	47
	SI	35	5	40
	Total	72	15	87

IV.5.3. Tratamiento quirúrgico.

IV.5.3.1. Tipo de cirugía.

Se realizó cirugía conservadora en 81,6% de las pacientes y en 18,4% mastectomía, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativa entre el grupo de OSNA y el grupo de técnica clásica (tabla 43).

Tabla 43 – Tipo de cirugía realizada.

	Cirugía radical		Cirugía conservadora	
	N	%	N	%
OSNA	8	15,7	43	84,3
Clásica	8	22,2	28	77,8

Con respecto a los bordes libres de enfermedad o márgenes quirúrgicos, la media global fue de 0,78 cm \pm 0,416, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativa entre el grupo de OSNA y el grupo de técnica clásica.

IV.5.3.2. Complicaciones tras la cirugía.

Tras la cirugía, de forma global no se produjeron complicaciones de gravedad en las pacientes intervenidas (Tabla 44), no habiendo diferencias significativas entre las pacientes de ambas técnicas.

Tabla 44 – Complicaciones tras la cirugía.

	Hematoma	Seroma	Infección	Dehiscencia	Complicaciones durante LA	Otras
OSNA	5,9 %	9,8 %	3,9 %	3,9 %	0 %	0%
CLASICA	0 %	5,6 %	0 %	0 %	0 %	0 %
GLOBAL	3,4 %	8 %	2,3 %	2,3 %	0 %	0 %

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes sometidas a cirugía conservadora o radical.

IV.5.4. Tratamiento.

IV.5.4.1. Tratamiento radioterápico adyuvante.

EL 82,8 % de las pacientes se sometieron a tratamiento radioterápico, con un rango de 25 – 33 sesiones y una dosis media de 50 gy. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la dosis ni en la duración del tratamiento en los dos grupos estudiados.

IV.5.4.2. Tratamiento quimioterápico adyuvante.

El 16,1 % de las pacientes se sometieron a un tratamiento quimioterápico adyuvante, el 100 % padecía CDI, siendo el esquema más seguido el esquema AC→T: doxorrubicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel o docetaxel, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados.

IV.5.4.3. Tratamiento hormonal.

Al 83,9 % de las pacientes se les prescribió un tratamiento hormonal, de los cuales el 47 % estaba siendo tratado con un inhibidor de la aromatasa. Se produjeron los siguientes cambios por mala tolerancia:

- 3 casos de inicio con un IA (ANA) y cambio a LET por dolor óseo, con un abandono a los 3 años por mala tolerancia
- 2 casos de cambio de LET a ANA y posteriormente a TAM
- 2 cambios de EME a LET
- 1 caso de cambio de LET a TAM
- 1 caso de cambio de TMX a LET
- 1 caso de cambio de ANA a TMX

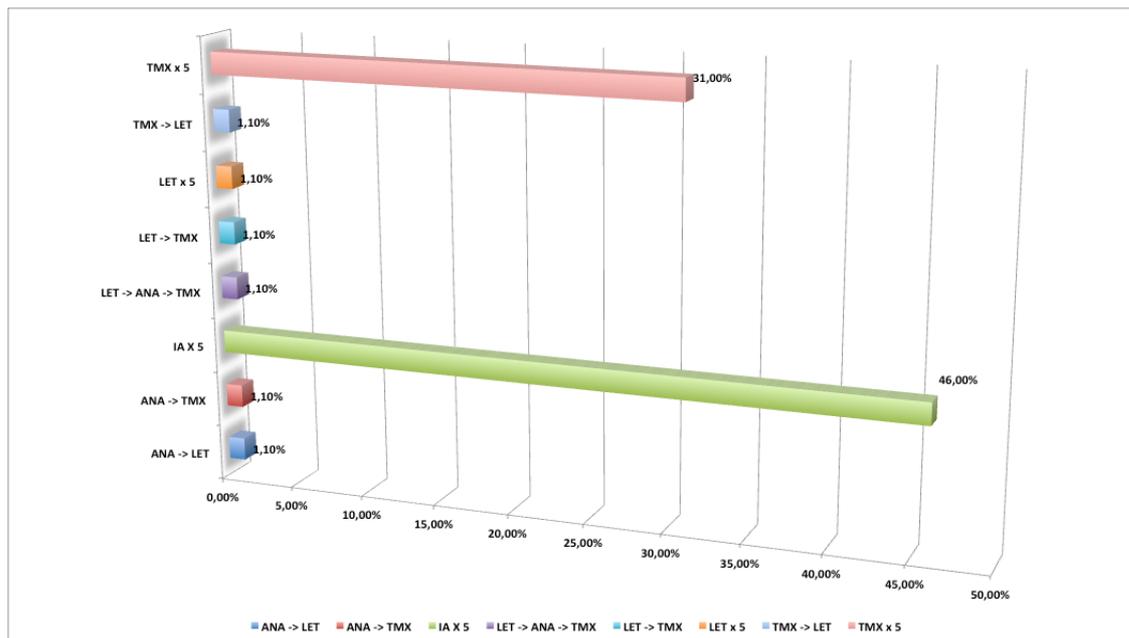


Figura 48. Tratamiento hormonal (ANA: Anastrozol; LET: Letrozol; TMX: Tamoxifeno; IA: Inhibidor de la aromatasa).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio.

IV.6. Seguimiento a 1 año.

Con respecto a la mortalidad a 1 año, esta fue de un 2,3 % (ambos en el grupo de las pacientes OSNA por un CDI, 1 caso RE+, PR+ y otro caso triple negativo. No se encontraron diferencias entre ambos grupos de estudio.

La remisión a 1 año 93,1 % de los casos (90,2 % en el grupo OSNA y 97,2 % en el grupo de la técnica CLASICA, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Con respecto a las recidivas se ha encontrado 4 casos, 1 de ellas local (CDI, RE+ y PR+) y 3 a distancia, en pulmón, hígado y mama contralateral, todos ellos en el grupo OSNA, no habiéndose encontrado ningún caso de recidiva a distancia por el mismo tipo de tumor.

IV.7. Seguimiento a 3 años.

La mortalidad a los 3 años fue del 0%. Con respecto a la remisión a los 3 años, en global esta fue del 91,75 %, habiéndose encontrado diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 45).

Tabla 45 – Remisión a los 3 años.

	No		Si		p
	N	%	N	%	
OSNA	7	13,7	44	86,3%	0,002
CLASICA	1	2,8%	35	97,2%	

Se produjo un caso de recidiva local, (RE-, PR-, HER2+), pero ningún caso de recidiva a distancia.

IV.8. Seguimiento a 5 años.

La mortalidad a los 5 años fue del 0%. Con respecto a la remisión a los 3 años, en global esta fue del 100 %.

V. Discusión.

La evaluación de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama se utiliza como método para detectar la propagación de las células neoplásicas por los vasos linfáticos, que es la vía principal de diseminación de células tumorales en el cáncer de mama. Esta prueba se ha convertido en uno de los principales parámetros en la prognosis de mujeres con cáncer de mama ([Lyman et al., 2005](#)). Por lo tanto, durante la realización de la cirugía para el cáncer de mama, se extirpan algunos de los ganglios axilares para su análisis. El estado (negativo, es decir la ausencia de micro o macrometástasis, o positivo, presencia de aquellas en el tejido) de los ganglios axilares junto con otros parámetros como: el tamaño del tumor, el tipo de tumor (grado de diferenciación celular, presencia de receptores hormonales, índice de proliferación), HER2, etc., va a determinar el abordaje terapéutico más adecuado a adoptar y asimismo, va a permitir clasificar a los pacientes según el número de ganglios linfáticos con metástasis, y así tendremos pacientes con ganglios negativos, con 1-3 ganglios positivos o afectados, con 4-9 ganglios positivos y pacientes con más de 10 ganglios afectados. La clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales es el factor pronóstico más importante para el cáncer de mama, permitiendo decisiones sobre la terapia adyuvante ([Laia et al., 2011](#)).

La disección de los ganglios axilares o linfadenectomía axilar lleva asociada una morbilidad importante, describiéndose entre los efectos adversos más comunes: seromas postquirúrgicos, limitaciones de movimiento del hombro y linfedema en el brazo.

En los últimos años, se ha propuesto el análisis del denominado ganglio centinela para detectar la propagación del cáncer al sistema linfático. El ganglio centinela es el primer ganglio de la cadena ganglionar axilar de drenaje desde la mama a la axila. Este análisis permitiría decidir durante el procedimiento quirúrgico el realizar o no la linfadenectomía axilar total. Con lo que la ausencia de ganglios afectados evitaría el vaciamiento ganglionar axilar, asociándose a una menor morbilidad. La ruta de drenaje desde la mama a la axila se identifica mediante la inyección de un trazador (un coloide marcado radioactivamente), de manera que se puede identificar el primer ganglio de la ruta (ganglio centinela). La biopsia del ganglio centinela se considera una prueba para valorar la afectación de los ganglios axilares en cáncer de mama en estadios tempranos y se está convirtiendo en un procedimiento quirúrgico estándar en el tratamiento de estos pacientes ([Lyman et al., 2005](#)).

La disección del ganglio centinela es una intervención menos invasiva que la disección total de los ganglios axilares evitando esta última en aquellos casos en los que el análisis del ganglio sea negativo y reduciendo el riesgo del paciente. La recurrencia de metástasis en pacientes con los ganglios axilares negativos tras la biopsia del ganglio centinela se ha estimado entre el 0,3 y el 0,8% ([Bulte, van der Heiden-van der Loo, & Hennisman, 2009](#); [Groetelaers, van Berlo, Nijhuis, Schapers, & Gerritsen, 2009](#); [van der Ploeg, Nieweg, van Rijk, Valdes Olmos, & Kroon, 2008](#)).

V.1. Validación de la técnica.

Para la evaluación del estado del ganglio centinela, la prueba considerada hasta el momento como prueba de referencia, era el análisis inmunohistopatológico postoperatorio del tejido ganglionar. Este proceso consiste en la inclusión del tejido ganglionar en parafina, y el posterior corte seriado en secciones finas del tejido que son teñidos con hematoxilina-eosina (H-E) y se examinan por microscopía para detectar la presencia o ausencia de metástasis. La limitación de esta técnica es que del corte seriado de un ganglio centinela de tamaño medio se obtendría un número muy elevado de secciones que superaría habitualmente las 200 e incluso las 300, lo que haría inviable el estudio anatomopatológico sistemático de los ganglios de este tipo. Por ello, habitualmente se hacen secciones selectivas de los fragmentos, lo que puede añadir un sesgo de selección de muestra, sobre todo en el caso de las micrometástasis. Los ganglios que no presentan muestras visuales de metástasis son evaluados mediante técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos específicos para citoqueratina. Todo este análisis es laborioso y se realiza de manera postoperatoria, lo que conlleva la necesidad de una reintervención en el caso que se demuestren metástasis en el ganglio centinela, para realizar la linfadenectomía axilar, lo que obligaría a un nuevo ingreso con implicación en la eficiencia clínica, coste económico y, sobre todo, en la respuesta psicológica de la paciente ([Guillen-Paredes et al., 2011](#)).

La posibilidad de realizar una evaluación de manera intraoperatoria del ganglio centinela, permitiría decidir durante la intervención la necesidad de realizar la disección total de los ganglios axilares, en caso de que se hubiese detectado una metástasis del tumor, con lo que se evitaría la reintervención de la paciente para proceder al vaciamiento ganglionar axilar necesario. En los últimos 15 años, la evaluación intraoperatoria del ganglio centinela se ha establecido como el procedimiento de elección para la cirugía conservadora de ganglios linfáticos axilares, disminuyendo la morbilidad física y psicológica en el paciente y evitando los costes de una linfadenectomía posterior ([Laia et al., 2011](#)). Las pruebas intraoperatorias disponibles hasta ahora eran la impronta celular ganglionar y el estudio anatomopatológico de secciones congeladas del ganglio centinela. Estas técnicas se realizan en un periodo corto de tiempo lo que permite al cirujano tomar una decisión durante el desarrollo de la intervención. Estas técnicas siempre van acompañadas por las técnicas inmuno-histopatológicas postoperatorias.

En este sentido existe una creciente demanda por disponer de procedimientos cada vez menos agresivos en el cáncer de mama, ello ha llevado a aceptar la biopsia del ganglio centinela sin la práctica rutinaria del vaciamiento axilar. Mediante la realización de la BSGC es posible conocer el estado de los ganglios axilares evitando la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar, cuando éste resulta negativo, aportando la información necesaria para predecir el pronóstico y establecer el tratamiento adecuado.

Con la validación de la técnica del GC, sólo se realiza el vaciamiento axilar completo, en aquellas pacientes en las que el estudio anatomopatológico intraoperatorio o definitivo resulta positivo para células malignas.

La técnica O.S.N.A es un procedimiento plenamente aceptado para el estudio intraoperatorio del ganglio centinela en su totalidad. Su sensibilidad es comparable a la observada a la clásica, y muy superior a la impronta citológica ([Cserni, 2012](#)), con una mayor sensibilidad para las micrometástasis ([Osako et al., 2011](#)). Desde que se describió la técnica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en 1993, ha ido surgiendo la necesidad de homogeneizar los resultados del estudio anatomopatológico. Todo ello llevó en 2003 a la European Working Group for Breast Screening Pathology, a revisar los diferentes protocolos utilizados por las instituciones Europeas ([Cserni et al., 2004](#)). El estudio histológico intraoperatorio convencional es limitado en su capacidad para detectar metástasis debido a la evaluación parcial del ganglio. En este sentido las ventajas que ofrece la técnica O.S.N.A son evidentes. El estudio molecular realiza una evaluación completa y rápida del ganglio de forma segura y reproducible dando un resultado semicuantitativo, que a partir de un punto de corte preestablecido permite diferenciar macrometástasis de la micrometástasis y de los ganglios negativos. Esto evita las diferencias interobservador que se generan en la técnica clásica.

Los resultados de los diferentes estudios de validación de la técnica OSNA muestran una alta especificidad y sensibilidad en comparación con la histología convencional, como demuestra el meta-análisis de Tiernan et al (2014) donde se describe una especificidad del 0,98 (IC 95%: 0,96-1,00) y una sensibilidad del 0,87 (IC 95%: 0,81-0,93) con un valor predictivo negativo del 0,99. La tasa de falsos negativos se encuentra dentro del límite del 10% generalmente tolerada (8,3%). El tiempo que conlleva la reacción molecular de amplificación y los resultados semicuantitativos de CK19 obtenidos, que permiten la diferenciación de macrometástasis y micrometástasis, hacen de la técnica OSNA una herramienta adecuada para la evaluación intraoperatoria de GC ([Feldman et al., 2011](#); [Snook et al., 2011](#); [Tamaki et al., 2009](#); [Tsujiimoto et al., 2007](#)).

En nuestro estudio estos datos se confirman ya que se obtiene una sensibilidad de la técnica OSNA del 0,98 (IC 95 % 0,95 – 0,99) y un especificidad del 100 %, con una tasa de falsos negativos inferior al 4 % (3,92 %) ofreciendo un VPN de 0,98 (IC 95 % 0,97 – 0,99).

Aunque en nuestro caso no se ha realizado un estudio de discordancia, debido al diseño del mismo, si podemos ver en la literatura científica una alta concordancia entre la prueba OSNA y la prueba de referencia (rango encontrado 91,7%-98,2%), aunque ésta aumenta tras el análisis de los casos discordantes.

El estudio de Tsujimoto et al. 2007 ([Tsujiimoto et al., 2007](#)) identificó 6 muestras discordantes entre la prueba OSNA y las pruebas inmuno-histopatológicas, detectándose 4 falsos positivos (con OSNA positiva e inmuno-histopatológica negativa) y 2 falsos negativos (con OSNA negativa e inmuno-histopatológica positiva). Estas discordancias fueron estudiadas mediante Western Blot para comprobar la presencia de proteína CK19 en los lisados utilizados en la amplificación. Estos estudios adicionales confirmaban los datos obtenidos por OSNA en sólo 3 casos; los otros 3 no fueron analizados. Estas discordancias podrían deberse a sesgos de muestreo. De igual modo, encontraron 6 casos donde la clasificación según la prueba OSNA no concordaba con la clasificación inmuno-histopatológica (OSNA detectaba micrometástasis y la inmunohistopatológica detectaba macrometástasis).

El estudio de Visser et al. 2008 ([Visser et al., 2008](#)), encontró 18 muestras discordantes entre los resultados de la prueba molecular OSNA y la prueba de referencia. Se analizaron mediante Western Blot y QRT-PCR con los marcadores CK19, FOXA1 y SPDEF para determinar la causa de la discrepancia. Cuando alguna de estas otras pruebas moleculares confirmaban los resultados de OSNA los autores consideraron que había un sesgo de muestreo y que las células tumorales estaban presentes sólo en las secciones de una de las dos pruebas. De esta manera, estimaron que 7 de los 18 casos serían debidos a problemas de muestreo y el resto los consideró discrepancias reales; pero si sólo se considerara el Western Blot (detección de proteína CK19 en el lisado) como prueba confirmatoria únicamente 5 de las 18 discrepancias podrían explicarse como verdaderos problemas de muestreo.

Schem et al. 2009 ([Schem et al., 2009](#)) encontraron 28 muestras discordantes que fueron analizadas siguiendo la misma metodología que el estudio de Visser et al. 2009; las 13 discrepancias detectadas podrían deberse a problemas de muestreo y las restantes 15 podrían considerarse como verdaderas discordancias. Si sólo se tiene en consideración los resultados del Western Blot (detección de proteína CK19 en el lisado) únicamente 10 de las discrepancias podrían explicarse por problemas de muestreo. Este estudio aporta información sobre pacientes que participaron en el estudio, correspondiendo algunas de las 28 discrepancias a una mismo paciente, en concreto, 10 de las mismas provenían de 4 pacientes.

Así como resumen podemos concluir que la técnica OSNA se puede considerar como validada, presentando una sensibilidad y especificidad, al menos similar a la técnica de referencia, y en nuestro caso superior, además de presentar una elevada concordancia con las técnicas clásicas de referencia.

V.2. Características de las pacientes y el tumor.

En relación a la edad la edad media de las pacientes al diagnóstico fue de 55, 84 ($\pm 9,23$) años. De forma similar en el estudio aleatorizado NSABP B-32 ([Krag et al., 2010](#)) los porcentajes de este grupo de edad (50 años o más) fueron 73,3% y 73,1% en cada brazo. El 64,4 % de las mujeres habían entrado ya en la menopausia, con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas a los $50,09 \pm 4,124$ años. En el estudio AMAROS ([Straver et al., 2010](#)) un 61% de las pacientes eran postmenopáusicas. Existe un riesgo aumentado de cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares de este tumor, en nuestro caso el 22% de las pacientes reportó tener antecedentes familiares de cáncer de mama, de los cuales el 41,9 % era por parte materna, similar a lo descrito por Nelson et al, en 2012 ([Nelson et al., 2012](#)).

En cuanto a las características del tumor son similares a las encontradas en otros estudios. Así el tamaño tumoral medio fue de 7.75 mm, siendo en global el mayoritario el Estadio T1 (69%), prácticamente igual a lo publicado por Veronesi et al 2007 ([Veronesi et al., 2007](#)), el estudio histológico predominante fue el CDI con 77 casos (88,5%), el grado histológico más frecuente fue el grado I (50.6 %), mientras que en la literatura el grado II, es el más frecuente frente al I y III (Mansel 2006, Giuliano 2010). La mayoría de los pacientes se encontraban en un estadio E1 (67.8%).

Tabla 46 – Características del tumor según algunas series

Estudio	N	Tamaño (unidades)	CDI (%)	G II (%)	IVL (%)	RE+ (%)	RP+ (%)
Turner (Turner et al., 1997)	103	10,8	88,3	--	--	81,2	64
Veronesi (Veronesi et al., 2007)	163	--	--	46,8	42,5	73	--
Krag (Krag et al., 2010)	157	--	84,1	--	--	--	--
Viale (Viale et al., 2010)	155	--	--	48,4	31,6	80	--
Olson (Olson et al., 2008)	224	12	89,3	--	33	--	--

Por otro lado, un alto porcentaje de las pacientes tuvieron receptores hormonales positivos: 83,90%, hecho que también se refleja en otros estudios, en una serie de 61.309 casos el 80% de las pacientes tuvo RE y/o RP positivos ([Parise, Bauer, Brown, & Caggiano, 2009](#)). Con respecto al HER2 en nuestro estudio obtuvimos positividad en un 14,90% de los casos, frente al 23% en la mencionada serie.

La mayoría de las pacientes recibieron un tratamiento conservador de la mama con posterior radioterapia en un 81.6%, porcentaje muy similar al observado en otras series ([Veronesi et al., 2009](#)), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de OSNA y el grupo de técnica clásica.

Se puede decir que desde el punto de vista de las características clínicas, radiológicas, inmunohistoquímicas y quirúrgicas, nuestras pacientes y sus tumores, se ajustan a las características de la población de los principales estudios.

La media de ganglios extirpados fue de 1.55. Según Mc Carter y col 2001 ([McCarter, Yeung, Fey, Borgen, & Cody, 2001](#)) el número de GC que hay que extirpar para llegar al porcentaje acumulativo del 98% que no hay más ganglios afectados es de 3. En el ensayo NSABP B-32 se demuestra como la TFN (Tasa de Falsos Negativos) disminuye conforme aumenta el número de GC extirpados (199). Cuando comparan la TFN del grupo con 1GC extirpado frente a cuando se extirpan 2, observan que la TFN disminuye casi a la mitad (17% vs 10%, $p < 0,0001$), siendo 5,5% cuando se extirpan 4 GC, y del 1 % cuando se extirpan ≥ 5 GC.

Tras la extirpación del GC, se procedió al estudio intraoperatorio del mismo, en los casos en los que éste resultó positivo se realizó el vaciamiento axilar, en un 97.2% de pacientes éste fue negativo, evitándose así la LA y por tanto la morbilidad asociada. En el 2.8 % restante de pacientes, la BSGC fue seguida de LA.

V.3. Técnica isotópica.

En el 100 % de las pacientes se realizó la inyección de Tc como método de detección, y sólo en el 2.29 % (2 casos), se realizó la técnica mixta, utilizando azul de isosulfan, ya que no hubo migración del Tc. Se obtuvo patrón de drenaje linfático en el 98.8 % de los casos, porcentaje similar a los obtenidos por Veronesi (2007) ([Veronesi et al., 2007](#)), Paganelli (2002) (98%) ([Paganelli & Veronesi, 2002](#)), Meijer (95%) ([Meijer, Collet, Pijpers, van Hattum, & Hoekstra, 1996](#)) y Pijpers (93%) ([Pijpers et al., 1997](#)).

La linfogammagrafía detectó captación en la axila en 86.6 % de las pacientes, sincrónicamente en axila y cadena mamaria interna en el 13,3%, y no mostró captación en 2 (2.2%) pacientes. En una de estas pacientes se consiguió identificar el ganglio centinela tras la inyección de azul de isosulfan y comprobar su radioactividad con la sonda.

En el único caso en el que no hubo migración con ninguna de las dos técnicas se realizó LA, obteniendo 17 ganglios linfáticos, de los cuales 3 eran positivos. En todos los casos se obtuvo imagen preoperatoria de la linfogammagrafía y SPECT-TAC, facilitando información sobre la localización anatómica y la existencia de posibles áreas de drenaje accesorias como la mamaria interna. La utilización de la linfogammagrafía y la detección con sonda intraoperatoria, supone un incremento en la localización del GC, tal y como muestran numerosos estudios ([Cody & Borgen, 1999](#)).

El manejo correcto de la cadena mamaria interna ha sido y continua siendo un continuo motivo de debate. Su disección fue abandonada desde que tres estudios randomizados que comparaban la mastectomía radical vs mastectomía ampliada, demostraron que no suponía un beneficio en supervivencia. La visualización del GC en CMI está descrita entre un 14-22% de los casos según los estudios. Los factores que influyen en la visualización de puntos calientes en CMI son: la vía de inyección del radiotrazador, siendo la vía de inyección peritumoral la que más puntos calientes obtiene en CMI, la edad joven, y la localización medial del tumor. La afectación metastásica de la CMI con axila positiva es 18-33% según las series, y con ganglios axilares negativos ha sido descrita hasta en un 8-10%, por ello, algunos autores sugieren que el diagnóstico de esta afectación sería beneficiosa en aquellas pacientes que no sean candidatas a tratamiento sistémico ([Jansen et al., 2000](#)). Las guías prácticas de la NCCN publicadas en el 2011 en lo referente al manejo clínico y terapéutico de la cadena mamaria interna recomiendan: “cuando existe afectación de la cadena mamaria interna, bien clínica o patológicamente, se debería realizar radiación de dicha zona, para completar el tratamiento oncológico”. Así mismo recomiendan radioterapia cuando existen entre 1-3 ganglios axilares afectados. En caso de no realizar disección de CMI, recomiendan radiarla de forma profiláctica en pacientes jóvenes, con tumores grado 3, y con presencia de IVL, sobre todo si presentan ganglios axilares afectados. Actualmente, en la mayoría de los casos no se realiza disección de la CMI, pues se desconoce qué importancia clínica tiene su afectación metastásica. Hacen falta más estudios que ratifiquen o anulen la utilidad de conocer la afectación de la cadena mamaria interna y su tratamiento. Son necesarios los resultados de los ensayos que hay en marcha, para establecer unas guías terapéuticas que aclaren su correcto manejo. En nuestro estudio no hubo ningún caso de drenaje exclusivamente a CMI.

V.4. Porcentaje de identificación global

En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes en los que se encontró al menos un GC, fue del 98.6%, concordando con los resultados de meta-análisis de Kim T et al, (2006) ([T. Kim, Giuliano, & Lyman, 2006](#)), donde el porcentaje de identificación encontrado fue del 96%, con un rango del 41% al 100%, si bien en más del 50% de los estudios obtuvieron un porcentaje superior al 90%. La sensibilidad de la técnica clásica fue del 0.94, con una especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 0.94%. En el caso de la técnica OSNA; la S; fue del 0.98, E; 100, VPP: 100 y VPN; 0.94, datos similares encontramos en un meta-análisis realizado con los artículos publicados hasta ahora, donde se describe una especificidad del 0.98 (IC 95%:0,96-1,00) y una sensibilidad del 0.87 (IC 95%:0,81-0.93), con un valor predictivo negativo (VPN) del 0,99 ([Tiernan et al., 2014](#)).

V.5. En relación al estudio histológico del GC:

En nuestro estudio, de los 35 casos estudiados mediante técnica clásica, 4 casos fueron falsos negativos (11.4%), observándose en el estudio en diferido implantes metastásicos: 2 casos de macrometástasis y 2 de micrometástasis. Similares resultados obtuvo Wong y col, 2001 que encuentra IHQ positiva en el 6,7% en su serie. Otros autores como Liu y col (2000) ([Liu et al., 2009](#)) encuentran en un 19% de las pacientes, depósitos tumorales solo detectados con IHQ, mientras que para Zurrída y col (2001) ([Zurrída et al., 2001](#)), y Viale y col (1999) ([Viale et al., 1999](#)), el estudio IHQ del GC no aporta resultados adicionales.

Krag y col (2000) ([Krag et al., 2010](#)), en el ensayo NSABP B-32, presentan una tasa de falsos negativos de 9,8%, y describen la localización del tumor en la mama, el tipo de biopsia previa y el número de GC extirpados, como variables con influencia significativa en la TFN. Encuentran que los tumores de localización lateral presentaron una mayor TFN, probablemente relacionado con la proximidad del punto de inyección del radiotrazador a la localización del GC en la axila. También fue superior en el grupo de pacientes con biopsia excisional previa frente a las pacientes con BAG, debido a la alteración del drenaje linfático. Y describen que, a mayor número de GC extirpados menor TFN. En casi todas las revisiones se reconoce la afectación de algún ganglio cuando el estudio del GC ha sido negativo. El porcentaje oscila entre el 1 por ciento, hasta el 16 por ciento ([Cohen et al., 2002](#); [Cserni et al., 2003](#)). Esto debe interpretarse como una limitación de la técnica en el estudio del ganglio. En un pequeño grupo de pacientes aunque el GC sea negativo, existirá afectación en otro ganglio axilar. Entre las hipótesis que pretenden explicar este echo están; el bloqueo tumoral por un proceso inflamatorio del ganglio, o que existe una alteración anatómica y varias vías de drenaje. En otros casos se deberá a la falta de cortes seriados que permitan el estudio prácticamente completo de la superficie del ganglio ([Birido & Geraghty, 2005](#)). Las directrices actuales, recomiendan que el porcentaje de identificación del GC sea superior al 90% ([Rutgers, 2005](#)) con una tasa de FN del 5% o menos ([Bernet et al., 2014](#)). Una vez que la BSGC, se aplica a la práctica clínica, tras el periodo de validación, (en nuestro caso a partir de Mayo 2011), el porcentaje de falsos negativos (FN), no puede ser medido. Respecto al porcentaje de FN, un meta-análisis reciente ([Pesek, Ashikaga, Krag, & Krag, 2012](#)) (Pesek et al, 2012) sugiere que dadas las limitaciones en la recogida adecuada, no debe ser utilizado como un indicador para la formación o el control

de calidad. Podemos concluir que el porcentaje de identificación obtenido cumple los estándares de calidad vigentes

El estudio intraoperatorio mediante la técnica O.S.N.A tiene una especificidad y una sensibilidad cercana al 95%, y además frente a la técnica clásica evita segundas intervenciones debido a los falsos negativos generados con la técnica clásica: corte por congelación. Esto supone una menor tasa de re-intervención y a la postre un ahorro en costes y mejor atención al paciente.

El beneficio que se obtiene con la técnica O.S.N.A es importante sobre todo para diferenciar entre micro y macrometástasis de pequeño tamaño. La dificultad de la técnica convencional viene dada principalmente por la interpretación y medición en la sección seriada de las lesiones que comprometen al ganglio en forma tridimensional, dando el resultado en mm, cuando en realidad se trata de una lesión en 3D. Por esta razón la medición semicuantitativa de la CK19 en la técnica OSNA, estaría representando los mm³ de una lesión metastásica ([Tiernan et al., 2014](#); [Tsujiimoto et al., 2007](#)).

V.6. En relación a las características y factores que influyen en la afectación metastásica del GC:

Son múltiples las publicaciones que analizan la relación que existe entre diversos factores clínico-biológicos y la posible afectación del ganglio centinela. Los factores más estudiados son el tamaño tumoral, la edad, la invasión linfocelular, tipo histológico, grado tumoral, expresión de receptores y de Her2-neu.

En nuestro caso no encontramos factores que presentaran significación estadística en el análisis de los factores biológicos y clínicos que influyen en la afectación metastásica del GC; se estudió la edad, el status menopáusico, la localización del tumor, tipo histológico e IMC. Viale et Zurrada (2005) encontraron en su serie asociación significativa con las variables edad, tamaño tumoral, tipo histológico, grado e IVL ([Viale et al., 2005](#)). Además encontró relación entre la ausencia de receptores de progesterona y la afectación metastásica del GC de forma significativa. El grupo de Choi y cols, (2003) encontraron relación entre la ausencia de receptores de estrógenos y progesterona con la afectación del GC de forma significativa ([Choi, Barsky, & Chang, 2003](#)). Por otro lado, Viale y cols (2005) encontraron en su estudio que el tipo histológico que con mayor probabilidad tiene afectación del GC es el carcinoma ductal infiltrante seguido del carcinoma lobulillar infiltrante, siendo el carcinoma tubular el que menos afectación presenta ([Viale et al., 2005](#)). En el análisis multivariante el factor que más importancia tiene es la IVL ($p < 0,001$), seguido del tamaño tumoral ($p = 0,001$) y el estado menopáusico ($p = 0,012$).

Como conclusión podemos decir que la afectación metastásica del GC es mayor en tumores que presentan IVL, aumenta cuanto mayor es el tamaño del tumor, y es más frecuente en pacientes premenopáusicas.

V.7. Eficiencia económica.

Son escasos los trabajos que evalúan la eficiencia económica de este tipo de técnicas de análisis de la BSGC. En el trabajo de Guillén-Paredes et al. 2011 los autores analizaron la eficiencia económica de análisis del ganglio centinela según el método OSNA frente al estudio histopatológico postoperatorio diferido (biopsia el ganglio centinela, BSGC) mediante el análisis de los costes económicos de la aplicación intraoperatoria del método OSNA en comparación con el estudio histológico e inmunohistoquímico convencional diferido ([Guillén-Paredes et al., 2011](#)). Los resultados más relevantes fueron que la estancia media hospitalaria fue de 2,44 días para el grupo 1 (sumando la primera y la segunda intervención cuando fue necesaria) frente a 1,54 días en el grupo 2 (OSNA) siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p < 0,001$). Los costes globales medios por paciente de ambas intervenciones fueron de 1.425 € en el grupo 1 y de 1.012,58 € en el grupo 2. En la tabla 47 se desglosan cada uno de los costes considerados.

Tabla 47 - Resultados del estudio de Guillén-Paredes et al. 2011 ([Guillén-Paredes et al., 2011](#))

Costes medios	Técnica Clásica	OSNA	Diferencia
Estancia hospitalaria	325,22 €	205,53 €	-119,69
Quirófano	774,54 €	617,05 €	-157,49
Laboratorio	352,5 €	190 €	-162,50
Total	1452,25 €	1012,58 €	-439,67

En el estudio de Raia-Barjat et al. (2014) ([Raia-Barjat et al., 2014](#)) los costes totales arrojaron un ahorro medio de 380,7 € (3774,6 € - Clásica vs 3393,9 € - OSNA; $p=0,055$). Los autores concluyen que el análisis del ganglio centinela con la técnica OSNA no conduce a mayores gastos además de evitar una segunda cirugía en el 20% de las pacientes.

En nuestro estudio de los 35 casos estudiados mediante técnica clásica, 4 casos fueron falsos negativos (11.4%), observándose en el estudio en diferido implantes metastásicos: 2 casos de macrometástasis y 2 de micrometástasis. Esto conllevó la realización de una linfadenectomía axilar a posteriori. Los datos de facturación para ginecología en 2014, según tarifa pública según los GRDs asignados y TQEs aparecen reflejados en la tabla 48.

Tabla 48 – Datos de facturación para ginecología en 2014, según tarifa pública según los GRDs asignados y TQEs

TQE	DESCRIPCION TQE	GRD	Coste x GRD
MAM02	Total Tumorectomía de mama + linfadenectomía o ganglio centinela	varios	3.802 €
MAM03	Total Tumorectomía de mama + ganglio centinela y linfadenectomía	varios	4.886 €
MAM05	Total Mastectomía + linfadenectomía o ganglio centinela	varios	6.186 €
MAM06	Total Mastectomía + linfadenectomía y ganglio centinela	varios	5.495 €
MAM07	Total Linfadenectomía axilar o ganglio centinela	varios	4.293 €

El coste medio de un día de estancia hospitalaria en la planta de Ginecología y Obstetricia, según tarifa pública es de 1.205,52 €. La estancia media cuando sólo se realizó la primera intervención fue de 1.7 días, mientras que cuando fue necesaria una segunda intervención fue de 2.3 días. Teniendo en cuenta todo lo anterior, de haber dispuesto de la técnica O.S.N.A en el centro se hubieran ahorrado 28.258 €, en dicho periodo.

Así, en nuestro centro se confirma que el método OSNA, disminuye el cómputo global de minutos de quirófano, hecho que se debe, principalmente a no requerir una segunda intervención, lo que supone un ahorro en costes de personal y de utilización de quirófano.

Así dada la elevada tasa de sensibilidad y especificidad del método OSNA (98 % y 100% respectivamente), la rapidez y los costes, puede concluirse que el análisis intraoperatorio de ganglio centinela mediante el método OSNA supuso un ahorro de costes significativo frente al estudio convencional, que permite en el mismo acto operatorio la cirugía axilar en caso necesario evitando una segunda intervención para linfadenectomía, y por tanto, con disminución de tiempo de intervención quirúrgica así como disminución de la estancia media hospitalaria.

VI. Conclusiones.

1. La técnica molecular intraoperatoria OSNA presenta una alta concordancia, sensibilidad y especificidad frente al análisis histopatológico postoperatorio considerado el patrón de referencia (técnica clásica).
2. Presenta mayor sensibilidad que las pruebas intraoperatorias convencionales de impronta y tinción de cortes congelados.
3. Con la limitada información sobre eficiencia económica disponible y las estimaciones realizadas, la prueba OSNA podría ser considerada una alternativa al análisis histopatológico que ahorraría costes, con una similar eficacia diagnóstica.
4. La comparación de las dos poblaciones a estudio (la cohorte de casos estudiada mediante técnica OSNA y la cohorte estudiada mediante técnica convencional) no demostraron diferencias significativas en cuanto a las características generales de las pacientes como a las características del tumor.
5. A la luz de estos resultados la técnica OSNA es válida y eficaz en la detección de metástasis del GC en pacientes afectos de cáncer de mama.

VII. Bibliografía.

- Aebi, S., Davidson, T., Gruber, G., & Cardoso, F. (2011). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22 Suppl 6, vi12-24. doi:10.1093/annonc/mdr371
- Al-Mubarak, M., Sacher, A. G., Ocana, A., Vera-Badillo, F., Seruga, B., & Amir, E. (2013). Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 39(7), 753-758. doi:10.1016/j.ctrv.2013.03.004
- Alex, J. C., & Krag, D. N. (1993). Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*, 2(3), 137-143.
- Alex, J. C., Weaver, D. L., Fairbank, J. T., Rankin, B. S., & Krag, D. N. (1993). Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*, 2(5), 303-308.
- Álvarez-Hernández, C., Brusint, B., Vich, P., Díaz-García, N., Cuadrado-Rouco, C., & Hernández-García, M. (2015). Actualización del cáncer de mama en atención primaria (IV/V). *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 41(1), 34-47. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.03.004>
- Amin, A. L., Purdy, A. C., Mattingly, J. D., Kong, A. L., & Termuhlen, P. M. (2013). Benign breast disease. *Surg Clin North Am*, 93(2), 299-308. doi:10.1016/j.suc.2013.01.001
- Anderson, H. C., Mulhall, D., & Garimella, R. (2010). Role of extracellular membrane vesicles in the pathogenesis of various diseases, including cancer, renal diseases, atherosclerosis, and arthritis. *Lab Invest*, 90(11), 1549-1557. doi:10.1038/labinvest.2010.152
- Anderson, K. N., Schwab, R. B., & Martinez, M. E. (2014). Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 144(1), 1-10. doi:10.1007/s10549-014-2852-7
- Anothaisintawee, T., Wiratkapun, C., Lerdsitthichai, P., Kasamesup, V., Wongwaisayawan, S., Srinakaran, J., . . . Thakkinstian, A. (2013). Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*, 25(5), 368-387. doi:10.1177/1010539513488795
- Armstrong, K., Eisen, A., & Weber, B. (2000). Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 342(8), 564-571. doi:10.1056/nejm200002243420807
- Armstrong, K., Moye, E., Williams, S., Berlin, J. A., & Reynolds, E. E. (2007). Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 146(7), 516-526.
- Aschengrau, A., Coogan, P. F., Quinn, M., & Cashins, L. J. (1998). Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med*, 34(1), 6-14.
- Ashikaga, T., Krag, D. N., Land, S. R., Julian, T. B., Anderson, S. J., Brown, A. M., . . . Wolmark, N. (2010). Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*, 102(2), 111-118. doi:10.1002/jso.21535
- Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V., Moja, L., & D'Amico, R. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, CD006242. doi:10.1002/14651858.CD006242.pub2
- Band, P. R., Le, N. D., Fang, R., & Deschamps, M. (2002). Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet*, 360(9339), 1044-1049. doi:10.1016/s0140-6736(02)11140-8
- Barok, M., Joensuu, H., & Isola, J. (2014). Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res*, 16(2), 209. doi:10.1186/bcr3621

- Bear, H. D., Tang, G., Rastogi, P., Geyer, C. E., Jr., Robidoux, A., Atkins, J. N., . . . Wolmark, N. (2012). Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, *366*(4), 310-320. doi:10.1056/NEJMoa1111097
- Becker, S., & Kaaks, R. (2009). Exogenous and endogenous hormones, mammographic density and breast cancer risk: can mammographic density be considered an intermediate marker of risk? *Recent Results Cancer Res*, *181*, 135-157.
- Benitez, P. R., Streeter, O., Vicini, F., Mehta, V., Quiet, C., Kuske, R., . . . Hudes, R. (2006). Preliminary results and evaluation of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ: a phase II clinical study. *Am J Surg*, *192*(4), 427-433. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.06.013
- Bennicke, K., Conrad, C., Sabroe, S., & Sorensen, H. T. (1995). Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ*, *310*(6992), 1431-1433.
- Beral, V. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, *362*(9382), 419-427.
- Beral, V., Reeves, G., Bull, D., & Green, J. (2011). Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst*, *103*(4), 296-305. doi:10.1093/jnci/djq527
- Bernet, L., Piñero, A., Vidal-Sicart, S., Peg, V., Giménez, J., Algara, M., . . . Martínez Agulló, A. (2014). Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, *27*(1), 43-53.
- Bernier, J. (2015). Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*, *93*(3), 180-189. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.10.011
- Bernstein, L. (2008). Identifying population-based approaches to lower breast cancer risk. *Oncogene*, *27 Suppl 2*, S3-8. doi:10.1038/onc.2009.348
- Bernstein, L., Henderson, B. E., Hanisch, R., Sullivan-Halley, J., & Ross, R. K. (1994). Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*, *86*(18), 1403-1408.
- Bertrand, K. A., Scott, C. G., Tamimi, R. M., Jensen, M. R., Pankratz, V. S., Norman, A. D., . . . Vachon, C. M. (2015). Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *24*(5), 798-809. doi:10.1158/1055-9965.epi-14-1136
- Bertrand, K. A., Tamimi, R. M., Scott, C. G., Jensen, M. R., Pankratz, V., Visscher, D., . . . Vachon, C. M. (2013). Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res*, *15*(6), R104. doi:10.1186/bcr3570
- Bertucci, F., Viens, P., Hingamp, P., Nasser, V., Houlgatte, R., & Birnbaum, D. (2003). Breast cancer revisited using DNA array-based gene expression profiling. *Int J Cancer*, *103*(5), 565-571. doi:10.1002/ijc.10867
- Birido, N., & Geraghty, J. G. (2005). Quality control in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*, *31*(6), 577-586. doi:10.1016/j.ejso.2005.02.009
- Bjelic-Radisic, V., & Petru, E. (2010). [Hormonal contraception and breast cancer risk]. *Wien Med Wochenschr*, *160*(19-20), 483-486. doi:10.1007/s10354-010-0807-0
- Blamey, R. W., Hornmark-Stenstam, B., Ball, G., Blichert-Toft, M., Cataliotti, L., Fourquet, A., . . . Ellis, I. (2010). ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer*, *46*(1), 56-71. doi:10.1016/j.ejca.2009.09.009
- Boyle, P., Leon, M. E., Maisonneuve, P., & Autier, P. (2003). Cancer control in women. Update 2003. *Int J Gynaecol Obstet*, *83 Suppl 1*, 179-202.
- Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (1996). *Contraception*, *54*(3 Suppl), 1S-106S.

- Brinton, L. A., Key, T. J., Kolonel, L. N., Michels, K. B., Sesso, H. D., Ursin, G., . . . Cook, M. B. (2015). Prediagnostic Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/jco.2014.59.1602
- Britt, K. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk. *Lancet Oncol*, 13(11), 1071-1072. doi:10.1016/s1470-2045(12)70456-4
- Britton, P. D., Goud, A., Godward, S., Barter, S., Freeman, A., Gaskarth, M., . . . Wishart, G. C. (2009). Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *Eur Radiol*, 19(3), 561-569. doi:10.1007/s00330-008-1177-5
- Bruzzi, P., Green, S. B., Byar, D. P., Brinton, L. A., & Schairer, C. (1985). Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*, 122(5), 904-914.
- Bulte, C. S., van der Heiden-van der Loo, M., & Hennipman, A. (2009). Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. *Eur J Surg Oncol*, 35(1), 25-31. doi:10.1016/j.ejso.2008.06.001
- Burstein, H. J., Temin, S., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. E., . . . Griggs, J. J. (2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*, 32(21), 2255-2269. doi:10.1200/jco.2013.54.2258
- Buscombe, J., Paganelli, G., Burak, Z. E., Waddington, W., Maublant, J., Prats, E., . . . Chiti, A. (2007). Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(12), 2154-2159. doi:10.1007/s00259-007-0614-z
- Cabanas, R. M. (1977). An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39(2), 456-466.
- Calle, E. E., Frumkin, H., Henley, S. J., Savitz, D. A., & Thun, M. J. (2002). Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin*, 52(5), 301-309.
- Carlson, J. J., & Roth, J. A. (2013). The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 141(1), 13-22. doi:10.1007/s10549-013-2666-z
- Carter, C. L., Allen, C., & Henson, D. E. (1989). Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 63(1), 181-187.
- Casey, P. M., Cerhan, J. R., & Pruthi, S. (2008). Oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Mayo Clin Proc*, 83(1), 86-90; quiz 90-81.
- Catsburg, C., Kirsh, V. A., Soskolne, C. L., Kreiger, N., & Rohan, T. E. (2014). Active cigarette smoking and the risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Epidemiol*, 38(4), 376-381. doi:10.1016/j.canep.2014.05.007
- Catsburg, C., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2015). Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 136(9), 2204-2209. doi:10.1002/ijc.29266
- CGHFBC. (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360(9328), 187-195. doi:10.1016/s0140-6736(02)09454-0
- Chen, X. S., Wu, J. Y., Huang, O., Chen, C. M., Wu, J., Lu, J. S., . . . Shen, K. W. (2010). Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncol Rep*, 23(5), 1213-1220.
- Cho, E., Chen, W. Y., Hunter, D. J., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Hankinson, S. E., & Willett, W. C. (2006). Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med*, 166(20), 2253-2259. doi:10.1001/archinte.166.20.2253
- Choi, S. H., Barsky, S. H., & Chang, H. R. (2003). Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast J*, 9(3), 153-162.

- Ciatto, S., Cecchini, S., Grazzini, G., Iossa, A., Bartoli, D., & Rasponi, A. (1990). Tumor size and prognosis of breast cancer with negative axillary nodes. *Neoplasma*, *37*(2), 179-184.
- Ciruelos, E., Pascual, T., Arroyo Vozmediano, M. L., Blanco, M., Manso, L., Parrilla, L., . . . Cortes-Funes, H. (2014). The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast*, *23*(3), 201-208. doi:10.1016/j.breast.2014.01.016
- Clavel-Chapelon, F., & Gerber, M. (2002). Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*, *72*(2), 107-115.
- Cock-Rada, A., & Weitzman, J. B. (2013). The methylation landscape of tumour metastasis. *Biol Cell*, *105*(2), 73-90. doi:10.1111/boc.201200029
- Cody, H. S., 3rd, & Borgen, P. I. (1999). State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique, and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg Oncol*, *8*(2), 85-91.
- Cohen, C., Alazraki, N., Styblo, T., Waldrop, S. M., Grant, S. F., & Larsen, T. (2002). Immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, *10*(4), 296-303.
- Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Hunter, D. J., Willett, W. C., Manson, J. E., Stampfer, M. J., . . . Speizer, F. E. (1995). The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, *332*(24), 1589-1593. doi:10.1056/nejm199506153322401
- Comen, E. A., Norton, L., & Massague, J. (2011). Breast cancer tumor size, nodal status, and prognosis: biology trumps anatomy. *J Clin Oncol*, *29*(19), 2610-2612. doi:10.1200/jco.2011.36.1873
- Compton, C. C., & Byrd, D. R. (2010). Breast. In S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton, A. G. Fritz, F. L. Greene, & A. Trotti (Eds.), *AJCC Cancer Staging Manual* (pp. 347-376). New York: Springer.
- Conlin, A. K., & Seidman, A. D. (2007). Use of the Oncotype DX 21-gene assay to guide adjuvant decision making in early-stage breast cancer. *Mol Diagn Ther*, *11*(6), 355-360.
- Connolly, J. L., & Schnitt, S. J. (1993a). Benign breast disease. Resolved and unresolved issues. *Cancer*, *71*(4), 1187-1189.
- Connolly, J. L., & Schnitt, S. J. (1993b). Clinical and histologic aspects of proliferative and non-proliferative benign breast disease. *J Cell Biochem Suppl*, *17G*, 45-48.
- Contegiacomo, A., Pensabene, M., Capuano, I., Tauchmanova, L., Federico, M., Turchetti, D., . . . Silingardi, V. (2004). An oncologist-based model of cancer genetic counselling for hereditary breast and ovarian cancer. *Ann Oncol*, *15*(5), 726-732.
- Cooper, K. L., Meng, Y., Harnan, S., Ward, S. E., Fitzgerald, P., Papaioannou, D., . . . Lorenz, E. (2011). Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, *15*(4), iii-iv, 1-134. doi:10.3310/hta15040
- Costarelli, V., & Yiannakouris, N. (2010). Breast cancer risk in women: the protective role of pregnancy. *Nurs Stand*, *24*(18), 35-40. doi:10.7748/ns2010.01.24.18.35.c7441
- Cserni, G. (2012). Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol*, *65*(3), 193-199. doi:10.1136/jclinpath-2011-200301
- Cserni, G., Amendoeira, I., Apostolikas, N., Bellocq, J. P., Bianchi, S., Boecker, W., . . . Wells, C. A. (2004). Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol*, *57*(7), 695-701. doi:10.1136/jcp.2003.013599

- Cserni, G., Amendoeira, I., Apostolikas, N., Bellocq, J. P., Bianchi, S., Bussolati, G., . . . Wells, C. A. (2003). Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*, *39*(12), 1654-1667.
- Curtis, C., Shah, S. P., Chin, S. F., Turashvili, G., Rueda, O. M., Dunning, M. J., . . . Aparicio, S. (2012). The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*, *486*(7403), 346-352. doi:10.1038/nature10983
- Cuzick, J. (2008). Assessing risk for breast cancer. *Breast Cancer Res*, *10 Suppl 4*, S13. doi:10.1186/bcr2173
- Davis, D. L., Bradlow, H. L., Wolff, M., Woodruff, T., Hoel, D. G., & Anton-Culver, H. (1993). Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect*, *101*(5), 372-377.
- Dawson, S. J., Rueda, O. M., Aparicio, S., & Caldas, C. (2013). A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications. *EMBO J*, *32*(5), 617-628. doi:10.1038/emboj.2013.19
- de Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro, G., Jr., Colozza, M., Mano, M. S., Durbecq, V., . . . Paesmans, M. (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*, *96*(10), 1504-1513. doi:10.1038/sj.bjc.6603756
- De Mattos-Arruda, L., & Cortes, J. (2012). Advances in first-line treatment for patients with HER-2+ metastatic breast cancer. *Oncologist*, *17*(5), 631-644. doi:10.1634/theoncologist.2011-0187
- De Placido, S., Carlomagno, C., De Laurentiis, M., & Bianco, A. R. (1998). c-erbB2 expression predicts tamoxifen efficacy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, *52*(1-3), 55-64.
- Derks-Smeets, I. A., de Die-Smulders, C. E., Mackens, S., van Golde, R., Paulussen, A. D., Dreesen, J., . . . Verpoest, W. M. (2014). Hereditary breast and ovarian cancer and reproduction: an observational study on the suitability of preimplantation genetic diagnosis for both asymptomatic carriers and breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, *145*(3), 673-681. doi:10.1007/s10549-014-2951-5
- Dossus, L., Boutron-Ruault, M. C., Kaaks, R., Gram, I. T., Vilier, A., Fervers, B., . . . Clavel-Chapelon, F. (2014). Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*, *134*(8), 1871-1888. doi:10.1002/ijc.28508
- Dowsett, M., Nielsen, T. O., A'Hern, R., Bartlett, J., Coombes, R. C., Cuzick, J., . . . Hayes, D. F. (2011). Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*, *103*(22), 1656-1664. doi:10.1093/jnci/djr393
- Drooger, J. C., Hoening, M. J., Seynaeve, C. M., Baaijens, M. H., Obdeijn, I. M., Sleijfer, S., & Jager, A. (2015). Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*, *41*(2), 187-196. doi:10.1016/j.ctrv.2014.12.002
- Dyrstad, S. W., Yan, Y., Fowler, A. M., & Colditz, G. A. (2015). Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, *149*(3), 569-575. doi:10.1007/s10549-014-3254-6
- Economopoulou, P., Dimitriadis, G., & Psyrri, A. (2015). Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*, *41*(1), 1-8. doi:10.1016/j.ctrv.2014.10.008
- Ejlertsen, B., Jensen, M. B., Rank, F., Rasmussen, B. B., Christiansen, P., Kroman, N., . . . Mouridsen, H. T. (2009). Population-based study of peritumoral lymphovascular

- invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101(10), 729-735. doi:10.1093/jnci/djp090
- Erickson, V. S., Pearson, M. L., Ganz, P. A., Adams, J., & Kahn, K. L. (2001). Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 93(2), 96-111.
- Ernster, V. L., Ballard-Barbash, R., Barlow, W. E., Zheng, Y., Weaver, D. L., Cutter, G., . . . Geller, B. M. (2002). Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*, 94(20), 1546-1554.
- Eroles, P., Bosch, A., Perez-Fidalgo, J. A., & Lluch, A. (2012). Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*, 38(6), 698-707. doi:10.1016/j.ctrv.2011.11.005
- Escribano-Tortola, J. J. (2013). *Ginecología y Atención Primaria: Orientación en la práctica clínica*. Coslada - Madrid: Hospital Universitario del Henares.
- Esposito, E., Anninga, B., Harris, S., Capasso, I., D'Aiuto, M., Rinaldo, M., & Douek, M. (2015). Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg*, 102(6), 599-610. doi:10.1002/bjs.9781
- Estourgie, S. H., Nieweg, O. E., Olmos, R. A., Rutgers, E. J., & Kroon, B. B. (2004). Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg*, 239(2), 232-237. doi:10.1097/01.sla.0000109156.26378.90
- Falck, F., Jr., Ricci, A., Jr., Wolff, M. S., Godbold, J., & Deckers, P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health*, 47(2), 143-146.
- Fedele, P., Orlando, L., Schiavone, P., Calvani, N., Caliolo, C., Quaranta, A., . . . Cinieri, S. (2015). Recent advances in the treatment of hormone receptor positive HER2 negative metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 94(3), 291-301. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.01.001
- Feldman, S., Krishnamurthy, S., Gillanders, W., Gittleman, M., Beitsch, P. D., Young, P. R., . . . Meric-Bernstam, F. (2011). A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer*, 117(12), 2599-2607. doi:10.1002/cncr.25822
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., . . . Bray, F. (2015). *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11*. Retrieved from
- Ferlicot, S., Vincent-Salomon, A., Medioni, J., Genin, P., Rosty, C., Sigal-Zafrani, B., . . . Sastre-Garau, X. (2004). Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*, 40(3), 336-341.
- Fernandez, S. V., & Russo, J. (2010). Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol*, 38(1), 110-122. doi:10.1177/0192623309354108
- Fisher, B., Bauer, M., Wickerham, D. L., Redmond, C. K., Fisher, E. R., Cruz, A. B., . . . et al. (1983). Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*, 52(9), 1551-1557.
- Fisher, B., Dignam, J., Tan-Chiu, E., Anderson, S., Fisher, E. R., Wittliff, J. L., & Wolmark, N. (2001). Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst*, 93(2), 112-120.
- Fitzgibbons, P. L., Henson, D. E., & Hutter, R. V. (1998). Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*, 122(12), 1053-1055.
- Fitzgibbons, P. L., Page, D. L., Weaver, D., Thor, A. D., Allred, D. C., Clark, G. M., . . . Schnitt, S. J. (2000). Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, 124(7), 966-978. doi:10.1043/0003-9985(2000)124<0966:pfibc>2.0.co;2

- Folkerd, E., & Dowsett, M. (2013). Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast, 22 Suppl 2*, S38-43. doi:10.1016/j.breast.2013.07.007
- Folkman, J. (1995). Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med, 333*(26), 1757-1763. doi:10.1056/nejm199512283332608
- Fraile, M., Mariscal, A., Lorenzo, C., Sola, M., Julian, F. J., Gubern, J. M., . . . Rull, M. (2005). [Radio-guided occult lesion localization combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer]. *Cir Esp, 77*(1), 36-39.
- Fridman, R., Fuerst, T. R., Bird, R. E., Hoyhtya, M., Oelkuct, M., Kraus, S., . . . Stetler-Stevenson, W. G. (1992). Domain structure of human 72-kDa gelatinase/type IV collagenase. Characterization of proteolytic activity and identification of the tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) binding regions. *J Biol Chem, 267*(22), 15398-15405.
- Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr, 132*(11 Suppl), 3456S-3464S.
- Fulga, V., Rudico, L., Balica, A. R., Cimpean, A. M., Saptefrati, L., Margan, M. M., & Raica, M. (2015). Differential expression of e-cadherin in primary breast cancer and corresponding lymph node metastases. *Anticancer Res, 35*(2), 759-765.
- Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A., Tjulandin, S., . . . Baselga, J. (2010). Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet, 375*(9712), 377-384. doi:10.1016/s0140-6736(09)61964-4
- Goldhirsch, A. (2013). Personalized adjuvant therapies: lessons from the past: the opening address by the St. Gallen 2013 award recipient. *Breast, 22 Suppl 2*, S3-7. doi:10.1016/j.breast.2013.07.001
- Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thürlimann, B., Senn, H. J., & Panel, m. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology, 20*(8), 1319-1329.
- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., . . . Panel, m. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology, 24*(9), 2206-2223.
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., Senn, H. J., & Panel, m. (2011). Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology, 22*(8), 1736-1747.
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., & Senn, H. J. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol, 18*(7), 1133-1144. doi:10.1093/annonc/mdm271
- Golubicic, I., Borojevic, N., & Pavlovic, T. (2008). Risk factors for breast cancer: is ionizing radiation among them? *J BUON, 13*(4), 487-494.
- Gomez-Raposo, C., Andreu, M., Suarez-Garcia, I., Esteban, M. I., Carballo, M., Sereno-Moyano, M. F., . . . Casado, E. (2012). Relevance of breast cancer subtypes for magnetic resonance imaging response monitoring during neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol, 14*(6), 486-488. doi:10.1007/s12094-012-0828-9
- Gonzalez, C. A., & Riboli, E. (2010). Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer, 46*(14), 2555-2562. doi:10.1016/j.ejca.2010.07.025

- Gooiker, G. A., van Gijn, W., Post, P. N., van de Velde, C. J., Tollenaar, R. A., & Wouters, M. W. (2010). A systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in the surgical treatment of breast cancer. Are breast cancer patients better off with a high volume provider? *Eur J Surg Oncol*, *36 Suppl 1*, S27-35. doi:10.1016/j.ejso.2010.06.024
- Gordon, D. J., Barbie, D. A., A.D., D. A., & Pellman, D. (2015). Mechanism of genomic instability. In V. T. DeVita, T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (pp. 23-40): Wolters Kluwer Health.
- Gould, E. A., Winship, T., Philbin, P. H., & Kerr, H. H. (1960). Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*, *13*, 77-78.
- Grills, I. S., Kestin, L. L., Goldstein, N., Mitchell, C., Martinez, A., Ingold, J., & Vicini, F. A. (2003). Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *56*(3), 658-670.
- Groetelaers, R. P., van Berlo, C. L., Nijhuis, P. H., Schapers, R. F., & Gerritsen, H. A. (2009). Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: a follow-up study after 5 years. *Eur J Surg Oncol*, *35*(2), 159-163. doi:10.1016/j.ejso.2008.07.017
- Grube, B. J., & Giuliano, A. E. (2001). Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol*, *20*(3), 230-237.
- Guillen-Paredes, M. P., Carrasco-Gonzalez, L., Chaves-Benito, A., Campillo-Soto, A., Carrillo, A., & Aguayo-Albasini, J. L. (2011). [One-step nucleic acid amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis]. *Cir Esp*, *89*(7), 456-462. doi:10.1016/j.ciresp.2011.04.013
- Guiu, S., Michiels, S., Andre, F., Cortes, J., Denkert, C., Di Leo, A., . . . Reis-Filho, J. S. (2012). Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol*, *23*(12), 2997-3006. doi:10.1093/annonc/mds586
- Gusterson, B. A., & Stein, T. (2012). Human breast development. *Semin Cell Dev Biol*, *23*(5), 567-573. doi:10.1016/j.semcdb.2012.03.013
- Halbleib, J. M., & Nelson, W. J. (2006). Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev*, *20*(23), 3199-3214. doi:10.1101/gad.1486806
- Hamilton, A. S., & Mack, T. M. (2003). Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med*, *348*(23), 2313-2322. doi:10.1056/NEJMoa021293
- Harb, W. A. (2015). Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. *Cancer Manag Res*, *7*, 37-46. doi:10.2147/cmar.s72592
- Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., . . . Bast, R. C., Jr. (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*, *25*(33), 5287-5312. doi:10.1200/jco.2007.14.2364
- Hart, I. R., & Saini, A. (1992). Biology of tumour metastasis. *Lancet*, *339*(8807), 1453-1457.
- Hartge, P. (2003). Genes, hormones, and pathways to breast cancer. *N Engl J Med*, *348*(23), 2352-2354. doi:10.1056/NEJMe030065
- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Frost, M. H., Lingle, W. L., Degnim, A. C., Ghosh, K., . . . Visscher, D. W. (2005). Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, *353*(3), 229-237. doi:10.1056/NEJMoa044383

- Hoda, S. A., Hoda, R. S., Merlin, S., Shamonki, J., & Rivera, M. (2006). Issues relating to lymphovascular invasion in breast carcinoma. *Adv Anat Pathol*, *13*(6), 308-315. doi:10.1097/01.pap.0000213048.69564.26
- Horak, E. R., Leek, R., Klenk, N., LeJeune, S., Smith, K., Stuart, N., . . . Harris, A. L. (1992). Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet*, *340*(8828), 1120-1124.
- Hortobagyi, G. N. (2015). Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia*, *17*(3), 279-288. doi:10.1016/j.neo.2015.01.005
- Houssami, N., Ciatto, S., Turner, R. M., Cody, H. S., 3rd, & Macaskill, P. (2011). Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*, *254*(2), 243-251. doi:10.1097/SLA.0b013e31821f1564
- Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*, *357*(1), 39-51. doi:10.1056/NEJMra043186
- Ilic, M., Vlajinac, H., & Marinkovic, J. (2014). Cigarette smoking and breast cancer: a case-control study in Serbia. *Asian Pac J Cancer Prev*, *14*(11), 6643-6647.
- Intra, M., Rotmensz, N., Mattar, D., Gentilini, O. D., Vento, A., Veronesi, P., . . . Veronesi, U. (2007). Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era. *Eur J Cancer*, *43*(18), 2664-2668. doi:10.1016/j.ejca.2007.09.001
- Irigoyen, M. A., Garcia, F. V., Iturriagoitia, A. C., Beroiz, B. I., Martinez, M. S., & Grima, F. G. (2011). [Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics]. *An Sist Sanit Navar*, *34*(2), 219-233.
- Jalava, P., Kuopio, T., Juntti-Patinen, L., Kotkansalo, T., Kronqvist, P., & Collan, Y. (2006). Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. *Histopathology*, *48*(6), 674-682. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02402.x
- Jansen, L., Doting, M. H., Rutgers, E. J., de Vries, J., Olmos, R. A., & Nieweg, O. E. (2000). Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg*, *87*(7), 920-925. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01437.x
- Javan, H., Gholami, H., Assadi, M., Pakdel, A. F., Sadeghi, R., & Keshtgar, M. (2012). The accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with the history of previous surgical biopsy of the primary lesion: systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*, *38*(2), 95-109. doi:10.1016/j.ejso.2011.11.005
- Javed, A., & Lteif, A. (2013). Development of the human breast. *Semin Plast Surg*, *27*(1), 5-12. doi:10.1055/s-0033-1343989
- Jhaveri, K., & Esteva, F. J. (2014). Pertuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, *12*(4), 591-598.
- Jones, P., & Michels, K. B. (2015). Epigenetics of cancer. In V. T. DeVita, T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (pp. 23-40): Wolters Kluwer Health.
- Jorgensen, P., & Hakem, R. (2013). Cell Proliferation and Death. In T. Ian, R. Hill, R. Bristow, L. Harrington, & E. Amir (Eds.), *Basic Science of Oncology, Fifth Edition*. New York: McGraw-Hill Education.
- Kahlenborn, C., Modugno, F., Potter, D. M., & Severs, W. B. (2006). Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, *81*(10), 1290-1302. doi:10.4065/81.10.1290
- Kaufmann, M., von Minckwitz, G., Smith, R., Valero, V., Gianni, L., Eiermann, W., . . . Senn, H. J. (2003). International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic

- treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*, 21(13), 2600-2608. doi:10.1200/jco.2003.01.136
- Kell, M. R., Burke, J. P., Barry, M., & Morrow, M. (2010). Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 120(2), 441-447. doi:10.1007/s10549-009-0705-6
- Kerlikowske, K. (2010). Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2010(41), 139-141. doi:10.1093/jncimonographs/lgq027
- Kiely, D., & Schwartz, S. (2014). Assessing breast cancer risk in a primary care setting. *Nurse Pract*, 39(10), 49-53. doi:10.1097/01.NPR.0000453643.59404.ad
- Kim, J., Lee, J., Chang, E., Kim, S., Suh, K., Sul, J., . . . Lee, C. (2009). Selective Sentinel Node Plus Additional Non-Sentinel Node Biopsy Based on an FDG-PET/CT Scan in Early Breast Cancer Patients: Single Institutional Experience. *World J Surg*, 33(5), 943-949. doi:10.1007/s00268-009-9955-z
- Kim, S. I., Sohn, J., Koo, J. S., Park, S. H., Park, H. S., & Park, B. W. (2010). Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology*, 79(5-6), 324-330. doi:10.1159/000322192
- Kim, T., Giuliano, A. E., & Lyman, G. H. (2006). Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*, 106(1), 4-16. doi:10.1002/cncr.21568
- Knoop, A. S., Bentzen, S. M., Nielsen, M. M., Rasmussen, B. B., & Rose, C. (2001). Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 19(14), 3376-3384.
- Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Costantino, J. P., . . . Wolmark, N. (2010). Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 11(10), 927-933. doi:10.1016/s1470-2045(10)70207-2
- Kumler, I., Christiansen, O. G., & Nielsen, D. L. (2014). A systematic review of bevacizumab efficacy in breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 40(8), 960-973. doi:10.1016/j.ctrv.2014.05.006
- Kummel, S., Holtschmidt, J., & Loibl, S. (2014). Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg*, 101(8), 912-924. doi:10.1002/bjs.9545
- Lahart, I. M., Metsios, G. S., Nevill, A. M., & Carmichael, A. R. (2015). Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*, 54(5), 635-654. doi:10.3109/0284186x.2014.998275
- Lahmann, P. H., Hoffmann, K., Allen, N., van Gils, C. H., Khaw, K. T., Tehard, B., . . . Riboli, E. (2004). Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 111(5), 762-771. doi:10.1002/ijc.20315
- Laia, B. V., Marcos, M. B., Refael, C. M., Francisco, S. C., Jose, T., Blai, B. S., & Maria de, L. C. (2011). Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer: one step ahead for standardization. *Diagn Mol Pathol*, 20(1), 18-21. doi:10.1097/PDM.0b013e3181eb9b30
- Land, C. E. (1997). Radiation and breast cancer risk. *Prog Clin Biol Res*, 396, 115-124.
- Larsen, M. J., Thomassen, M., Gerdes, A. M., & Kruse, T. A. (2014). Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer (Auckl)*, 8, 145-155. doi:10.4137/bcocr.s18715
- Le Doussal, V., Tubiana-Hulin, M., Friedman, S., Hacene, K., Spyrtatos, F., & Brunet, M. (1989). Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson

- (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*, 64(9), 1914-1921.
- Levenback, C., van der Zee, A. G. J., & Coleman, R. L. (2004). *Clinical Lymphatic Mapping of Gynecologic Cancer*: Taylor & Francis.
- Levine, P. H., & Cangiarella, J. (2005). Cytomorphology of benign breast disease. *Clin Lab Med*, 25(4), 689-712, vi. doi:10.1016/j.cll.2005.08.007
- Li, C. I., Malone, K. E., Daling, J. R., Potter, J. D., Bernstein, L., Marchbanks, P. A., . . . Spirtas, R. (2008). Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 167(2), 230-239. doi:10.1093/aje/kwm271
- Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*, 93(9), 1046-1052. doi:10.1038/sj.bjc.6602787
- Lissoni, P., Messina, G., Rovelli, F., Brivio, F., Fumagalli, L., Villa, S., & Bartolacelli, E. (2009). HER2 expression in breast cancer: correlation with endocrine function and psychological status in operable and metastatic breast cancer. *In Vivo*, 23(6), 987-989.
- Liu, G. F., Yang, Q., Haffty, B. G., & Moran, M. S. (2009). Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75(5), 1304-1308. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.070
- Loftus, L. S., Edwards-Bennett, S., & Sokol, G. H. (2012). Systemic therapy for bone metastases. *Cancer Control*, 19(2), 145-153.
- Lokate, M., Stellato, R. K., Veldhuis, W. B., Peeters, P. H., & van Gils, C. H. (2013). Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 178(1), 101-109. doi:10.1093/aje/kws446
- London, S. J., Connolly, J. L., Schnitt, S. J., & Colditz, G. A. (1992). A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*, 267(7), 941-944.
- Longnecker, M. P., Rogan, W. J., & Lucier, G. (1997). The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBs (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health*, 18, 211-244. doi:10.1146/annurev.publhealth.18.1.211
- Loo, C. E., Straver, M. E., Rodenhuis, S., Muller, S. H., Wesseling, J., Vrancken Peeters, M. J., & Gilhuijs, K. G. (2011). Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*, 29(6), 660-666. doi:10.1200/jco.2010.31.1258
- Lyman, G. H., Giuliano, A. E., Somerfield, M. R., Benson, A. B., 3rd, Bodurka, D. C., Burstein, H. J., . . . Winer, E. P. (2005). American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 23(30), 7703-7720. doi:10.1200/jco.2005.08.001
- Lyman, G. H., Temin, S., Edge, S. B., Newman, L. A., Turner, R. R., Weaver, D. L., . . . Giuliano, A. E. (2014). Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 32(13), 1365-1383. doi:10.1200/jco.2013.54.1177
- Lynce, F., & Swain, S. M. (2014). Pertuzumab for the treatment of breast cancer. *Cancer Invest*, 32(8), 430-438. doi:10.3109/07357907.2014.922570
- Macchiarini, P., Fontanini, G., Hardin, M. J., Squartini, F., & Angeletti, C. A. (1992). Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet*, 340(8812), 145-146.
- Madigan, M. P., Ziegler, R. G., Benichou, J., Byrne, C., & Hoover, R. N. (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst*, 87(22), 1681-1685.
- Mansel, R. E., Fallowfield, L., Kissin, M., Goyal, A., Newcombe, R. G., Dixon, J. M., . . . Ell, P. J. (2006). Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary

- treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*, 98(9), 599-609. doi:10.1093/jnci/djj158
- Marino, N., Woditschka, S., Reed, L. T., Nakayama, J., Mayer, M., Wetzel, M., & Steeg, P. S. (2013). Breast cancer metastasis: issues for the personalization of its prevention and treatment. *Am J Pathol*, 183(4), 1084-1095. doi:10.1016/j.ajpath.2013.06.012
- Markopoulos, C. (2013). Overview of the use of Oncotype DX((R)) as an additional treatment decision tool in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13(2), 179-194. doi:10.1586/era.12.174
- Martin, M., Arroyo, M., & Villalobos, M. (2013). Breast cancer. *Medicine*, 11(27), 1629-1640.
- Martin, M., Villar, A., Sole-Calvo, A., Gonzalez, R., Massuti, B., Lizon, J., . . . Diaz-Rubio, E. (2003). Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*, 14(6), 833-842.
- Marzo Castillejo, M. (2007). [Prevention of breast cancer 2007. New evidence?]. *Aten Primaria*, 39(3), 115-117.
- McCarter, M. D., Yeung, H., Fey, J., Borgen, P. I., & Cody, H. S., 3rd. (2001). The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg*, 192(6), 692-697.
- McLaren, B. K., Schuyler, P. A., Sanders, M. E., Jensen, R. A., Simpson, J. F., Dupont, W. D., & Page, D. L. (2006). Excellent survival, cancer type, and Nottingham grade after atypical lobular hyperplasia on initial breast biopsy. *Cancer*, 107(6), 1227-1233. doi:10.1002/cncr.22113
- McLaughlin, S. A., Wright, M. J., Morris, K. T., Giron, G. L., Sampson, M. R., Brockway, J. P., . . . Van Zee, K. J. (2008). Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*, 26(32), 5213-5219. doi:10.1200/jco.2008.16.3725
- McMasters, K. M., Wong, S. L., Tuttle, T. M., Carlson, D. J., Brown, C. M., Dirk Noyes, R., . . . Edwards, M. J. (2000). Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg*, 231(5), 724-731.
- Meijer, S., Collet, G. J., Pijpers, H. J., van Hattum, L., & Hoekstra, O. S. (1996). [Less axillary dissection necessary due to sentinel node biopsy in patients with breast carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 140(45), 2239-2243.
- Metcalfe, K. A., Lubinski, J., Ghadirian, P., Lynch, H., Kim-Sing, C., Friedman, E., . . . Narod, S. A. (2008). Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol*, 26(7), 1093-1097. doi:10.1200/jco.2007.12.6078
- Mills, P., Sever, A., Weeks, J., Fish, D., Jones, S., & Jones, P. (2010). Axillary ultrasound assessment in primary breast cancer: an audit of 653 cases. *Breast J*, 16(5), 460-463. doi:10.1111/j.1524-4741.2010.00952.x
- Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V., Guarneri, V., & D'Amico, R. (2012). Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2
- Mondi, M. M., Cuenca, R. E., Ollila, D. W., Stewart, J. H. t., & Levine, E. A. (2007). Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*, 14(1), 218-221. doi:10.1245/s10434-006-9199-1
- Monninkhof, E. M., Elias, S. G., Vlems, F. A., van der Tweel, I., Schuit, A. J., Voskuil, D. W., & van Leeuwen, F. E. (2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*, 18(1), 137-157. doi:10.1097/01.ede.0000251167.75581.98
- Moorman, P. G., Havrilesky, L. J., Gierisch, J. M., Coeytaux, R. R., Lowery, W. J., Peragallo Urrutia, R., . . . Myers, E. R. (2013). Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and

- breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 31(33), 4188-4198. doi:10.1200/jco.2013.48.9021
- Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., Economou, J. S., Cagle, L. A., Storm, F. K., . . . Cochran, A. J. (1992). Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 127(4), 392-399.
- MSSI. (2010). *Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud*. Retrieved from Madrid:
- Murawa, P., Murawa, D., Adamczyk, B., & Polom, K. (2014). Breast cancer: Actual methods of treatment and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother*, 19(3), 165-172. doi:10.1016/j.rpor.2013.12.003
- Muss, H. B., Thor, A. D., Berry, D. A., Kute, T., Liu, E. T., Koerner, F., . . . et al. (1994). c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*, 330(18), 1260-1266. doi:10.1056/nejm199405053301802
- Narod, S. A. (2006). Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene*, 25(43), 5832-5836. doi:10.1038/sj.onc.1209870
- Nelson, H. D., Zakher, B., Cantor, A., Fu, R., Griffin, J., O'Meara, E. S., . . . Miglioretti, D. L. (2012). Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 156(9), 635-648. doi:10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006
- Newcomb, P. A., Storer, B. E., Longnecker, M. P., Mittendorf, R., Greenberg, E. R., Clapp, R. W., . . . MacMahon, B. (1994). Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 330(2), 81-87. doi:10.1056/nejm199401133300201
- Ng, A. K., & Travis, L. B. (2009). Radiation therapy and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw*, 7(10), 1121-1128.
- NICE. (2013). *Diagnostics consultation document. Intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer*. Retrieved from
- Nieweg, O. E., Estourgie, S. H., & Valdés, R. A. (2004). Lymphatic mapping and sentinel node biopsy. In P. J. Ell & S. S. Gambhir (Eds.), *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. (pp. 229-260). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Nolting, M., Schneider-Merck, T., & Trepel, M. (2014). Lapatinib. *Recent Results Cancer Res*, 201, 125-143. doi:10.1007/978-3-642-54490-3_7
- Norton, L. (1988). A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res*, 48(24 Pt 1), 7067-7071.
- Nyante, S. J., Gierach, G. L., Dallal, C. M., Freedman, N. D., Park, Y., Danforth, K. N., . . . Brinton, L. A. (2014). Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort. *Br J Cancer*, 110(9), 2339-2347. doi:10.1038/bjc.2014.132
- Obeidat, R., Finnell, D. S., & Lally, R. M. (2011). Decision aids for surgical treatment of early stage breast cancer: a narrative review of the literature. *Patient Educ Couns*, 85(3), e311-321. doi:10.1016/j.pec.2011.03.019
- Olea, N., Olea-Serrano, F., Lardelli-Claret, P., Rivas, A., & Barba-Navarro, A. (1999). Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol Ind Health*, 15(1-2), 151-158.
- Olea, N., Pazos, P., & Exposito, J. (1998). Inadvertent exposure to xenoestrogens. *Eur J Cancer Prev*, 7 Suppl 1, S17-23.
- Olson, J. A., Jr., McCall, L. M., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Reintgen, D. S., Blumencranz, P. W., . . . Giuliano, A. E. (2008). Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol*, 26(21), 3530-3535. doi:10.1200/jco.2007.15.5630
- Orvioto, E., Maiorano, E., Bottiglieri, L., Maisonneuve, P., Rotmensz, N., Galimberti, V., . . . Viale, G. (2008). Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the

- breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*, 113(7), 1511-1520. doi:10.1002/cncr.23811
- Osako, T., Iwase, T., Kimura, K., Yamashita, K., Horii, R., Yanagisawa, A., & Akiyama, F. (2011). Intraoperative molecular assay for sentinel lymph node metastases in early stage breast cancer: a comparative analysis between one-step nucleic acid amplification whole node assay and routine frozen section histology. *Cancer*, 117(19), 4365-4374. doi:10.1002/cncr.26060
- Osborne, C. K., Bardou, V., Hopp, T. A., Chamness, G. C., Hilsenbeck, S. G., Fuqua, S. A., . . . Schiff, R. (2003). Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(5), 353-361.
- Osborne, C. K., & Schiff, R. (2003). Growth factor receptor cross-talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance in breast cancer. *Breast*, 12(6), 362-367.
- Ozyigit, G., & Gultekin, M. (2014). Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World J Clin Oncol*, 5(3), 425-439. doi:10.5306/wjco.v5.i3.425
- Paganelli, G., & Veronesi, U. (2002). Innovation in early breast cancer surgery: radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy. *Nucl Med Commun*, 23(7), 625-627.
- Page, D. L., & Dupont, W. D. (1990). Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. *Surg Clin North Am*, 70(4), 831-851.
- Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., . . . Wolmark, N. (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 351(27), 2817-2826. doi:10.1056/NEJMoa041588
- Paik, S., Tang, G., Shak, S., Kim, C., Baker, J., Kim, W., . . . Wolmark, N. (2006). Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 24(23), 3726-3734. doi:10.1200/jco.2005.04.7985
- Pan, H., He, Z., Ling, L., Ding, Q., Chen, L., Zha, X., . . . Wang, S. (2014). Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. *Cancer Epidemiol*, 38(1), 1-8. doi:10.1016/j.canep.2013.11.004
- Parise, C. A., Bauer, K. R., Brown, M. M., & Caggiano, V. (2009). Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*, 15(6), 593-602. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x
- Parsa, P., & Parsa, B. (2009). Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10(4), 545-550.
- Paul, A., & Paul, S. (2014). The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 19, 605-618.
- Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., . . . Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-752. doi:10.1038/35021093
- Pesek, S., Ashikaga, T., Krag, L. E., & Krag, D. (2012). The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg*, 36(9), 2239-2251. doi:10.1007/s00268-012-1623-z
- Pestalozzi, B. C., Zahrieh, D., Mallon, E., Gusterson, B. A., Price, K. N., Gelber, R. D., . . . Goldhirsch, A. (2008). Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*, 26(18), 3006-3014. doi:10.1200/jco.2007.14.9336
- Pijpers, R., Borgstein, P. J., Meijer, S., Hoekstra, O. S., van Hattum, L. H., & Teule, G. J. (1997). Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg*, 21(8), 788-792; discussion 793.

- Poulsom, R., Pignatelli, M., Stetler-Stevenson, W. G., Liotta, L. A., Wright, P. A., Jeffery, R. E., . . . Stamp, G. W. (1992). Stromal expression of 72 kda type IV collagenase (MMP-2) and TIMP-2 mRNAs in colorectal neoplasia. *Am J Pathol*, *141*(2), 389-396.
- Printz, C. (2014). Breast cancer risk associated with HRT varies. *Cancer*, *120*(3), 315. doi:10.1002/cncr.28558
- Quetin, P., Cutuli, B., & Velten, M. (2001). [Lymph node recurrence in breast cancer. Report of 1,119 cases of infiltrating cancer]. *Presse Med*, *30*(20), 996-1000.
- Raia-Barjat, T., Trombert, B., Khaddage, A., Douchet, C., Seffert, P., Peoc'h, M., . . . Chaleur, C. (2014). OSNA (one-step nucleic acid amplification) sentinel lymph node intraoperative molecular analysis in breast cancer: a cost-benefit analysis. *Med Oncol*, *31*(12), 322. doi:10.1007/s12032-014-0322-z
- Rakha, E. A., & Ellis, I. O. (2011). Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol*, *18*(4), 255-267. doi:10.1097/PAP.0b013e318220f5d1
- Rakha, E. A., Martin, S., Lee, A. H., Morgan, D., Pharoah, P. D., Hodi, Z., . . . Ellis, I. O. (2012). The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*, *118*(15), 3670-3680. doi:10.1002/cncr.26711
- Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., . . . Ellis, I. O. (2010). Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*, *12*(4), 207. doi:10.1186/bcr2607
- Redig, A. J., & McAllister, S. S. (2013). Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med*, *274*(2), 113-126. doi:10.1111/joim.12084
- Reiland-Smith, J. (2010). Diagnosis and surgical treatment of breast cancer. *S D Med, Spec No*, 31-37.
- Riker, A. I. (2015). *Breast Disease: Comprehensive Management*. New York: Springer New York.
- Rockhill, B., Weinberg, C. R., & Newman, B. (1998). Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am J Epidemiol*, *147*(9), 826-833.
- Rosen, P. P., Groshen, S., & Kinne, D. W. (1991). Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*, *9*(9), 1650-1661.
- Rosen, P. P., Saigo, P. E., Braun, D. W., Weathers, E., & Kinne, D. W. (1981). Prognosis in stage II (T1N1M0) breast cancer. *Ann Surg*, *194*(5), 576-584.
- Russo, J., Moral, R., Balogh, G. A., Mailo, D., & Russo, I. H. (2005). The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*, *7*(3), 131-142. doi:10.1186/bcr1029
- Rutgers, E. J. (2005). Guidelines to assure quality in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*, *31*(6), 568-576. doi:10.1016/j.ejso.2005.02.008
- Sachelarie, I., Grossbard, M. L., Chadha, M., Feldman, S., Ghesani, M., & Blum, R. H. (2006). Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist*, *11*(6), 574-589. doi:10.1634/theoncologist.11-6-574
- Sanford, M. (2014). Subcutaneous trastuzumab: a review of its use in HER2-positive breast cancer. *Target Oncol*, *9*(1), 85-94. doi:10.1007/s11523-014-0313-1
- Schem, C., Maass, N., Bauerschlag, D. O., Carstensen, M. H., Loning, T., Roder, C., . . . Tiemann, K. (2009). One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch*, *454*(2), 203-210. doi:10.1007/s00428-008-0703-9
- Schnitt, S. J. (2001). Benign breast disease and breast cancer risk: potential role for antiestrogens. *Clin Cancer Res*, *7*(12 Suppl), 4419s-4422s; discussion 4411s-4412s.
- Schoenfeld, J. D., & Harris, J. R. (2011). Abbreviated course of radiotherapy (RT) for breast cancer. *Breast*, *20* Suppl 3, S116-127. doi:10.1016/s0960-9776(11)70308-3

- Schwartz, G. F., Guiliano, A. E., & Veronesi, U. (2002). Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J*, 8(3), 124-138.
- Senn, H. J., Thurlimann, B., Goldhirsch, A., Wood, W. C., Gelber, R. D., & Coates, A. S. (2003). Comments on the St. Gallen Consensus 2003 on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Breast*, 12(6), 569-582.
- SEOM. (2015). *Las cifras del cancer en España - Año 2014*. Retrieved from Madrid:
- Sharma, R., Hamilton, A., & Beith, J. (2008). LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD004562. doi:10.1002/14651858.CD004562.pub3
- Sherman, A. I., Nolan, J. F., & Allen, W. M. (1950). The experimental application of radioactive colloidal gold in the treatment of pelvic cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 64(1), 75-85.
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 62(1), 10-29. doi:10.3322/caac.20138
- Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., & Jemal, A. (2011). Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*, 61(4), 212-236. doi:10.3322/caac.20121
- Silverstein, M. J., Poller, D. N., Waisman, J. R., Colburn, W. J., Barth, A., Gierson, E. D., . . . Slamon, D. J. (1995). Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*, 345(8958), 1154-1157.
- Simpson, P. T., Gale, T., Fulford, L. G., Reis-Filho, J. S., & Lakhani, S. R. (2003). The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res*, 5(5), 258-262. doi:10.1186/bcr624
- Singh, G. (2012). Oophorectomy in breast cancer-controversies and current status. *Indian J Surg*, 74(3), 210-212. doi:10.1007/s12262-012-0584-7
- Sinn, H. P., & Kreipe, H. (2013). A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 8(2), 149-154. doi:10.1159/000350774
- Siziopikou, K. P. (2013). Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch Pathol Lab Med*, 137(4), 462-466. doi:10.5858/arpa.2012-0078-RA
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., . . . Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344(11), 783-792. doi:10.1056/nejm200103153441101
- Smith, H. A., & Kang, Y. (2013). The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. *J Mol Med (Berl)*, 91(4), 411-429. doi:10.1007/s00109-013-1021-5
- Snedeker, S. M. (2001). Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect*, 109 Suppl 1, 35-47.
- Snook, K. L., Layer, G. T., Jackson, P. A., de Vries, C. S., Shousha, S., Sinnett, H. D., . . . Kissin, M. W. (2011). Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg*, 98(4), 527-535. doi:10.1002/bjs.7347
- Sociedad Española de Ginecología y, O. (2011). *Oncoguía SEGO: guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario*: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
- Sorlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., . . . Borresen-Dale, A. L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(19), 10869-10874. doi:10.1073/pnas.191367098
- Sourgens, H., & Lefrere, F. (2011). A systematic review of available clinical evidence - filgrastim compared with lenograstim. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 49(8), 510-518.

- Specht, M. C., Fey, J. V., Borgen, P. I., & Cody, H. S., 3rd. (2005). Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg*, *200*(1), 10-14. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.09.010
- Steiner, E., Klubert, D., & Knutson, D. (2008). Assessing breast cancer risk in women. *Am Fam Physician*, *78*(12), 1361-1366.
- Stevenson, J. C., Hodis, H. N., Pickar, J. H., & Lobo, R. A. (2011). HRT and breast cancer risk: a realistic perspective. *Climacteric*, *14*(6), 633-636. doi:10.3109/13697137.2011.590618
- Stracke, M. L., & Liotta, L. A. (1992). Multi-step cascade of tumor cell metastasis. *In Vivo*, *6*(4), 309-316.
- Straver, M. E., Meijnen, P., van Tienhoven, G., van de Velde, C. J., Mansel, R. E., Bogaerts, J., . . . Rutgers, E. J. (2010). Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*, *17*(7), 1854-1861. doi:10.1245/s10434-010-0945-z
- Surbone, A., & Norton, L. (1994). [Kinetics of breast neoplasms]. *Minerva Med*, *85*(1-2), 7-16.
- Surveillance, E., and End Results (SEER) Program. (2015). *SEER Cancer Statistics Review. 1988-2011*. Retrieved from
- Suzuki, R., Orsini, N., Mignone, L., Saji, S., & Wolk, A. (2008). Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*, *122*(8), 1832-1841. doi:10.1002/ijc.23184
- Suzuki, R., Ye, W., Rylander-Rudqvist, T., Saji, S., Colditz, G. A., & Wolk, A. (2005). Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*, *97*(21), 1601-1608. doi:10.1093/jnci/dji341
- Tamaki, Y., Akiyama, F., Iwase, T., Kaneko, T., Tsuda, H., Sato, K., . . . Matsuura, N. (2009). Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res*, *15*(8), 2879-2884. doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-1881
- Tavani, A., Braga, C., La Vecchia, C., Negri, E., & Franceschi, S. (1997). Hormone replacement treatment and breast cancer risk: an age-specific analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *6*(1), 11-14.
- Thompson, H. S., Wahl, E., Fatone, A., Brown, K., Kwate, N. O., & Valdimarsdottir, H. (2004). Enhancing the readability of materials describing genetic risk for breast cancer. *Cancer Control*, *11*(4), 245-253.
- Thor, A. D., Berry, D. A., Budman, D. R., Muss, H. B., Kute, T., Henderson, I. C., . . . Liu, E. T. (1998). erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, *90*(18), 1346-1360.
- Thurman, S. A., Schnitt, S. J., Connolly, J. L., Gelman, R., Silver, B., Harris, J. R., & Recht, A. (2004). Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *59*(1), 152-159. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.029
- Tiernan, J. P., Verghese, E. T., Nair, A., Pathak, S., Kim, B., White, J., . . . Hanby, A. M. (2014). Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer. *Br J Surg*, *101*(4), 298-306. doi:10.1002/bjs.9386
- Tsujimoto, M., Nakabayashi, K., Yoshidome, K., Kaneko, T., Iwase, T., Akiyama, F., . . . Matsuura, N. (2007). One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, *13*(16), 4807-4816. doi:10.1158/1078-0432.ccr-06-2512
- Turner, R. R., Ollila, D. W., Krasne, D. L., & Giuliano, A. E. (1997). Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*, *226*(3), 271-276; discussion 276-278.

- Ueng, S. H., Mezzetti, T., & Tavassoli, F. A. (2009). Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med*, 133(6), 893-907. doi:10.1043/1543-2165-133.6.893
- Urruticoechea, A., Smith, I. E., & Dowsett, M. (2005). Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol*, 23(28), 7212-7220. doi:10.1200/jco.2005.07.501
- Ursin, G. (2003). [Mammographic density as indicator of breast cancer risk]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 123(23), 3373-3376.
- Ursin, G., Ma, H., Wu, A. H., Bernstein, L., Salane, M., Parisky, Y. R., . . . Pike, M. C. (2003). Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12(4), 332-338.
- Vainio, H., Kaaks, R., & Bianchini, F. (2002). Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev*, 11 Suppl 2, S94-100.
- van 't Veer, L. J., Dai, H., van de Vijver, M. J., He, Y. D., Hart, A. A., Mao, M., . . . Friend, S. H. (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 415(6871), 530-536. doi:10.1038/415530a
- van de Vijver, M. J., He, Y. D., van't Veer, L. J., Dai, H., Hart, A. A., Voskuil, D. W., . . . Bernards, R. (2002). A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 347(25), 1999-2009. doi:10.1056/NEJMoa021967
- van der Ploeg, I. M., Nieweg, O. E., van Rijk, M. C., Valdes Olmos, R. A., & Kroon, B. B. (2008). Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*, 34(12), 1277-1284. doi:10.1016/j.ejso.2008.01.034
- van Zijl, F., Krupitza, G., & Mikulits, W. (2011). Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutat Res*, 728(1-2), 23-34. doi:10.1016/j.mrrev.2011.05.002
- Vendrell-Torne, E., Setoain-Quinquer, J., & Domenech-Torne, F. M. (1972). Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nucl Med*, 13(11), 801-805.
- Veronesi, U., Banfi, A., Salvadori, B., Luini, A., Saccozzi, R., Zucali, R., . . . et al. (1990). Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer*, 26(6), 668-670.
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Greco, M., Bufalino, R., Morabito, A., Galluzzo, D., . . . et al. (1985). Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*, 202(6), 702-707.
- Veronesi, U., De Cicco, C., Galimberti, V. E., Fernandez, J. R., Rotmensz, N., Viale, G., . . . Paganelli, G. (2007). A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol*, 18(3), 473-478. doi:10.1093/annonc/mdl425
- Veronesi, U., Galimberti, V., Paganelli, G., Maisonneuve, P., Viale, G., Orecchia, R., . . . Zurrida, S. (2009). Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer*, 45(8), 1381-1388. doi:10.1016/j.ejca.2008.11.041
- Viale, G., Bosari, S., Mazzarol, G., Galimberti, V., Luini, A., Veronesi, P., . . . Orvieto, E. (1999). Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer*, 85(11), 2433-2438.
- Viale, G., Giobbie-Hurder, A., Gusterson, B. A., Maiorano, E., Mastropasqua, M. G., Sonzogni, A., . . . Coates, A. S. (2010). Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*, 21(2), 245-254. doi:10.1093/annonc/mdp317

- Viale, G., Mastropasqua, M. G., Maiorano, E., & Mazzarol, G. (2006). Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch*, *448*(3), 241-247. doi:10.1007/s00428-005-0103-3
- Viale, G., Zurrada, S., Maiorano, E., Mazzarol, G., Pruneri, G., Paganelli, G., . . . Veronesi, U. (2005). Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*, *103*(3), 492-500. doi:10.1002/cncr.20809
- Vidal-Sicart, S., Brouwer, O. R., & Valdes-Olmos, R. A. (2011). [Evaluation of the sentinel lymph node combining SPECT/CT with the planar image and its importance for the surgical act]. *Rev Esp Med Nucl*, *30*(5), 331-337. doi:10.1016/j.rem.2011.05.009
- Visovsky, C. (2014). Treatment Considerations for the Management of Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Adv Pract Oncol*, *5*(5), 321-330.
- Visser, M., Jiwa, M., Horstman, A., Brink, A. A., Pol, R. P., van Diest, P., . . . Meijer, C. J. (2008). Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer*, *122*(11), 2562-2567. doi:10.1002/ijc.23451
- Vogel, V. G. (2008). Epidemiology, genetics, and risk evaluation of postmenopausal women at risk of breast cancer. *Menopause*, *15*(4 Suppl), 782-789. doi:10.1097/gme.0b013e3181788d88
- Voguel, V. G. (1998). Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. In J. J. Kavanagh, S. E. Singletary, N. Einhorn, & A. D. De Petrillo (Eds.), *Cancer in Women* (pp. 58-91). Massachusetts: Blackwell Science, Inc.
- von Schoultz, B. (2011). Breast cancer risk and the interval between menopause and starting HT. *Climacteric*, *14*(5), 598-599. doi:10.3109/13697137.2011.608952
- Wagner, T., Buscombe, J., Gnanasegaran, G., & Navalkisoor, S. (2013). SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun*, *34*(3), 191-202. doi:10.1097/MNM.0b013e32835c5a24
- Wang, W., Eddy, R., & Condeelis, J. (2007). The cofilin pathway in breast cancer invasion and metastasis. *Nat Rev Cancer*, *7*(6), 429-440. doi:10.1038/nrc2148
- Weaver, D. L., Rosenberg, R. D., Barlow, W. E., Ichikawa, L., Carney, P. A., Kerlikowske, K., . . . Ballard-Barbash, R. (2006). Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer*, *106*(4), 732-742. doi:10.1002/cncr.21652
- Whelan, T. J., Pignol, J. P., Levine, M. N., Julian, J. A., MacKenzie, R., Parpia, S., . . . Freeman, C. (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*, *362*(6), 513-520. doi:10.1056/NEJMoa0906260
- Wilhelm, A. J., Mijnhout, G. S., & Franssen, E. J. (1999). Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection - an overview. *Eur J Nucl Med*, *26*(4 Suppl), S36-42.
- Wirapati, P., Sotiriou, C., Kunkel, S., Farmer, P., Pradervand, S., Haibe-Kains, B., . . . Delorenzi, M. (2008). Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res*, *10*(4), R65. doi:10.1186/bcr2124
- Wittersheim, M., Buttner, R., & Markiefka, B. (2015). Genotype/Phenotype correlations in patients with hereditary breast cancer. *Breast Care (Basel)*, *10*(1), 22-26. doi:10.1159/000380900
- Wolff, M. S., Toniolo, P. G., Lee, E. W., Rivera, M., & Dubin, N. (1993). Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, *85*(8), 648-652.
- Yang, B. B., Savin, M. A., & Green, M. (2012). Prevention of chemotherapy-induced neutropenia with pegfilgrastim: pharmacokinetics and patient outcomes. *Chemotherapy*, *58*(5), 387-398. doi:10.1159/000345626

- Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M., & Gelmon, K. A. (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*, *11*(2), 174-183. doi:10.1016/s1470-2045(09)70262-1
- Zhang, S. M., Lee, I. M., Manson, J. E., Cook, N. R., Willett, W. C., & Buring, J. E. (2007). Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*, *165*(6), 667-676. doi:10.1093/aje/kwk054
- Zhou, Z. R., Mei, X., Chen, X. X., Yang, Z. Z., Hou, J., Zhang, L., . . . Guo, X. M. (2015). Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surg Oncol*. doi:10.1016/j.suronc.2015.06.005
- Zurrida, S., Mazzarol, G., Galimberti, V., Renne, G., Bassi, F., Iafrate, F., & Viale, G. (2001). The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, *8*(10), 817-820.

Anexo I – Consentimiento informado: Biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores de mama.

 Hospital del Henares SaludMadrid Comunidad de Madrid Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo: Mujer
	Dirección:	
	CIP: DZMG750262916012	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE MAMA		

D./Dña.: , con DNI/Pasaporte nº en calidad de paciente o, en su defecto D./Dña con DNI/Pasaporte nº como Representante y/o Tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra Virginia Diaz Miguel adscrito a la unidad de *Cirugía General y Digestiva* de los siguientes puntos: qué es, como se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento.

Descripción del procedimiento diagnóstico o quirúrgico susceptible de autorización: **BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE MAMA**

INFORMACIÓN GENERAL

Para una correcta estadificación y, por tanto, para un tratamiento más adecuado del cáncer de mama derecha - izquierda es necesario realizar una biopsia selectiva del ganglio centinela (GC). El GC es el primer ganglio linfático que entra en contacto con las células cancerosas cuando estas se diseminan desde el tumor primario. La localización más habitual es en la grasa axilar (bajo el brazo); otras localizaciones son la mama interna (entre las costillas), el hueso supraclavicular o el cuello. Mediante este procedimiento se pretende identificar la(s) zona(s) de drenaje del tumor mamario, localizar el (los) ganglio(s) centinela y extirparlos de forma independiente para poder hacer un estudio selectivo de los mismos. De este análisis depende el tratamiento posterior.

EN QUÉ CONSISTE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GC

Esta técnica consiste en la inyección alrededor de la tumoración / alrededor de la areola / en la piel de un marcador isotópico Pasadas unas horas o al día siguiente se procederá a la biopsia del GC, asociándola o no al tratamiento quirúrgico de su tumor. Se realizará SI – NO análisis intraoperatorio del GC y si dicha biopsia fuera positiva, se hará una linfadenectomía axilar. Si fuese negativa, habrá que esperar al estudio histológico definitivo para decidir tratamiento. En su caso no - se utilizará el marcado complementario con colorante vital..... – azul de metileno.

RIESGOS DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GC

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento:
 -Poco graves y frecuentes: infección o sangrado de la herida quirúrgica, colección de líquido en la herida (seroma), flebitis, edema transitorio, cicatrices dolorosas, hipertróficas o retráctiles, dolor en la zona de la intervención.
 -Poco frecuentes y graves: inflamación grave de los linfáticos, recidiva tumoral, hemorragia importante, alteraciones locales de los nervios, reacciones alérgicas al colorante vital, necrosis de piel y subcutáneo con azul de metileno. Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros).

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado y el facultativo que me ha atendido me ha contestado las dudas que he planteado.
 También comprendo que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
 Y en tales condiciones CONSIENTO que se me realice la biopsia del ganglio centinela

Madrid, a 01/12/2009 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 01/12/2009. Identificación y firma del médico que informa	
	Virginia Diaz Miguel	
 CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid	Nota: Se deben firmar todas las páginas.	Página 1 de 2

Anexo II – Consentimiento informado: Cirugía conservadora de mama.

 Hospital del Henares SaludMadrid Comunidad de Madrid Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo: Mujer
	Dirección:	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA		

D./Dña.: con DNI/Pasaporte nº en calidad de paciente o, en su defecto D./Dña con DNI/Pasaporte nº como Representante y/o Tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra adscrito a la unidad de los siguientes puntos: que es, como se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento. **CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA**

Descripción del procedimiento diagnóstico o quirúrgico susceptible de autorización:

1. Debido a la situación clínica del proceso, localización y sus características, puedo ser sometida a una cirugía conservadora de mama, con unos resultados similares a los obtenidos con terapéuticas quirúrgicas más agresivas:

- a) Extirpación de un área conflictiva de la mama previamente señalizada con aguja/s de Kopans (arpon/es).
- b) Tumorectomía (resección de la tumoración).
- c) Resección segmentaria (resección de un segmento de tejido mamario, y la fascia pectoral subyacente (-en caso de malignidad -).
- d) Cuadrantectomía o mastectomía parcial (extirpación de un cuadrante de toda la mama, y la fascia pectoral subyacente (-en caso de malignidad -).
- e) Mastectomía subcutánea o (exéresis de la glándula mamaria, dejando la piel, el tejido graso subcutáneo y el pezón).
- f) Mastectomía simple (extirpación completa de la glándula mamaria que incluya la piel, tejido graso subcutáneo y pezón).
- g) Linfadenectomía axilar (extirpación de los ganglios linfáticos axilares), únicamente como complemento a cirugía mamaria por proceso maligno.

He sido informada, y estoy de acuerdo, de que generalmente es necesario realizar un tratamiento complementario con radioterapia sobre la mama restante- sólo en casos de malignidad-. En estos casos, además pueden ser necesarios otros tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia, rehabilitación...etc.

2. **Complicaciones y/o riesgos y fracasos:** Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de posibles complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

Las complicaciones específicas de la intervención quirúrgica pueden ser:

- a. Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).
- b. Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesario la realización de transfusión "intra o postoperatoria"). En casos muy raros pueden producirse lesiones vasculares y/o neurológicas.
- c. Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).
- d. Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).
- e. Edema de brazo (es la complicación más frecuente). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción de drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.
- f. Contracturas cicatriciales.
- g. Limitación de la movilidad del hombro.

Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá modificar la técnica quirúrgica habitual o programada.

Madrid, a 01/12/2009 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 01/12/2009. Identificación y firma del médico que informa
 CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid	
Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.40.38
Página 1 de 3	

 Hospital del Henares SaludMadrid Comunidad de Madrid Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo: <i>Mujer</i>
	Dirección:	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA		

3. **Por mi situación actual**, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones

4. **Anestesia:** La cirugía conservadora de mama precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

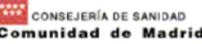
5. **Transfusiones:** No se puede descartar a priori que en el transcurso de la intervención programada surja la necesidad de una transfusión sanguínea, que, en todo caso, se realizaría con las garantías debidas y por el personal facultativo cualificado para ello.

6. **Anatomía Patológica:** La pieza o piezas extirpadas en la intervención se someterán a estudio anatomopatológico posterior y/o intraoperatorio para obtener el diagnóstico definitivo, siendo la paciente y/o sus familiares o representante legal, en su caso, informados de los resultados del estudio.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y **me ha aclarado** todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, **puedo revocar** el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy **satisfecha** con la información recibida y que **comprendo** el alcance y los riesgos del tratamiento quirúrgico propuesto.

Madrid, a 01/12/2009 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 01/12/2009. Identificación y firma del médico que informa	
 CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.40.38	Página 2 de 3

Anexo III – Consentimiento informado: Mama. Mastectomía SC y Reconstrucción Inmediata con P o EP.

 Hospital del Henares SaludMadrid Comunidad de Madrid Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo: Mujer
	Dirección:	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
MAMA. MASTECTOMÍA SC Y RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA CON P O EP		

D./Dña. : con DNI/Pasaporte nº en calidad de paciente o, en su defecto D./Dña. con DNI/Pasaporte nº como Representante y/o Tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra. adscrito a la unidad de *Cirugía General y Digestiva* de los siguientes puntos: qué es, como se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento.

Descripción del procedimiento quirúrgico susceptible de autorización: **MASTECTOMIA SUBCUTÁNEA Y RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA CON PRÓTESIS O PRÓTESIS-EXPANSOR.**

1.- Mediante este procedimiento se pretende la extracción de la mama enferma evitando su extensión a los tejidos vecinos y a distancia. A veces, después de la cirugía, es necesario someterse a Radioterapia. La realización del procedimiento puede ser firmada con fines científicos o didácticos.

2.- El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia y que es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos me informarán los servicios de anestesia y de hematología.

3.- Mediante este procedimiento se me va a extirpar la glándula mamaria (preservando la envoltura cutánea, pudiendo, en ocasiones, preservar también la areola y pezón). En la misma operación se me colocará una prótesis o una prótesis-expansor por debajo del músculo Pectoral Mayor. Es probable que tenga que someterme a intervenciones posteriores futuras para colocar una prótesis definitiva o corregir alteraciones o defectos que no puedan ser solucionados en esta primera operación. También sé que cabe la posibilidad que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionarme el tratamiento más adecuado.

4.- Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento; poco graves y frecuentes: Infección o sangrado de herida quirúrgica. Colección de líquido. Flebitis. Edema transitorio del brazo. Cicatrices retráctiles o inestéticas. Dolor prolongado en la zona de la operación, o poco frecuentes y graves: Inflamación grave de los linfáticos del brazo. Reproducción de la enfermedad. Sangrado importante. Alteraciones locales de los nervios. El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad. También existen posibles complicaciones específicas de las prótesis o prótesis-expansores, que pueden aparecer a medio y largo plazo, y puedan requerir otra intervención para corregirlas, como son: la contractura capsular, la exposición o extrusión de la prótesis, exudado del gel de silicona, calcificaciones periprotésicas, rotura de la prótesis, asimetrías de la mamas, pliegues en la piel, etc...

5.- El médico me ha indicado que para la realización de ésta técnica puede ser necesaria una preparación previa, en ocasiones con peculiaridades como (aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa). También me ha indicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales, o cualquier otra circunstancia. **Especialmente me ha indicado la necesidad de advertir si he sido sometida a radioterapia previa, si estoy embarazada o si padezco alguna enfermedad severa del colágeno.** Por mi situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como

Madrid, a 01/12/2009 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 01/12/2009. Identificación y firma del médico que informa		
 CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid	Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.30.28	Página 1 de 2

 Hospital del Henares SaludMadrid  Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo: <i>Mujer</i>
	Dirección:	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
MAMA. MASTECTOMÍA SC Y RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA CON P O EP		
CIP:		

6.- El médico me ha explicado que, en mi caso, ésta es la mejor alternativa terapéutica, y que en casos de rechazo a la reconstrucción inmediata, el tratamiento puede consistir en otra técnica de mastectomía con o sin reconstrucción diferida, quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.
 He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
 También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
 Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

REVOCACIÓN		
Dn/Dña.....de.....años de edad.		
(Nombre y dos apellidos del paciente)		
Con domicilio en.....y D.N.I nº.....		
Dn/Dña.....de.....años de edad.		
(Nombre y dos apellidos)		
Con domicilio en.....y D.N.I nº.....		
En calidad de.....de.....		
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)		
REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.		
Fdo: El/la Médico	Fdo: El Paciente	Fdo: El representante legal, familiar o allegado

Madrid, a 01/12/2009 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 01/12/2009. Identificación y firma del médico que informa	
 CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid		
Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.30.28	Página 2 de 2

Anexo IV – Consentimiento informado: Mastectomía Radical.

 Hospital del Henares SaludMadrid Comunidad de Madrid Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
CONSENTIMIENTO INFORMADO MASTECTOMÍA RADICAL	Fecha de nacimiento:	Sexo: <i>Mujer</i>

D./Dña.:, con DNI/Pasaporte nº en calidad de paciente o, en su defecto D./Dña con DNI/Pasaporte nº como Representante y/o Tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra..... adscrito a la unidad de los siguientes puntos: qué es, como se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento. **MASTECTOMÍA RADICAL**

Descripción del procedimiento diagnóstico o quirúrgico susceptible de autorización:

Se requerirá una **confirmación anatómico-patológica** previa de la naturaleza del proceso.

1. En mi caso se me practicará una mastectomía radical modificada (como tratamiento único o para ser complementado por quimioterapia y/o radioterapia y/o hormonoterapia fundamentalmente).

La intervención consiste en la extirpación total de la glándula mamaria, la piel que la recubre y la fascia pectoral subyacente, así como la extirpación de los ganglios linfáticos axilares (en su caso técnica del ganglio centinela).

2. **Complicaciones y/o riesgos y fracasos:** Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de posibles complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

Las complicaciones específicas de la intervención quirúrgica pueden ser:

- Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).
- Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesario la realización de transfusión "intra o postoperatoria"). En casos muy raros pueden producirse lesiones vasculares y/o neurológicas.
- Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).
- Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).
- Edema de brazo (es la complicación más frecuente). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción de drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.
- Contracturas cicatriciales.
- Limitación de la movilidad del hombro.

Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

3. **Por mi situación actual**, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones

4. **Anestesia:** La mastectomía radical precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

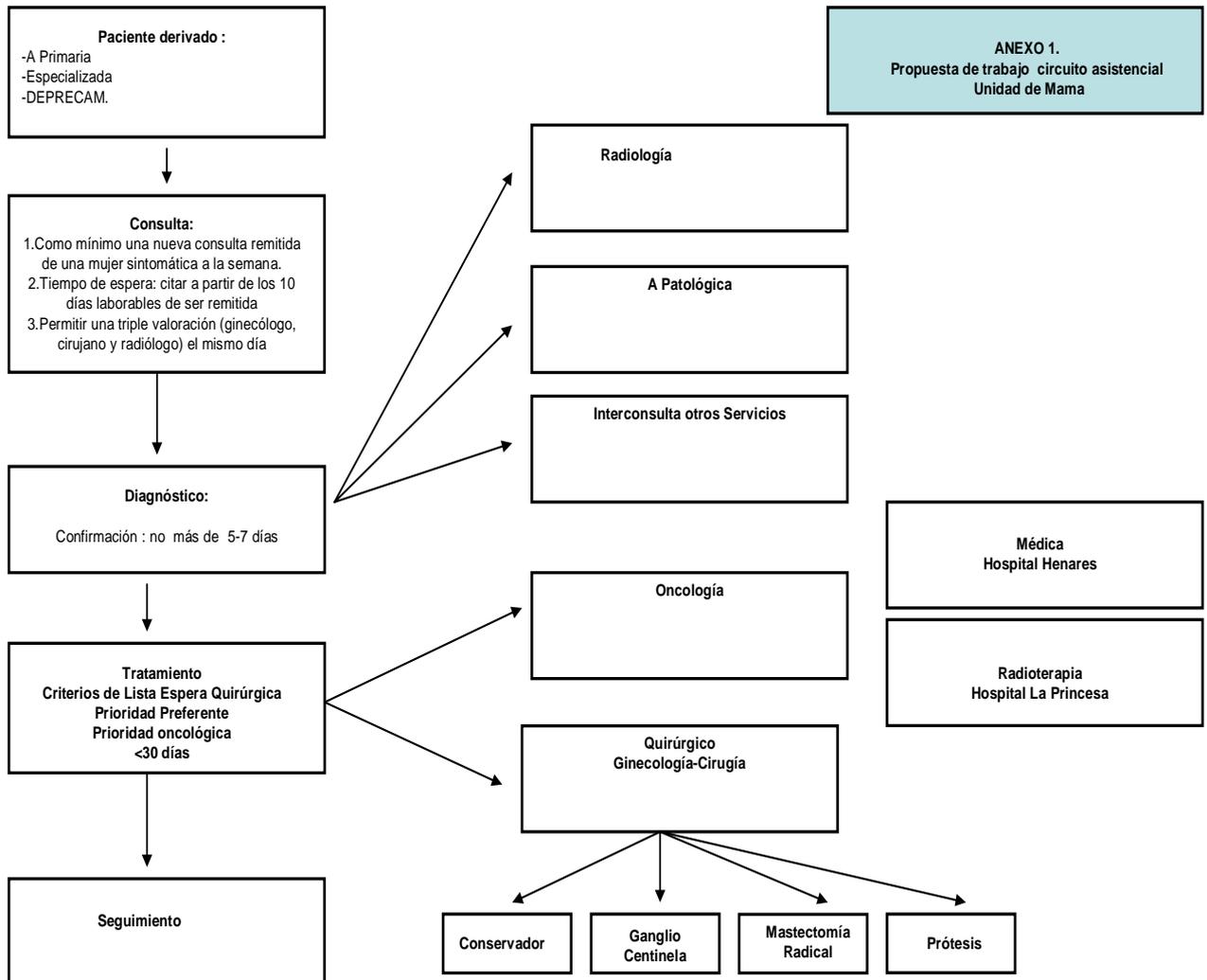
5. **Transfusiones:** No se puede descartar a priori que en el transcurso de la intervención programada surja la necesidad de una transfusión sanguínea, que, en todo caso, se realizaría con las garantías debidas y por el personal facultativo cualificado para ello.

Madrid, a 01/12/2009 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 01/12/2009. Identificación y firma del médico que informa Virginia Diaz Miguel	
 Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.40.39	Página 1 de 3

 Hospital del Henares SaludMadrid  Comunidad de Madrid Avda de Marie Curie s/n 28822 COSLADA	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
CONSENTIMIENTO INFORMADO	Fecha de nacimiento:	Sexo: <i>Mujer</i>
MASTECTOMÍA RADICAL		

Madrid, a 01/12/2009 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 01/12/2009. Identificación y firma del médico que informa Virginia Diaz Miguel		
 CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid	Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.40.39	Página 3 de 3

Anexo V - Subproceso de cáncer de mama: Diagnóstico Y Tratamiento



Anexo VI- Seguimiento en cáncer de mama: paciente bajo riesgo.

SEGUIMIENTO:		
AÑO 1º	Cada 3 meses	Exploración física. Historia clínica.
	Cada 6 meses	Exploración física. Historia clínica.
	Cada año	1ª Mamografía tras radioterapia Exploración física. Historia clínica Mamografía Revisión ginecológica
AÑO 2º-5º	Cada 6 meses	Exploración física. Historia clínica
	Cada año	Exploración física. Historia clínica Mamografía Revisión ginecológica
A PARTIR DEL 5º AÑO	Cada año	Exploración física. Historia clínica Mamografía Revisión ginecológica
EL RESTO DE EXPLORACIONES SOLO SI SOSPECHA CLINICA		

Anexo VII - Seguimiento en cáncer de mama: paciente alto riesgo.

ALTO RIESGO	1-3º año: cada 3 m	>4º año: cada 6m	
	<ul style="list-style-type: none">• Exploración física y anamnesis• Analítica con CEA y CA 15-3 cada 3 m• Valorar DMO cada 2 años• Mamo-eco anual	<ul style="list-style-type: none">• Exploración física y anamnesis• Analítica con CEA y CA 15-3 cada 6 m• Valorar DMO cada 2 años si toma IA• Mamo-eco anual	OM/GINE