



“Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo”

Tesis para optar al grado de

Doctor Internacional en Medicina y Cirugía

Presentada por

Tatiana Nicolás López

Dirigida por

Dr. D. Antonio Piñero Madrona

“Lo bueno de la ciencia es que es cierta independientemente de si crees o no en ella...”

Neil deGrasse Tyson. Astrofísico y escritor estadounidense.

“Haz lo que puedas, con lo que tengas, estés donde estés”

Theodore Roosevelt. Presidente de los Estados Unidos.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

A mis abuelos, en especial a vosotras Isabel y María

A mis padres

A ti, Felipe.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

AGRADECIMIENTOS

*A mi tutor y **Prof. Ricardo Robles**, por el que siento un profundo respeto, cariño y admiración. Porque desde que fui tu alumna interna, tuve claro que quería ser cirujana y parte de lo que soy te lo debo a ti. Por ser un referente en mi vida profesional, por ser un padre quirúrgico, por enseñarme a ser perseverante, luchar por las cosas que uno quiere, por enriquecerme y sentirme orgullosa de haberme formado contigo.*

*Al **Dr. Antonio Piñero**, director de esta tesis, por ofrecerme este proyecto y despertar en mí el interés científico por la oncocirugía mamaria. Por su capacidad de trabajo, su colaboración y disposición constante, por su inagotable esfuerzo, dedicación y tenacidad para que “las cosas se hagan, y bien hechas”, porque en todo momento me ha tendido la mano cuando lo he necesitado, por los buenos momentos, aunque a veces, no tan buenos, porque sin tu gran ayuda, este proyecto no habría sido posible llevarlo a cabo. Gracias, de corazón.*

*Al **Prof. Pablo Ramírez**, por ser un ejemplo a seguir docente e investigador, por enseñarnos a ser crítico tanto a nivel clínico como científico. A **don Pedro Cascales**, por su docencia, amistad y sus consejos. A **Cari, Galindo y Pedro Marín** por motivarme, por las risas y por enseñarme los detalles y la elegancia en la cirugía oncoplástica mamaria. Al estadístico **Antonio Francisco Bravo Cantero**, porque es un fenómeno y por su gran ayuda durante este periodo.*

*A **mi familia**, a mis padres por educarme en la ley del esfuerzo y el sacrificio; a mis hermanos y amigos, por el entendimiento y por el apoyo incondicional.*

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

INDICE

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	9
INDICE	13
ÍNDICE DE TABLAS	17
ÍNDICE DE FIGURAS	21
ABREVIATURAS	25
RESUMEN	29
ABSTRACT	33
INTRODUCCIÓN	37
GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA.....	39
Epidemiología.....	39
El cáncer de mama en la Región de Murcia	41
Factores de riesgo	42
Clínica	46
Diagnóstico.....	47
Histología	50
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA Y FACTORES PRONÓSTICOS	52
Clasificación TNM.....	52
Factores pronósticos	59
ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE MAMA.....	70
Importancia histórica de la cirugía axilar en el contexto del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	70
Desescalada de la linfadenectomía axilar. Evolución hacia la cirugía mínimamente invasiva axilar.	74
Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).....	76
Escenarios prácticos de la estadificación ganglionar en el cáncer de mama y su repercusión clínica.	88
Controversias actuales sobre la BSGC y la predicción de afectación ganglionar.	99
JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL.....	105
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	107
Hipótesis.....	109
Objetivos	109
PACIENTES Y MÉTODO	111
PACIENTES	113
Población de la Región de Murcia	113
Diseño	114
Población y muestra.....	114
Criterios de selección	114
METODO	115
VARIABLES.....	123
Variables independientes.....	123
Variables dependientes.....	128
DISEÑO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO	128
METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	132

RESULTADOS	133
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	136
ANÁLISIS COMPARATIVO	142
En relación con la afectación ganglionar en el análisis intraoperatorio del GC.	142
En relación con la necesidad de la linfadenectomía basada en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela.....	156
Desarrollo de un modelo predictivo de la conveniencia del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva para la indicación de linfadenectomía axilar	174
DISCUSIÓN	187
Hacia un ahorro progresivo de linfadenectomías axilares tras la evolución hacia la “cirugía axilar mínimamente invasiva”	189
Justificación de la indicación razonada del análisis intraoperatorio del ganglio centinela..	192
Análisis de los resultados obtenidos.....	200
Análisis sobre la capacidad predictiva de las variables analizadas, relacionadas significativamente, con el resultado del análisis intraoperatorio del ganglio centinela y el modelo resultante.	221
Aportaciones, limitaciones del estudio y perspectivas futuras.....	231
CONCLUSIONES	235
BIBLIOGRAFÍA.....	243

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación BIRADS diagnóstica.	49
Tabla 2. Parámetro T (tamaño tumoral).	53
Tabla 3. Parámetro N de la clasificación anatómica TNM.	56
Tabla 4. AJCC Anatomic Stage Groups.	58
Tabla 5. Resultados de las series de validación sobre la técnica OSNA e histología.	87
Tabla 6. Características técnicas de las variables inmunohistoquímicas.	126
Tabla 7. Datos demográficos de la población.	138
Tabla 8. Variables clínico-diagnósticas.	139
Tabla 9. Variables histopatológicas.	140
Tabla 10. Variables inmunohistoquímicas.	140
Tabla 11. Variables operatorias.	141
Tabla 12. Resultados de la relación de las variables demográficas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general.	143
Tabla 13. Resultados de la relación de las variables clínico-radiológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general.	144
Tabla 14. Resultado de la relación de las variables histopatológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general.	145
Tabla 15. Resultado de la relación de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general.	146
Tabla 16. Resultados del conjunto de variables significativas del análisis bivalente en relación con la afectación o no del GC intraoperatorio en la serie general.	147
Tabla 17. Resultados de la relación de las variables demográficas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie de H&E.	148
Tabla 18. Resultados de la relación de las variables clínico-radiológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie H&E.	148
Tabla 19. Resultado de la relación de las variables histopatológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie H&E.	149
Tabla 20. Resultado de la relación de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la afectación del GC intraoperatorio en la serie H&E.	150
Tabla 21. Resultados del conjunto de variables significativas del análisis bivalente en relación con la afectación o no del GC intraoperatorio en la serie H&E.	151
Tabla 22. Resultados de la relación de las variables demográficas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA.	152
Tabla 23. Resultados de la relación de las variables clínico-radiológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA.	152
Tabla 24. Resultado de la relación de las variables histopatológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA.	153
Tabla 25. Resultado de la relación de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA.	154
Tabla 26. Resultados del conjunto de variables significativas del análisis bivalente en relación con la afectación o no del GC intraoperatorio en la serie OSNA.	155
Tabla 27. Resumen de los resultados de la afectación intraoperatoria del GC.	156
Tabla 28. Resultado del análisis bivalente de las variables demográficas con relación a la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica.	157
Tabla 29. Resultados del análisis bivalente de las variables radiológicas en relación con la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general.	158
Tabla 30. Resultados del análisis bivalente de las variables histopatológicas en relación con la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general.	159
Tabla 31. Resultados del análisis bivalente de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada, en relación con la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general.	160
Tabla 32. Resultado de las variables en la indicación de la linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general.	162

Tabla 33. Resultado del análisis bivalente entre las variables demográficas y la indicación de linfadenectomía en la serie H&E.	163
Tabla 34. Resultado del análisis bivalente entre las variables radiológicas y la indicación de linfadenectomía en la serie H&E.	164
Tabla 35. Resultado del análisis bivalente entre las variables histopatológicas y la indicación de linfadenectomía en la serie H&E.	165
Tabla 36. Resultado del análisis bivalente entre las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la indicación de linfadenectomía en la serie H&E.	166
Tabla 37. Resultado de las variables en la indicación de la linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie H&E.	167
Tabla 38. Resultado del análisis bivalente entre las variables demográficas y la indicación de la linfadenectomía en la serie OSNA.	168
Tabla 39. Resultado del análisis bivalente entre las variables radiológicas y la indicación de linfadenectomía en la serie OSNA.	169
Tabla 40. Resultado del análisis bivalente entre las variables histopatológicas con la predicción de indicación de linfadenectomía en la serie OSNA.	170
Tabla 41. Resultado del análisis bivalente entre las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la indicación de linfadenectomía tras resultado intraoperatorio del GC en la serie OSNA.	171
Tabla 42. Resultado de las variables con relación a la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC según el método OSNA.	172
Tabla 43. Resumen de los resultados de la predicción de indicación de linfadenectomía tras resultado intraoperatorio del GC.	173
Tabla 44. Clasificación de los pacientes según los modelos planteados para cada criterio.	177
Tabla 45. Índices de validez diagnóstica.	178
Tabla 46. Índices de la capacidad discriminativa de las curvas ROC (AUC).	179
Tabla 47. Relación entre la ILV y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC.	181
Tabla 48. Relación entre el grado histológico (GH) y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC	181
Tabla 49. Relación entre el número de ganglios centinal (Nº GC) y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC.	181
Tabla 50. Relación entre la inmunohistoquímica del tumor (IHQ) y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC.	181
Tabla 51. Diferencias en el resultado del análisis IO del GC según el método utilizado: H&E u OSNA.	182
Tabla 52. Resultados de los datos en el análisis de coste económico y tiempo de análisis de GC según la técnica utilizada (H&E y OSNA).	199

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia publicada del número de casos nuevos estimados actualizado 2018.	39
Figura 2. Número de casos de mortalidad actualizado en 2018.	40
Figura 3. Supervivencia global según el tamaño tumoral a los 15 años de seguimiento.	54
Figura 4. Supervivencia global según el número de ganglios linfáticos axilares metastásicos.	55
Figura 5. Supervivencia global a los 5 años según el tamaño tumoral y número de ganglios linfáticos afectados.	58
Figura 6. Supervivencia global según el Grado Histológico del CM.	60
Figura 7. Supervivencia global según la asociación de la ILV (definida [+]) y negativa [-]), estado patológico de los ganglios linfáticos (pN) (pN0, sin ganglios linfáticos positivos; pN1, 1 a 3 ganglios linfáticos positivos; pN2 - pN3, \geq 4 ganglios linfáticos positivos).	62
Figura 8. Evolución clínica según los diferentes patrones de expresión génica.	68
Figura 9. Estadificación pronóstica patológica según el perfil genómico (OncotypeDx).	69
Figura 10. Inyección periareolar de agentes trazadores del ganglio centinela.	79
Figura 11. Técnica molecular OSNA. Método RT-LAMP.	85
Figura 12. Metodología de los estudios de validación de la técnica OSNA frente al a convencional histológica (H&E).	86
Figura 13. LA versus BSGC en términos de: A. Supervivencia global. B Supervivencia libre de enfermedad	89
Figura 14. Diseño del estudio NSABP-32.	90
Figura 15. Metodología del ensaño IBCSG 23-01.	92
Figura 16. Metodología del ensayo AATRM 048/13/2000.	92
Figura 17. Criterios de selección de pacientes con CM. Ensayo ACOSOGZ0011.	94
Figura 18. Aleatorización de los pacientes LA vs BSGC. Ensayo ACOSOGZ0011.	95
Figura 19. Diseño del ensayo de no inferioridad de fase III, multicéntrico AMAROS.	97
Figura 20. Nomograma predictivo de la afectación metastásica del GC.).	104
Figura 21. Imagen de linfogammagrafía (dcha) y SPECT/TAC (izq): Captación tumoral en tejido mamario izquierdo y drenaje linfático anómalo contralateral al tumor primario en axila derecha.	118
Figura 22. Equipo RD-100i y plantilla informática de los resultados de la medición CK19 ARN mediante el método OSNA.	121
Figura 23. Equivalencia de los resultados de la BSGC entre la técnica H&E y OSNA, y su nomenclatura según la clasificación de estadificación TNM de la AJCC 8ª edición ³⁹ .	122
Figura 24. Esquema de distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el método de estudio de BSGC y los resultados obtenidos.	129
Figura 25. Esquema de clasificación de los pacientes a los que se les realizó H&E como método de análisis intraoperatorio de GC, agrupándose en dos grupos; linfadenectomía si o linfadenectomía no, dependiendo de los resultados de este y de los criterios ACOSOGZ0011 (Fuente: elaboración propia).	130
Figura 26. Esquema de clasificación de los pacientes a los que se les realizó OSNA como método de análisis intraoperatorio de GC, agrupándose en dos grupos; linfadenectomía si y linfadenectomía no, dependiendo de los resultados de este.	131
Figura 27. Diagrama de flujo de selección de pacientes.	135
Figura 28. Resultado de la biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria según el método utilizado: H&E u OSNA. CTA: células tumorales aisladas.	142
Figura 29. Curvas ROC y AUC de la serie general (izquierda), serie OSNA (centro) y serie H&E (derecha).	179
Figura 30. Nomograma predictivo para la indicación de biopsia de ganglio centinela intraoperatoria y simulación de caso con 3 ganglios centinelas aislados, invasión linfovascular y diferenciación tumoral moderada en la BAG.	184
Figura 31. Nomograma predictivo para la indicación de biopsia de ganglio centinela intraoperatoria y simulación de caso con 2 ganglios centinelas aislados, invasión linfovascular y mala diferenciación tumoral en la BAG	185
Figura 32. Nomograma predictivo para la indicación de biopsia de ganglio centinela intraoperatoria y simulación de un caso sin invasión linfovascular, moderadamente diferenciado y perfil molecular HER2neu.	186
Figura 33. Ahorro progresivo de LA en nuestra serie tras la aplicación de los criterios de indicación a lo largo de historia hasta la actualidad.	191
Figura 34. Ahorro de BSGC progresivo tras la variación de los criterios de la indicación de LA en el tiempo, hasta los criterios actualmente aceptados.	197
Figura 35. Clasificación de pacientes según los criterios de indicación de LA.	198

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

Figura 36. <i>Relación entre el aumento de la CTT del GC y la presencia de ILV.</i>	202
Figura 37. <i>Factores predictivos histológicos de la indicación de la LA según criterios ACOSOG.</i>	229
Figura 38. <i>Factores predictivos histológicos de la indicación o no de LA.</i>	229

ABREVIATURAS

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer de mama

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AP: anatomopatológico

AUC: área bajo la curva

BAG: biopsia por aguja gruesa

BAV: biopsia asistida por vacío

BCT: Breast Conserving Therapy

BSGC: biopsia del ganglio linfático centinela

CC: cirugía conservadora

CDI NOS: carcinoma ductal infiltrante tipo no esencial

CDIS o CIS: carcinoma ductal in situ

CK: citoqueratina

CLI: carcinoma lobulillar infiltrante

CLIS: carcinoma lobulillar in situ

CM: cáncer de mama

CM múltiple: lesiones multifocales o multicéntricas

CTA: células tumorales aisladas

CTC: células tumorales circulantes

CTT: carga tumoral total

E: especificidad

ECIS: European Cancer Information System

ECO: ecografía

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

GH: grado histológico

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HER2 o HER2neu: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2

IARC: Agency for Research on Cancer

IHQ: inmunohistoquímica

IMC: índice masa corporal

IO: intraoperatorio

OSNA: One Step Nucleic Acid Amplification

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: punción aspiración con aguja fina

pRC: respuestas patológicas completas

QT: quimioterapia

QTA: quimioterapia adyuvante

RE: receptor de estrógenos

RM: resonancia magnética

ROC: receiver operating characteristic

RP: receptor de progesterona

RR: riesgo relativo

S: sensibilidad

SCN: Sistema de Clasificación de Nottingham

SG: supervivencia global

SPECT-TAC: tomografía computarizada por emisión de fotón único

SLE: supervivencia libre de enfermedad

T: tamaño del tumor primario

TN: triple negativo

TS: terapia sistémica

LA: linfadenectomía axilar

M: presencia de metástasis a distancia

MX: mamografía

N: presencia del estado de los ganglios regionales

NPI: índice de pronóstico de Nottingham

NPI+: índice pronóstico de Nottingham plus

UE: Unión Europea

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

RESUMEN

En el manejo del cáncer de mama es esencial una adecuada estadificación que incluye conocer la afectación ganglionar del mismo. En este contexto, existen antecedentes que implican un manejo más conservador de la axila desde el punto de vista quirúrgico, evitando linfadenectomías mediante el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) al identificar ganglios con o sin afectación. Históricamente, se ha producido un enfoque cada vez más conservador, dependiendo de la intensidad de dicha afectación, pasándose del requerimiento de su negatividad, a considerar la presencia de células tumorales aisladas y micrometástasis, e incluso, en las últimas dos décadas, ante la presencia de afectación ganglionar en el centinela con macrometástasis. Todo lo anterior resalta la utilidad de poder conocer, en el momento de la cirugía, la probabilidad de afectación para decidir la necesidad de proceder a la linfadenectomía, o no. Sin embargo, esta evolución a una actitud cada vez más conservadora, junto con la obligada inversión de recursos en tiempo y métodos diagnósticos que supone el análisis intraoperatorio del ganglio centinela, lleva a plantear la conveniencia de conocer, de forma lo más precisa posible, la existencia de variables que predigan las condiciones de afectación ganglionar y puedan evitar la necesidad del análisis intraoperatorio.

Este proyecto plantea un análisis de variables preoperatorias que permitan predecir con suficiente precisión la carga tumoral en el ganglio o ganglios centinelas (GCs) que obliguen a realizar la linfadenectomía en el mismo acto quirúrgico.

Para ello se ha realizado un estudio retrospectivo de casos con cáncer invasor de mama en los que se realizó la BSGC, recogiendo variables (clínicas, de método de imagen, histopatológicas, inmunohistoquímicas), obtenidas previamente a la cirugía, y realizando un estudio de ser posible relación con una carga tumoral y los criterios vigentes que obliguen a la linfadenectomía.

De manera global, en el análisis bivalente, las variables que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con variable dependiente "indicación de LA tras resultado del análisis IO del GC" y/o con "afectación IO del GC" fueron: la menopausia, el tamaño tumoral, la palpabilidad, el número de lesiones, el número de GCs aislados, la

invasión linfovascular, el grado de diferenciación, el porcentaje de carcinoma ductal in situ, y la clasificación molecular subrogada.

En el análisis de regresión logística multivariante se mantuvieron estadísticamente significativas la invasión linfovascular, el grado de diferenciación, el número de GCs aislados, y la clasificación molecular subrogada.

Se obtuvieron tres modelos matemáticos, uno para la técnica H&E, otro para el método OSNA y otro para la serie general, que permitirían identificar grupos de bajo riesgo en los que evitar el análisis intraoperatorio del ganglio centinela.

Como conclusión, la presencia de invasión linfovascular y un bajo grado de diferenciación histológica en la biopsia preoperatoria; un número mayor de dos GCs aislados; y, cuando se considere el método molecular con OSNA, el perfil inmunohistoquímico, tiene relación con la probabilidad de que el análisis intraoperatorio del GC determine un cambio de actitud en el manejo de la axila durante el mismo acto quirúrgico.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

ABSTRACT

In the management of breast cancer, adequate staging is essential, including knowledge of the nodal involvement of the cancer. In this context, there are antecedents that imply a more conservative management of the axilla from the surgical point of view, avoiding lymphadenectomies through the use of selective sentinel lymph node biopsy (SLNB) when identifying nodes with or without involvement. Historically, there has been an increasingly conservative approach, depending on the intensity of such involvement, moving from the requirement of negativity, to consider the presence of isolated tumor cells and micrometastases, and even, in the last two decades, the presence of node involvement in the sentinel with macrometastases. All of the above highlights the usefulness of being able to know, at the time of surgery, the probability of involvement in order to decide whether or not to proceed with lymphadenectomy. However, this evolution to an increasingly conservative attitude, together with the necessary investment of resources in time and diagnostic methods that intraoperative analysis of the sentinel node entails, leads to the consideration of the convenience of knowing, as accurately as possible, the existence of variables that predict the conditions of nodal involvement and can avoid the need for intraoperative analysis.

This project proposes an analysis of preoperative variables that allow predicting with sufficient precision the tumor load in the sentinel node or nodes (SNs) that require lymphadenectomy to be performed in the same surgical act.

For this purpose, a retrospective study of cases with invasive breast cancer in which the SLNB was performed, collecting variables (clinical, imaging method, histopathological, immunohistochemical), obtained prior to surgery, and conducting a study of possible relationship with a tumor load and current criteria that require lymphadenectomy.

In a global way, in the bivariate analysis, the variables that were related in a statistically significant way with dependent variable "LA indication after SN IO analysis result" and/or with "SN IO affectation" were: menopause, tumor size, palpability, number of lesions, number of isolated SNs, lymphovascular invasion, differentiation degree, percentage of ductal carcinoma in situ, and subrogate molecular classification.

In the multivariate logistic regression analysis, lymphovascular invasion, differentiation degree, number of isolated SNs, and subrogated molecular classification were kept statistically significant.

Three mathematical models were obtained, one for the H&E technique, another for the OSNA method and another for the general series, which would allow identifying low risk groups in which to avoid the intraoperative analysis of the sentinel node.

As a conclusion, the presence of lymphovascular invasion and a low degree of histological differentiation in the preoperative biopsy; a higher number of two isolated SNs; and, when considering the molecular method with OSNA, the immunohistochemical profile, has relation with the probability that the intraoperative analysis of the SN determines a change of attitude in the management of the axilla during the same surgical act.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA

Epidemiología

El cáncer de mama (CM) es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer después del cáncer de piel y, la primera causa de muerte por cáncer en el género femenino. Globalmente se diagnostican más de 2 millones de casos nuevos y 626.679 mujeres mueren por esta causa¹. (Figura 1)

Si se observan los últimos datos obtenidos en el registro mundial publicado por Cancer Today², el CM ocuparía el segundo lugar por detrás del cáncer de pulmón. Sin embargo, si hablamos en términos de mortalidad, respecto al número global de muertes estimadas (9.555.027), el CM ocuparía el quinto lugar con una incidencia del 6,6%, detrás del cáncer de hígado (8,2%), cáncer de estómago (8,2%), cáncer colorrectal (9,2%) y cáncer de pulmón (18,4%), (Figura 2).

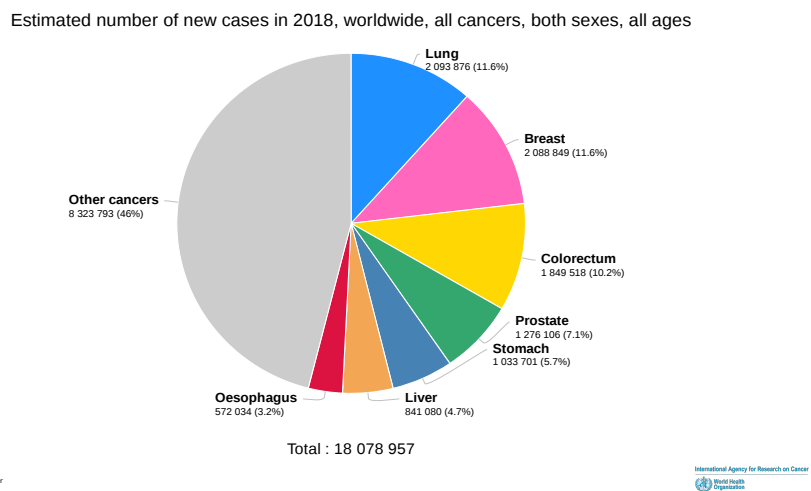


Figura 1. Incidencia publicada del número de casos nuevos estimados actualizado 2018. El cáncer de mama supone globalmente 2.088.849 (11,6%) de los 18.078.957 casos nuevos de cáncer. (Fuente: Cancer Today, OMS).

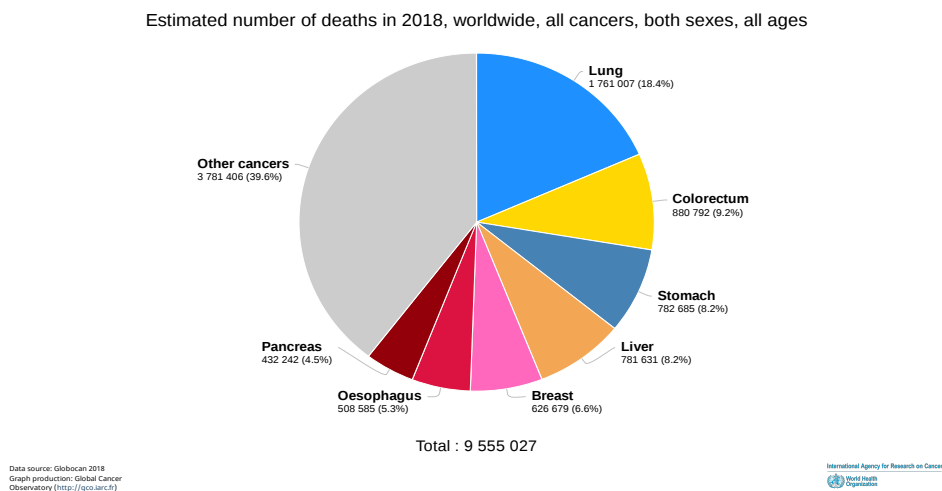


Figura 2. Número de casos de mortalidad actualizado en 2018. El cáncer de mama supone globalmente 626.679 (6,6%) de 9.555.027 casos nuevos de mortalidad. (Fuente: Cancer today, OMS).

El European Cancer Information System (ECIS)¹ publica junto con la colaboración principal de la International Agency for Research on Cancer (IARC)² y Organización Mundial de la Salud (OMS), datos de incidencia y mortalidad estimados de 40 países europeos, 27 de los cuales forman parte de la Unión Europea y entre ellos, España. En Europa el CM sería la primera causa de cáncer, con una incidencia estimada del 74.4% por cada 100.000 habitantes. La segunda causa de cáncer es el cáncer de próstata (62,1%) y 30% cáncer colorrectal. En términos de mortalidad, el CM ocupa el segundo lugar con una estimación del 14,9% siendo la primera causa el cáncer de pulmón (23,5%).

El pico de mayor incidencia en el CM se sitúa por encima de los 50 años, sin embargo, el grupo de menores de 40 años representan un porcentaje no despreciable (10%).

En España la incidencia del CM ha aumentado en los últimos años cerca del 20% pero asociada a una disminución de la mortalidad anual de hasta un 1,4%, siendo el número de casos nuevos de 270 363 y de muertes 113584¹. El CM supone la primera causa de cáncer no cutánea globalmente en España y, la primera causa de muerte por cáncer en mujeres.

La supervivencia global (SG) a los 5 años es del 89,2%, y va a depender del estadio diagnóstico: en el estadio I es de más del 98% y, en cambio, en los estadios III la SG desciende al 24%.

El cáncer de mama en la Región de Murcia

Según los últimos datos publicados sobre la actualización epidemiológica del CM hasta mayo de 2012 (www.murciasalud.es), en la Región de Murcia cada año se diagnostican 560 mujeres con cáncer de mama invasivo y casi 180 mueren por esta causa, representando el 4% de fallecimientos totales en mujeres³.

A partir de los 20 años empiezan a aparecer casos, con tasas muy bajas que van descendiendo hasta alcanzar un primer pico en el grupo de 45-49 años y un segundo pico en el grupo de 65-69 años. Las tasas más elevadas se encuentran en el grupo de edad de 80-84 años. El 41% de las mujeres diagnosticadas de CM en 2003-2007 tenían entre 50 y 69 años.

A lo largo del periodo 1983-2007 se han diagnosticado en mujeres residentes en la región de Murcia 395 casos de CM in situ y 9988 casos de tumor invasivo. Las tasas de CM in situ se multiplicaron por 10 desde el inicio del periodo analizado hasta el final y las de cáncer invasivo aumentaron hasta un 50%. En el CDIS y en el CDI para el grupo de edad de 50 a 64 años se experimenta el mayor ascenso de incidencia.

Según los grupos histológicos de CM de la Región de Murcia 2003-2007, de cada cuatro casos de CM invasivo, tres eran un CDI. El segundo grupo histológico en frecuencia es el carcinoma lobular, con un 8%. El resto de morfologías representaban cada una de ellas menos del 3% de los casos.

Tras que el programa de cribado de CM de la Región de Murcia alcanzara la cobertura del 100% en el año 1999, se ha observado que las tasas del tumoral localizado aumentaron al 37%, y disminuyeron los tumores con extensión regional (32.2%) y avanzados. El pronóstico del CM en esta región es bueno, con una SG a los 5 años del diagnóstico mayor del 85%.

Para comparar la incidencia de cáncer en las diferentes áreas de salud de la región de Murcia se emplea la razón de incidencia estandarizada (RIE), que son tasas estandarizadas por edad por el método indirecto, utilizando la tasa específica por edad del conjunto de la región como referencia. El área I (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca) de Salud de Murcia presenta una RIE de 111,9 (IC 95%: 105,7-118,3), indicando que la incidencia de cáncer de mama es un 12% mayor que la media regional de forma significativa.

Factores de riesgo

Existe controversia respecto a la patogenia del CM. Actualmente no se ha descrito una causa *directa* del CM, sin embargo, en muchos estudios se han hallado determinados factores que tienen relación con el CM, de tal forma que hasta un 50% de nuevos casos diagnosticados se pueden explicar por estos factores asociados.

El CM como proceso neoplásico se produce por mutaciones genéticas en oncogenes y genes supresores. Sin embargo, en la práctica clínica una misma mutación en dos pacientes se comporta de forma distinta, pudiendo desarrollar o no el tumor y en un periodo distinto de tiempo. La epigenética⁴ explica como un conjunto de elementos van a producir cambios en la expresión de genes, determinando en qué grado y en qué tiempo. Además, algunos de ellos son reversibles y pueden variar en las distintas etapas de la vida. Estos cambios epigenéticos son los responsables de que una misma mutación genética produzca o no cáncer en un individuo, y van a estar influidos por factores de riesgo que van a ser modificables como son el estilo de vida, la dieta, la actividad física y el estrés. Por lo tanto, la epigenética explica como la expresión génica de un paciente va a estar ligado a cambios influidos por el estilo de vida y condiciones medioambientales.

Podría hablarse de una etiología multifactorial para el CM, donde factores de riesgo modificables y no modificables, que no son excluyentes entre sí y pueden actuar de forma sinérgica, van a determinar si una lesión precursora de malignidad evoluciona o no a CM.

Entre los **factores de riesgo no modificables**⁵ se encuentran: el sexo, la raza, la edad, la talla, la densidad del tejido mamario, las hormonas endógenas, la edad de la menarquia y la edad de la menopausia, la fertilidad y los antecedentes genético-hereditarios.

Entre los **factores de riesgo modificables**⁵ caben citarse: las hormonas sexuales exógenas, la obesidad, el consumo de alcohol y tabaco, algunos factores reproductivos, la actividad física y el estilo de vida así como, algunos factores medioambientales. Esto últimos son los más importantes desde el punto de vista de la *prevención primaria*, ya que influye de manera directa en la morbimortalidad y van a determinar en un porcentaje significativo, el pronóstico del CM.

El **sexo** es el principal factor de CM. El riesgo de padecerlo es más de 100 veces en mujeres que en hombres¹. En el hombre el CM representa cerca del 1% de todos los cánceres⁶.

En referencia a la **raza**, las mujeres afroamericanas presentan mayor incidencia de CM en relación con las mujeres caucásicas. Aunque se ha atribuido a diversos factores: el déficit de cribado, partos a edades precoces y un menor uso de las terapias hormonales sustitutivas (THS). Además, se ha informado que el tumor triple negativo (TN) es más frecuente en mujeres afroamericanas por debajo de 40 años⁷.

Está bien establecido que el aumento de la **edad** está relacionado con un aumento de la incidencia y mortalidad del cáncer de mama. Por tanto, esto explicaría el aumento de incidencia en países desarrollados, debido a la mayor esperanza de vida. La definición exacta de mujer joven varía entre las series de los <35,40 o 45 años⁸. En este grupo de edad el CM presenta características tumorales más agresivas con un peor pronóstico. El CM es el más común en mujeres mayores de 70 años, y en los países occidentales, aproximadamente el 50% de las mujeres con CM son mayores de 65 años. Dado que las poblaciones están envejeciendo, se puede esperar un mayor número de casos de CM entre las mujeres mayores⁹.

Menarquia y menopausia. Varios estudios apoyan que, entre las mujeres con CM premenopáusico, la subdivisión en aquellas con enfermedad muy temprana (40 años) y enfermedad relativamente temprana (40-49 años) podría ser significativa¹⁰ para estos factores. También se ha informado un aumento del riesgo de desarrollar CM si se presenta un *familiar de primer grado*, multiplicado por tres en el caso dos familiares.

Entre el 10-15% de los pacientes con CM presentan factores hereditarios, siendo los principales responsables (55-65%) los genes **BRCA1 y BRCA2**. Con una probabilidad media del 70% de desarrollar CM antes de los 80 años¹¹.

El **aumento de peso y el nivel de estrógenos** de sangre se ha relacionado con el aumento de la incidencia del CM. En mujeres postmenopáusicas, donde se incrementa el peso, se ha visto que tienen asociado mayor incidencia del CM debido al aumento de la producción de estrógenos (50%-100%)¹². Por el contrario, en premenopáusicas se ha descrito una menor incidencia en mujeres con mayor índice de masa corporal (IMC), atribuido a una asociación con mayor interferencia hormonal (amenorrea).

Dentro de las **enfermedades benignas de la mama**, algunas se consideran como lesiones de alto riesgo para el desarrollo de CM. Estas lesiones pueden derivar de cualquier componente mamario y, se clasifican en lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipias y lesiones proliferativas con atipias, siendo este último grupo el que presenta un mayor riesgo para desarrollar CM¹³. Entre las lesiones no proliferativas se incluyen los quistes, la metaplasia apocrina, la hiperplasia ductal leve, así como la ectasia ductal, adenosis no esclerosante y la fibrosis periductal. Las lesiones proliferativas sin atipia incluyen la hiperplasia ductal florida, la adenosis esclerosante, las cicatrices radiales y el papiloma intraductal o la papilomatosis. Y, entre las *lesiones proliferativas con atipia* destacan la *hiperplasia ductal atípica (HDA)* y la *hiperplasia lobulillar atípica*. Estas deben considerarse como marcadores de riesgo en lugar de lesiones premalignas, ya que, el CM desarrollado posteriormente no se localizará necesariamente en la zona de la atipia, pudiendo ocurrir en cualquier otro cuadrante incluso en la mama contralateral¹⁴. En un estudio retrospectivo español¹⁵ sobre el desarrollo de CM en pacientes con lesiones benignas, se halló un riesgo relativo (RR) de 2.51. Aquellas pacientes con lesiones proliferativas y atipias presentaron un RR de 4.56 de desarrollar

CM, seguido por aquellas con lesiones proliferativas sin atipias (RR:3.58) y aquellas con lesiones no proliferativas (RR:2.23).

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) tradicionalmente se ha considerado como un marcador de riesgo para el CM¹⁶, aunque, actualmente se considera una lesión benigna y por tanto no tiene clasificación TNM¹⁷. Sí bien es cierto, que hay dos formas de presentación: CLIS clásico y CLIS pleomórfico. Esta última se comporta como un subtipo más agresivo y posiblemente es un precursor de cáncer, siendo su manejo similar al del carcinoma ductal in situ. Por ello, la recomendación para el CLIS pleomórfico es la extirpación quirúrgica, con el objetivo de descartar la asociación a CDIS o carcinoma invasivo, ya que algunos estudios muestran de un 10-30% de CDIS o carcinoma invasivo en la pieza quirúrgica¹⁸.

El **carcinoma ductal in situ (CDIS)** se considera como un precursor potencial no obligado de carcinoma invasivo. Tanto el CDIS como el carcinoma ductal infiltrante tienen factores de riesgo similares, ya sean ambientales o genéticos, apoyando la hipótesis de que ambos son fases diferentes de la misma enfermedad¹⁹.

El índice de recidiva local es del 1% en los casos de mastectomía y superior en caso de tratamiento quirúrgico conservador. Aunque es un porcentaje bajo, la mitad de estas recurrencias son infiltrantes, no estando relacionadas con el tamaño de la lesión o el grado de lesión de CDIS²⁰.

Debido al aumento de la recidiva tumoral cuando el paciente es sometido a cirugía conservadora en lugar de una mastectomía, está indicada la radioterapia adyuvante como tratamiento adyuvante. Ésta tras la cirugía conservadora (CC) ha reducido el riesgo de recurrencia local hasta en un 46% durante un seguimiento de diez años en comparación con CC solo, lo que resulta en tasas de recurrencia similares a las de una mastectomía²¹.

Debido a su naturaleza como potencial precursor del carcinoma invasor se recomienda su escisión, a pesar del sobretratamiento de una proporción de ellos que seguramente nunca evolucionarían a infiltrantes. La dificultad está en discriminar cuales son los de alto riesgo y cuales de bajo riesgo a los que se les podría ofrecer un seguimiento.

En referencia con la posibilidad de afectación axilar ganglionar, la biopsia de ganglio linfático centinela (BSGC) está indicada en la indicación de mastectomía o cuando el diámetro tumoral es >5cm, ya que aproximadamente el 20% de las mujeres con DCIS tienen carcinoma invasivo en el estudio anatomopatológico muestral definitivo²². Sin embargo, el riesgo de BSGC positivo en tumores con CDIS exclusivamente, es bajo²³.

Clínica

El motivo más frecuente de consulta y de diagnóstico de CM, ha sido tradicionalmente la autopalpación de un nódulo, bien mamario o axilar, en ocasiones asociado a otros signos de la piel. En los países desarrollados, debido al incremento de la implantación de los programas de cribado mamográfico, el diagnóstico clínico del CM ha quedado reducido a un 15%, siendo la mayoría diagnosticados tras un hallazgo mamográfico en este contexto.

El diagnóstico por **nódulo palpable** suele deberse a la autopalpación de la propia paciente, o bien a la palpación del clínico tras la consulta por otro motivo como mastalgia o telorrea. Los “bultos” sospechosos de malignidad suelen presentarse como nódulos aislados duros e inmóviles. El **carcinoma localmente avanzado y el carcinoma inflamatorio** son entidades actualmente menos frecuentes en países desarrollados. El carcinoma inflamatorio suele presentarse como una lesión con alteraciones cutáneas (edema, eritema, calor, y engrosamiento o piel de naranja), que abarca más de un tercio de la superficie mamaria. Suele presentar afectación metastásica ganglionar y, en un 33% de los casos, con metástasis a distancia, siendo la localización más frecuente en hueso y SNC, seguido de pulmón e hígado²⁴.

De forma más rara, en ocasiones (1-10%), el CM suele diagnosticarse tras la manifestación clínica de la afectación **metastásica en órganos diana**. Los más usuales por orden de frecuencia suelen ser dolor de espalda o cadera (por metástasis óseas), dolor abdominal, náuseas, ictericia (metástasis hepáticas) y disnea o tos (metástasis pulmonares)²⁵.

Diagnóstico

Diagnóstico de sospecha

La **mamografía (MX)** ha demostrado su eficacia como método diagnóstico precoz en mujeres entre 45-50 y 65-70 años asintomáticas con una reducción de tasas de mortalidad por encima del 30%²⁶. La sistemática más aceptada es la realización de dos proyecciones para cada mama (craneocaudal y oblicua a 45º). La tomosíntesis tiene indicación en nódulos dudosos o imágenes espiculadas o alteraciones de la estructura sobre todo en mamas densas. El cribado mamográfico poblacional ha dado lugar a críticas basadas principalmente en el sobrediagnóstico, la radiación excesiva y la aparición de falsos negativos. Algunos clínicos proponen la realización de un cribado más selectivo según los riesgos individuales de la paciente.

Constituye la técnica de inicio en pacientes sintomáticas mayores de 30 años, aunque en la mayoría de los casos suele ser complementaria la realización de una ecografía (ECO). En mujeres menores de 30 años podría estar indicado la ECO inicial en casos sospechosos. Según los resultados de Flobbe K. et al²⁷ la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos para el examen clínico (EC) + MX+ ECO fueron: 96,9%, 94,8%, 39,2% y 99,9 % respectivamente, mientras que los valores correspondientes para EC + MX fueron: 91,5%, 87%, 19,7% y 99,7%, respectivamente, lo que apoyaba el aumento de la precisión diagnóstica tras el uso añadido de la ECO a la MX.

La **ecografía (ECO)**, aunque no ha demostrado utilidad como método de cribado para el CM, es la técnica de elección para pacientes sintomáticas por debajo de los 30 años y de forma rutinaria suele ser complementaria en los estudios mamográficos y por RM (sobre todo cuando son mamas densas de mayor contenido glandular). La ECO suele ser útil para describir la morfología, bordes, límites, el patrón ecogénico, refuerzos acústicos y vascularización de lesiones sospechosas. Aquellas con alta sospecha de malignidad, serán candidatas para estudio citológico o histológico.

Además, permite valorar la extensión local del CM, debido a que puede detectar tumores adicionales. Un estudio informa del diagnóstico por ecografía de un 14% de

lesiones adicionales en la mama ipsilateral y un 4% en la mama contralateral, no halladas por mamografía²⁸.

Otra de las funciones imprescindibles de la ECO, es la estadificación clínica axilar en el cáncer de mama, permitiendo realizar procedimientos ecodirigidos (BAG-PAAF-BAV) en ganglios linfáticos axilares sospechosos de infiltración metastásica.

Las indicaciones de la **resonancia magnética (RM)** en la patología mamaria están bien establecidas. Las principales son²⁹:

- Estadificación locorregional previa a la TSP (terapia sistémica primaria), para identificar posibles focos ocultos.
- Evaluación de la respuesta de pacientes en tratamiento neoadyuvante.
- Búsqueda del tumor primitivo en casos de carcinoma oculto
- Detección de una posible recidiva en pacientes con CC (cirugía conservadora).
- Detección de posibles recidivas en pacientes mastectomizadas y reconstruidas
- Complicaciones protésicas mamarias.
- Casos sospechosos o no aclarados, como prueba complementaria a otras pruebas, como MX y ECO.
- Parece existir consenso como indicación de técnica de cribado en casos de alto riesgo genético/familiar de CM (BRCA1, BRCA2).

El sistema universal más utilizado para la clasificación de lesiones halladas por técnicas de imagen es el método BIRADS, elaborado por el Colegio Americano de Radiología (**Tabla 1**). En aquellas lesiones BIRADS 4 y 5, es recomendable la realización de biopsia para descartar o realizar el diagnóstico de certeza de malignidad.

CATEGORÍA	
0	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Valoración incompleta. Se requieren estudios adicionales.
1	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Estudio normal. Seguimiento habitual para la edad de la paciente
2	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hallazgo benigno. Seguimiento habitual para la edad de la paciente
3	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hallazgo probablemente benigno. VPP < 2%. Se recomienda seguimiento de corto intervalo (6-12-24 meses).
4	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Lesión sospechosa de malignidad. Incluye las categorías 4A (VPP>2%-10%), 4B (VPP>10%-50%) y 4C (VPP>50%-95%). Se recomienda biopsia.
5	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Lesión altamente sospechosa de malignidad (VPP > 95%). Se recomienda biopsia.
6	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hallazgo maligno confirmado mediante biopsia. Se recomienda tratamiento.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

Tabla 1. Clasificación BIRADS diagnóstica (Fuente: 5ª edición del año 2013 elaborado por el Colegio Americano de Radiología).

En el diagnóstico sistemático y en el estudio de extensión, las pruebas comúnmente utilizadas son la radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, tomografía computarizada (TAC) y/ o tomografía por emisión de positrones (PET), todo ello dependiendo de la clínica de sospecha que se manifieste.

Diagnóstico de certeza mediante PAAF. BAG. BAV

Estas técnicas de biopsia permiten la confirmación diagnóstica de las lesiones tanto palpables como no palpables detectadas mediante pruebas de imagen.

La **punción aspiración con aguja fina (PAAF)** permite un análisis citológico tras la obtención de células de la muestra. Aunque, la sensibilidad de la prueba varía entre el 70-90%, presenta 1-2% de falsos negativos (FN)³⁰ y, además, siempre será necesario realizar un diagnóstico histológico ante un resultado atípico o sospechoso de malignidad, por lo que nunca se toman decisiones quirúrgicas ante la presencia de malignidad sin antes realizar un estudio histológico previo (biopsia con aguja gruesa, BAG o, biopsia asistida por vacío, BAV). Algunas de las indicaciones para la realización de la PAAF, son: la diferenciación quística (sólido o líquido) y evacuación, el estudio citológico de áreas probablemente benignas, y la punción de adenopatías axilares.

La **biopsia por aguja gruesa o BAG**, es la técnica de elección en el diagnóstico de las lesiones mamarias tanto palpables como no palpables de sospecha alta o intermedia (BIRADS 4,5) y, en algunas situaciones (BIRADS 3) para la confirmación de benignidad. Algunos autores prefieren el diagnóstico histológico de las adenopatías sospechosas de malignidad al estudio citológico por PAAF. Es una técnica de alto rendimiento diagnóstica debido a su seguridad (>95%), rapidez, ausencia de complicaciones y bajo coste³¹.

La **biopsia asistida por vacío (BAV)** se introdujo inicialmente con el objetivo de mejorar la alta tasa de infradiagnóstico (falso negativo) en la presencia de microcalcificaciones con BAG. Actualmente, esta técnica puede realizarse con guía estereotáxica, ecográfica y de RM, por lo que estaría indicada como alternativa a la BAG cuando se precise de un mayor tamaño muestral para confirmar el diagnóstico, e incluso, puede utilizarse como tratamiento quirúrgico de determinados tipos de lesiones³².

Histología

El **CDIS** es una enfermedad heterogénea de la mama, que presenta un conjunto de características histológicas y moleculares con diferentes riesgos de recidiva local o evolución hacia una enfermedad invasiva. Su caracterización molecular tendrá implicaciones sobre el tratamiento y el riesgo de recidiva. Con el uso generalizado de la detección mamográfica, la incidencia de CDIS ha aumentado, de modo que estas lesiones ahora comprenden entre el 15 y el 20%³³ de todos los cánceres de mama detectados en

los programas de detección de la población. La mayoría de estos casos están clínicamente ocultos y se detectan debido a microcalcificaciones en las mamografías³⁴. El CDIS muestra fenotipos moleculares similares al cáncer invasivo, de forma que aquellos tumores con receptores de estrógenos negativos, niveles altos de Ki67 (>10%) y positividad para el HER2, tienen un mayor riesgo de desarrollar una recurrencia local³⁵.

Los **adenocarcinomas mamarios** son las formas histológicas más frecuentes de cáncer invasor (>90% de los CM). Según la clasificación de la OMS, entre los más relevantes se encuentran:

El **carcinoma ductal infiltrante tipo no esencial (CDI NOS)**, representa el 70-80% de los CM infiltrantes. Se caracterizan por la disposición anárquica de cordones y nidos celulares. Es frecuente hallar focos de carcinoma ductal in situ (CDIS). El carcinoma microinfiltrante se define como el carcinoma invasivo de la mama con foco invasivo que mide 1 mm ó menos de diámetro. Casi siempre se encuentra en relación con focos de CDIS, por lo tanto, se conoce comúnmente como carcinoma ductal in situ con microinvasión.

El **carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)**, representa el segundo subtipo más frecuente (5-10%). La falta de cohesión entre sus células parece estar relacionado con la pérdida de la expresión E-cadherina. Por lo que en ocasiones se utiliza la falta de tinción inmunohistoquímica (IHQ) de la E-cadherina para distinguir el CLI del CDI, ya que este marcador se expresa en las células del carcinoma ductal y sólo en un 15% de los CLI³⁶. Estos tumores pueden ser más frecuentemente múltiples o multicéntricos, aumentan el riesgo de CM bilateral (sincrónico o metacrónico) y suelen ser hormonosensibles.

El **carcinoma cribiforme, el mucinoso y el tubular**, forman la estirpe de subtipos de buen pronóstico. El carcinoma tubular está compuesto (>90%) por estructuras ductales con escasa atipia. Suelen tener buen pronóstico, aunque existe una variante con componente lobulillar (carcinoma túbulo-lobulillar) que le confiere mayor agresividad.

El **carcinoma medular** representa del 1-10% de los CM invasivos. Suele presentar células desdiferenciadas con un intenso infiltrado linfoplasmacitario, biológicamente suele tener un perfil triple negativo (TN) y, se ha informado de su relación con la mutación del gen BRACA1. A pesar de estas características presentan mejor pronóstico que los CDI tipo NOS.

El **carcinoma micropapilar infiltrante** se caracteriza por la presencia de pseudopapilas. Se trata de un subtipo agresivo debido a su capacidad de invasión y propagación de vasos linfáticos, dando lugar a infiltración de ganglios axilares incluso en tumores de pequeño tamaño.

El **carcinoma metaplásico** se caracteriza por la presencia de varios tipos de tumores, generalmente carcinoma ductal pobremente diferenciado, componentes sarcomatosos (mesenquimales) y otros epiteliales como el carcinoma de células escamosas.

Otros son el **carcinoma de rasgos neuroendocrinos** y el **carcinoma papilar infiltrante**.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA Y FACTORES PRONÓSTICOS

Clasificación TNM

El sistema más utilizado para la estadificación del CM es el sistema TNM, aceptado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC). En éste utilizan como parámetros definitorios, el tamaño del tumor primario (T), el estado de los ganglios regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Estas variables, medidas clínica o patológicamente dan lugar a la cTNM o pTNM, respectivamente.

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral, después de la afectación de ganglios regionales, es el factor pronóstico independiente más importante del CM³⁷, constituyendo una información imprescindible para la selección de tratamiento adyuvante (**Tabla 2**).

La relación entre el tamaño tumoral y el pronóstico es lineal, de manera que, a medida que aumenta el tamaño, la supervivencia disminuye independientemente de otros factores pronósticos^{38,39} (**Figura 3**).

Esta relación se da de forma similar entre el tamaño tumoral y la afectación linfática regional, de forma que existe un 15% de metástasis ganglionares axilares en pacientes con tamaño tumoral de 1cm, y de un 60% cuando el tamaño tumoral es superior a 5 cm³⁷.

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension
T2	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
T3	Tumor >50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see section "Rules for Classification")

Tabla 2. Parámetro T (tamaño tumoral). (Fuente: 8ª edición del AJCC Cancer Staging Manual⁴⁰).

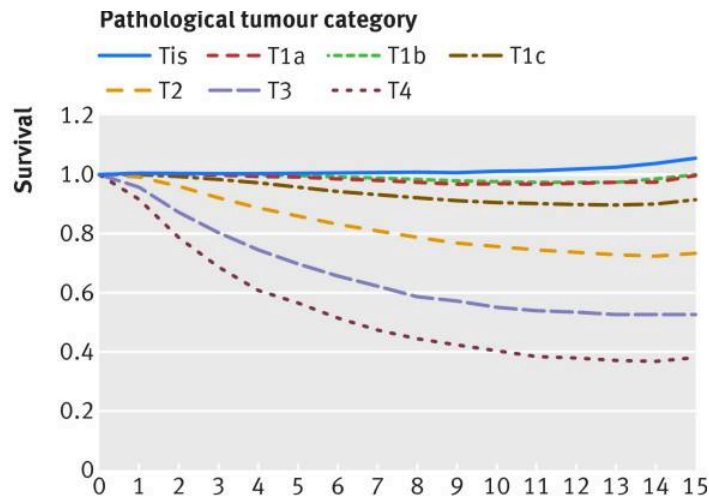


Figura 3. Supervivencia global según el tamaño tumoral a los 15 años de seguimiento. (Fuente: Saadatmand et al⁴¹).

Afectación ganglionar regional

El estado de los ganglios axilares (la presencia o ausencia de metástasis ganglionares) se considera el factor pronóstico independiente más importante en las pacientes con CM. Tanto la presencia de metástasis ganglionares regionales como la cantidad o proporción de éstos, está relacionado con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo³⁹. Cuantos más ganglios estén afectados, peor será el pronóstico. En 1998, Fisher et al³ informa de una SG a los 5 años del 82% cuando los ganglios son negativos, del 73% cuando existen entre 1-3 ganglios afectados, del 46% entre 4-12 ganglios y de un 28% cuando se dan más de 13 ganglios metastásicos⁴² (**Figura 4**).

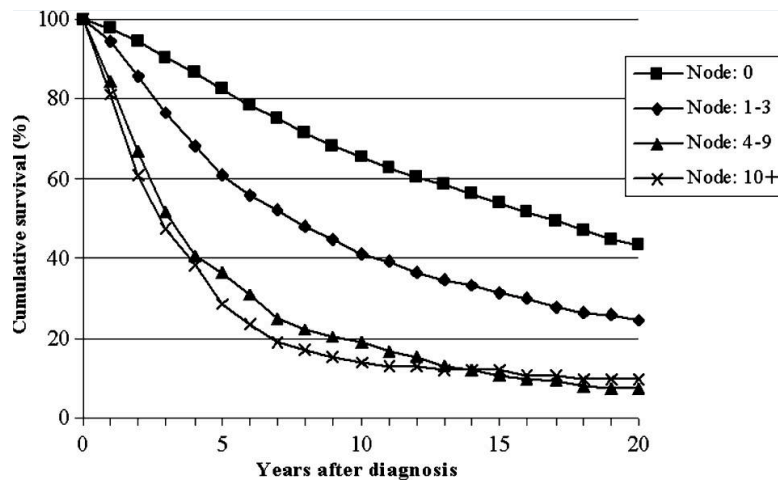


Figura 4. Supervivencia global según el número de ganglios linfáticos axilares metastásicos. Soerjomataram et al³⁹

Es por ello que la linfadenectomía axilar (LA) se ha considerado, tradicionalmente, como parte sistemática del tratamiento quirúrgico del CM⁴³. Ésta proporciona información pronóstica relevante, ya que permite determinar la afectación metastásica cuantitativa de los ganglios regionales tras el análisis anatomopatológico posterior, y teóricamente, supone una medida terapéutica al extirpar enfermedad cuando la hay. Según los criterios TNM, el CM puede clasificarse en tres grupos pronósticos diferentes (N1, N2, N3) (Tabla 3).

pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN Category	pN Criteria
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; <i>or</i> in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; <i>or</i> positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; <i>or</i> in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; <i>or</i> in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); <i>or</i> metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); <i>or</i> pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Tabla 3. Parámetro N de la clasificación anatómica TNM. 8ª edición AJCC⁴⁰.

La afectación ganglionar y el tamaño tumoral suponen dos factores pronósticos, independientes y aditivos con una relación lineal inversa en referencia a la SG (**Figura 5**). De forma conjunta, estos dos parámetros, junto con las metástasis a distancia, se combinan para dar información sobre la extensión anatómica del tumor (clasificación TNM por estadios pronósticos del CM⁴⁰)(**Tabla 4**).

Sin embargo, la estadificación del CM ha sufrido una modificación importante, debido a que, en las últimas décadas, ha habido cambios fundamentales en la comprensión de la biología del CM. Ahora se piensa en el CM como un grupo de enfermedades con diferentes características moleculares (identificadas por el perfil de expresión génica, inmunohistoquímica, proteómica, secuenciación de la próxima generación y otras técnicas moleculares) que se originan en el tejido epitelial de la mama pero que tienen diferentes pronósticos, patrones de recurrencia..., en definitiva, distinto comportamiento biológico.

La evolución de los conocimientos sobre la biología del CM, y la mayor validación de diversos biomarcadores de pronóstico y predicción a la susceptibilidad o resistencia al tratamiento, también sugieren que se deben documentar varios biomarcadores en el momento del diagnóstico inicial siempre que sea posible, para completar de forma adicional la información morfológica obtenida por la clasificación TNM. Estos biomarcadores incluyen el grado histológico, el estado de expresión de los receptores hormonales (receptor de estrógeno [RE] y receptor de progesterona [RP]), y de sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), un marcador de proliferación (como Ki-67 o un recuento mitótico), y para subgrupos apropiados de tumores, incluso el uso de un panel de pronóstico genómico para seleccionar el régimen terapéutico óptimo.

Así pues, hasta ahora, la estadificación del TNM basada únicamente en el alcance anatómico de la enfermedad, se ha utilizado como guía de pronóstico para seleccionar si se aplica la terapia sistémica (TS). En base al nuevo conocimiento sobre los factores biológicos, éstos se han vuelto tanto o más importantes que la extensión anatómica de la enfermedad para definir el pronóstico, seleccionar la combinación óptima de terapias

sistémicas y, cada vez más, para influir en la selección de los tratamientos locorreregionales.

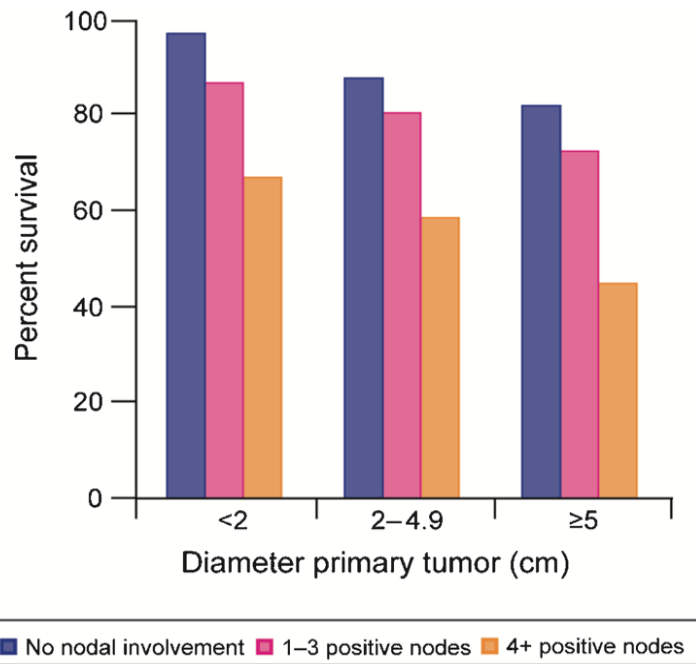


Figura 5. Supervivencia global a los 5 años según el tamaño tumoral y número de ganglios linfáticos afectados. (Fuente: Datos obtenidos de la National Cancer Data Base, Commission on Cancer of the American College of Surgeons and the American Cancer Society, diagnosticados entre los años 2001–2002).

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Tabla 4. AJCC Anatomic Stage Groups. Grupos de estadificación anatómica según el TNM exclusivamente. (Fuente: 8ª edición de la AJCC⁴⁰).

Factores pronósticos

Factores pronósticos clásicos

El conocimiento de los factores pronósticos sirve, fundamentalmente, para calcular la supervivencia y las posibilidades de recaída del paciente en ausencia de tratamiento, informándonos de una mayor o menor agresividad tumoral. Los factores predictivos informan de la posibilidad de respuesta ante un tratamiento en concreto. En conjunto ayudan a seleccionar la mejor opción terapéutica para cada paciente, evitando un sobre o infratratamiento.

Clásicamente los factores pronósticos fundamentales, han sido clínico-patológicos, entre los que destacan: la edad, el tamaño tumoral, el grado y tipo histopatológico, la presencia de invasión linfovascular (ILV) y la afectación ganglionar, siendo este último el de mayor importancia.

A continuación, se revisarán aquellos factores pronósticos más relevantes, que complementen la información sobre el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, vistos en el epígrafe anterior.

Tipo Histológico

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

En una gran proporción de casos existe un porcentaje presente peritumoral de un componente de carcinoma in situ (%CIS), que en ocasiones puede ser predominante.

En el año 2012 se publicó por la OMS, la última clasificación histológica del CM y, en ella, se recogen las características morfológicas de cada tipo tumoral. Los tipos histológicos clasificados con buen pronóstico (asociados a una tasa de SG a los 5 años por encima del 85%), son el carcinoma tubular, el cribiforme, el coloide o mucinoso y el

papilar⁴⁴. Entre los menos favorables se encuentra el carcinoma medular, cuyo pronóstico es intermedio entre el cáncer lobulillar invasivo (peor pronóstico) y el carcinoma ductal infiltrante (CDI NOS). Los carcinomas lobulillares pleomórficos⁴⁵ tienen peor pronóstico (supervivencia a 10 años <50%).

Grado Histológico o de Diferenciación (GH)

Uno de los factores pronósticos mejor establecidos en el CM, es el grado histológico (GH), ya que representa la valoración morfológica de las características biológicas del tumor, y ha demostrado ser capaz de generar información importante relacionada con el comportamiento clínico del CM, así como el nivel de agresividad tumoral⁴⁶⁻⁴⁸. Los tumores más desdiferenciados (poco diferenciados, G3) se consideran un factor pronóstico de metástasis a distancia con peores tasas de SG, independientemente de otros factores pronósticos como el T y el N⁴⁵. (Figura 6).

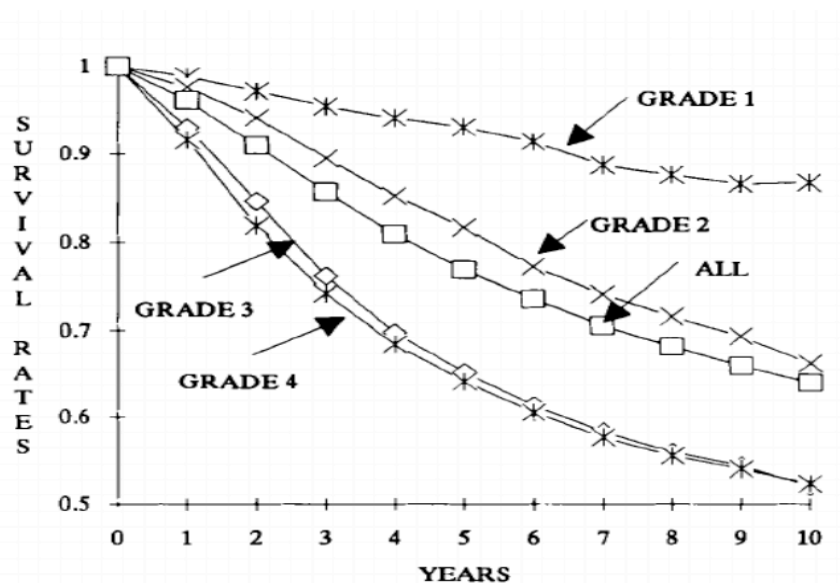


Figura 6. Supervivencia global según el Grado Histológico del CM. (Fuente: Henson et al⁴⁵ sobre 22.616 casos).

En los últimos años, estudios de perfiles de expresión basados en microarrays genómicos del CM, siguen proporcionando más pruebas de que las características biológicas por el GH, determinan el comportamiento tumoral⁴⁷. Incluso otros autores describen que los tumores G1 y G3 son entidades diferentes y no una progresión de la

desdiferenciación, debido a que muestran distintos perfiles moleculares a nivel genómico⁴⁹.

En el CM en estadio temprano, donde el uso de terapia sistémica (TS) debe determinarse para cada paciente, los principales determinantes pronósticos utilizados en la práctica habitual son el GH junto con el estado de los ganglios linfáticos (N) y el tamaño tumoral (T). La modificación de Nottingham (Elston-Ellis) del sistema de clasificación de Scarff-Bloom-Richardson, también conocido como el Sistema de Clasificación de Nottingham (SCN)⁵⁰, es el sistema de clasificación recomendado por varios organismos profesionales a nivel internacional (Organización Mundial de la Salud [OMS], American Joint Committee on Cancer [AJCC], Unión Europea [UE] y Royal College of Pathologists (Reino Unido RCPATH)).

El grado de un tumor se determina evaluando las características morfológicas (formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y recuento mitótico calibrado), asignando un valor de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica y sumando las puntuaciones de las tres categorías. Una puntuación combinada de 3-5 puntos es designada como grado 1 (G1); una puntuación combinada de 6-7 puntos es grado 2 (G2); una puntuación combinada de 8-9 puntos es grado 3 (G3).

La relevancia pronóstica del SCN en el CM, demostrada inicialmente en 1991⁵⁰ y validada posteriormente en múltiples estudios independientes^{45,51,52}, se ha combinado con el N y el T para formar el índice de pronóstico de Nottingham (NPI)⁵³, que pasa a denominarse índice pronóstico de Nottingham plus (NPI+) cuando se añade un panel de biomarcadores: RE, RP, citoqueratina (CK) 5/6, CK 7/8, EGFR, HER2, HER3, HER4, p53 y mucina 1⁵⁴. Estos índices incorporados recientemente en la 8ª edición de la AJCC, permiten clasificar a los pacientes en diferentes subgrupos con valor pronóstico⁴⁰.

Invasión linfovascular

La invasión linfovascular (ILV), conocida como la invasión de espacios linfáticos vasos sanguíneos, o ambos, en el área peritumoral por émbolos tumorales, se considera

uno de los pasos previos a la diseminación metastásica. El valor pronóstico del ILV en el CM se describió por primera vez en 1964⁵⁵. Posteriormente, estudios independientes han evidenciado de forma sólida la presencia de ILV como factor predictor independiente del aumento de la recidiva local, recaída a distancia y una peor SG en pacientes con CM infiltrante. Habitualmente se asocia a otros factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral, el grado histológico y la afectación ganglionar regional⁵⁶⁻⁵⁸.

En este contexto, Mittendorf EA et al⁵⁹ ya informaron en estudios previos de que la ILV es un factor independiente predictor de la afectación metastásica de los ganglios axilares no centinelas (GNCs) tras un ganglio centinela (GC) positivo. Rakha EA et al⁵⁸ además de hallar la ILV como predictor independiente de afectación ganglionar, halló la presencia de ILV como factor pronóstico equivalente al proporcionado por la presencia de 1-3 GNCs metastásicos. (Figura 7)

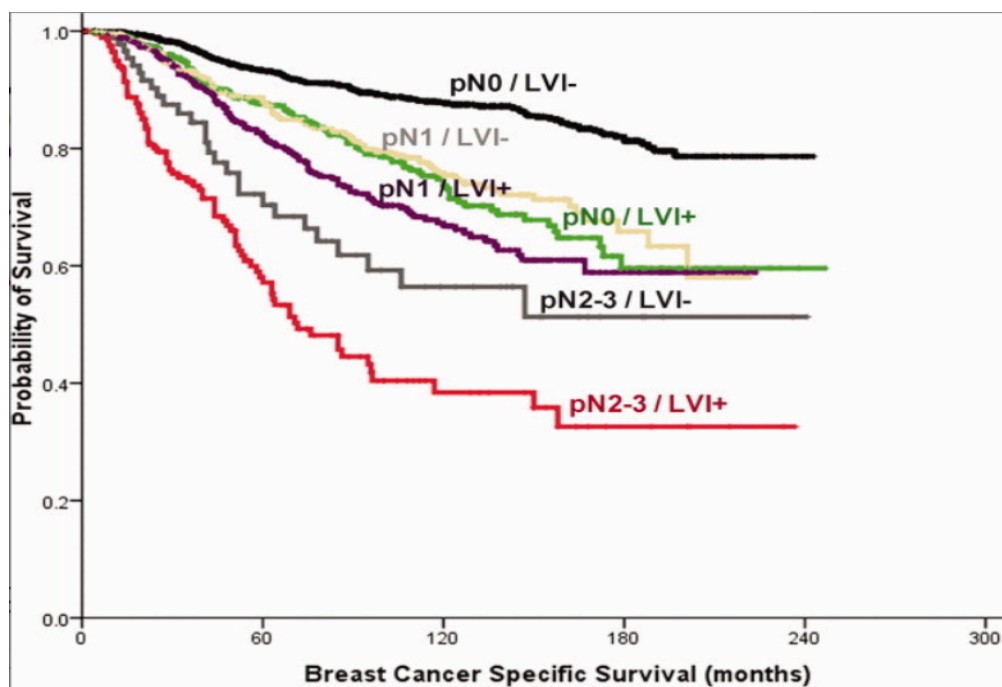


Figura 7. Supervivencia global según la asociación de la ILV (definida [+] y negativa [-]), estado patológico de los ganglios linfáticos (pN) (pN0, sin ganglios linfáticos positivos; pN1, 1 a 3 ganglios linfáticos positivos; pN2 - pN3, ≥ 4 ganglios linfáticos positivos). (Fuente: Rakha EA et al⁵⁸).

Varios estudios han demostrado la importancia pronóstica de la ILV en el CM con ganglios negativos⁶⁰⁻⁶³ y, con cierta controversia, en ganglios positivos⁶⁴⁻⁶⁶. A pesar de que la ILV, forma parte del conjunto mínimo de datos de los informes de patología del

CM (Royal College of Pathologists del Reino Unido, la Comisión Europea y el Colegio de Patólogos Americanos), y está avalada en la novena reunión, 2005, de St. Gallen, como factor pronóstico en pacientes con CM, en la actualidad, no está incorporado en la mayoría de los sistemas de estadificación reconocidos internacionalmente, como en el sistema de estadificación TNM internacional de la AJCC⁴⁰.

Factores pronósticos moleculares

Existen múltiples biomarcadores útiles para determinar el pronóstico del CM inicial. Entre los más importantes destacan; el Ki67, el sistema del activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA), la infiltración linfocitaria, la presencia de ADN y células tumorales circulante y los recientemente propuestos como añadidos al sistema de clasificación internacional TNM: RE, RP, y HER2.

Ki67

El índice de proliferación Ki67, es un marcador de proliferación celular relacionado con el pronóstico del CM. Presenta una relación directa con el mal pronóstico. Sin embargo, debido a la falta de su estandarización precisa y a la baja concordancia entre distintos laboratorios, no hay un punto de corte claro. A pesar de ello, parece existir un consenso en su utilidad en los valores extremos (por encima del 25% podría considerarse de alto riesgo y de bajo riesgo por debajo del 10%), siendo menos fiable en los valores borderline⁶⁷. En el intento de la estandarización de las categorías inmunofenotípicas, un valor del 20% diferencia los tumores luminales A de los luminales B⁶⁸.

Receptores hormonales

Desde hace décadas ya se conoce el valor predictivo de los RH sobre el CM, debido al efecto producido por la manipulación hormonal sobre ciertos tipos de tumores, su crecimiento en presencia de estrógenos y su disminución, cuando se retiraban. En los años 70, ya se observó que más de la mitad (60-70%) de los CM presentaban RE+⁶⁹. Posteriormente se han llevado a cabo ensayos estandarizados del tratamiento para tumores con RH+: se ha demostrado que en tumores con RE+ y antiestrogénicos (inhibidores de la aromatasa), el tamoxifeno y otras terapias endocrinas retrasan o

detienen la progresión tumoral, y cuanto mayor sea el nivel de expresión de RH, mayor será el beneficio. Así la positividad de ambos (RE y RP) es un mejor factor predictivo de respuesta al tratamiento que RE+ y RP-, y menor aún para los tumores RE- y RP+. La positividad aislada de los RPs es muy rara, y es muy poco probable que los tumores RE- y RP- respondan al tratamiento endocrino. En un metaanálisis con más de 10.000 pacientes con CM, se observó como los resultados dependían de la positividad de los RH, no obteniendo beneficio terapéutico con RH-⁷⁰.

Además del valor predictivo, los RH tienen valor pronóstico, de forma que los pacientes con RH+ tienen mejor pronóstico que los pacientes con RH-, al menos durante los primeros 5-10 años, siendo a partir de entonces cuando los tumores RH- presentan mejor pronóstico, debido a la tendencia de crecimiento de los tumores RH+.

Actualmente existe controversia en el punto de corte para considerar un tumor con RH+. Algunos autores sugieren que debería expresarse en al menos un 10% de las células tumorales⁶⁷, mientras que para otros con el 1%, mediante inmunohistoquímica (IHQ)^{40,71}, sería suficiente para indicar el tratamiento hormonal, tal y como establece la 8ª edición de la AJCC¹⁷.

HER2

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es uno de los oncogenes más estudiados relacionados con el pronóstico del CM. Este marcador está en relación con la proliferación, invasión y metástasis, por lo que los pacientes con sobreexpresión de HER2+, independientemente de otros factores pronósticos, presentarán tumores con más extensión anatómica, peores características biológicas tumorales y, por ende, una supervivencia más reducida. El HER2 se ha relacionado con otros factores de mal pronóstico, como la presencia de tumores mal diferenciados y la negatividad de RH⁷².

Actualmente, el HER2neu, aparte de ser uno de los principales factores pronósticos incluidos en la estadificación pronóstica clínica y patológica del CM de la

AJCC⁴⁰, es uno de los factores predictivos más importantes del CM. El desarrollo de agentes dirigidos al HER2 para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo ha mejorado drásticamente los resultados de las pacientes con esta enfermedad. Por lo que, ya sea por amplificación génica o por sobreexpresión de proteínas, es imprescindible la determinación del HER2 para decidir el tratamiento adecuado. Actualmente existen varios fármacos anti-HER2+ (destacan trastuzumab, pertuzumab, lapatinib y TDM-1), todos ellos anticuerpos monoclonales o inhibidores enzimáticos del receptor HER2. Trastuzumab ha sido primer fármaco consiguiendo reducir la tasa de recaídas de pacientes con tumores HER2+, hasta el 50%. Cuando se combina algún anti-HER2 con QT neadyuvante, la tasa de remisión completa sobrepasa el 60%⁷³.

Parece haber relaciones complejas entre el estado de los receptores hormonales y el HER2, de forma que el 50% de los HER2+ son RH+, aunque la presencia de tumores HER2+ es más frecuentes en tumores RH- que en tumores con RH+ (30% vs 12% respectivamente). Se ha informado que las pacientes con tumores que son positivos para el HER2 y el ER son menos sensibles o resistentes al uso exclusivo del tamoxifeno⁷⁴.

Clasificación molecular subrogada

El CM, como otro tipo de cánceres es una enfermedad heterogénea, por lo que varía enormemente no sólo en el aspecto histológico, el grado, el receptor hormonal y el estado del HER2, sino también en una base molecular/genética.

Los trabajos más relevantes que analizaron los distintos patrones de expresión génica en el tejido mamario fueron llevados a cabo por Dr. Charles M. Perou et al en el año 2000⁷⁵. Mediante microarrays evidenció la presencia de diversos fenotipos moleculares, estableciendo 4 subtipos de CM principales: Luminal, Basal-like, HER2+ y Normal-like. En 2003, el mismo grupo⁷⁶ modificó la clasificación en patrones de expresión génica relacionados con el pronóstico o riesgo de metástasis, estableciendo dos subtipos dentro del grupo luminal (luminal A y B) y confirmando la relación entre los perfiles de expresión genómica intrínseca y la SG. Esta clasificación posteriormente ha sido analizada detenidamente, evidenciando que cada tipo molecular tiene una evolución clínica

diferente y precisa, con un enfoque terapéutico adecuado, desde el luminal A (de mejor pronóstico) hasta los subtipos HER2 y basal (“triple negativo) más agresivos, con alta recurrencia y menor esperanza de vida.

De forma paralela al desarrollo de la clasificación en subgrupos moleculares, se han desarrollado perfiles genéticos supervisados (genes conocidos implicados con capacidad pronóstica y predictiva del CM) que indican un perfil de riesgo, con vistas a la toma de decisiones terapéuticas. En este contexto, Vant Veer et al⁷⁷ identificó un patrón génico predictivo del desarrollo de metástasis a distancia en 5 años en pacientes con afectación metastásica ganglionar. Este trabajo es una prueba fidedigna de la mayor capacidad predictiva que presentan los patrones genómicos frente a los patrones clínicos tradicionales.

Aunque la elaboración de perfiles de expresión génica se ha convertido en una técnica de laboratorio de uso relativamente más frecuente y su costo ha disminuido de forma considerable, todavía no está ampliamente disponible como técnica de diagnóstico validada en la mayoría de las situaciones de atención de la salud. Por consiguiente, en lugar de los subtipos moleculares de cáncer de mama basados en la expresión genética, se han utilizado subtipos clínicamente definidos para estimar el pronóstico y orientar las decisiones terapéuticas, basadas en las técnicas inmunohistoquímicas.

En la práctica clínica nos basamos en la expresión de RH (RE y/o RP), amplificación o sobreexpresión HER2 y marcador de proliferación Ki-67, aunque éste último debido a la falta de estandarización de punto de corte, se ha aceptado el límite el 20%, tal y como se definió en el Consenso de St. Gallen 2015⁷⁸.

La clasificación molecular este consenso describe 4 tipos de tumores o inmunofenotipos:

Luminal A: es el más frecuente (65%), son RE+ y/o RP+, HER2- y ki67 bajo (<20%). Son generalmente CDI tipo NOS, u otros como tubulares, cribiformes o mucinosos con excelente pronóstico. Generalmente tienen una pobre respuesta a la QT tradicional, pero

excelentes respuestas a las terapias endocrinas. En este sentido las guías clínicas como NCCN y ESMO recomiendan el uso de plataformas genómicas para precisar el riesgo y ayudar a la decisión de usar quimioterapia adyuvante.

Luminal B: constituyen un 10-20% de los tumores luminales, son RE y/o RP (+) con Ki67 alto. Como nivel de corte se considera el 20%, aunque es un aspecto consensuado. Estos tumores tienden a ser poco diferenciados, siendo menos probable que respondan a terapias endocrinas y más a la quimioterapia (QT) tradicional. Representa el grupo de los tumores luminales de mal pronóstico (**Figura 8**).

HER2: suponen entre el 10-15% del total de CM. Son RRHH negativos y HER2 + (sobrexpresión de proteínas). Antes de la introducción de la terapia anti-HER2, eran el subtipo más agresivo y tenían la mayor tasa de mortalidad y el menor tiempo de supervivencia. Sin embargo, en la práctica actual, con el uso adecuado de la terapia anti-HER2, el pronóstico es mucho mejor.

Tumor basal o “triple negativo”: constituyen del 2-18% de los cánceres de mama. Se caracterizan por ser RE-, RP- y HER2-. Los tumores de tipo basal, se cree que surgen de las células mioepiteliales basales del acino mamario. Son tumores sin expresión de receptores hormonales ni sobreexpresión de HER2 neu, es decir, triples negativos, que, en su definición de basal, precisan de la positividad de CK5/6. Se suelen asociar con la mutación del BRCA-1 y la expresión de EGFR (el 80% de mujeres con BRCA1 tienen un subtipo basal), con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico. La QT es el único tratamiento disponible para estos tumores “triple negativo” que suelen ser sensibles a esquemas con antraciclina y taxanos. Presentan lo que se denomina la “paradoja del triple negativo” ya que, aunque presenten una mayor sensibilidad al tratamiento con QT, la respuesta suele ser corta.

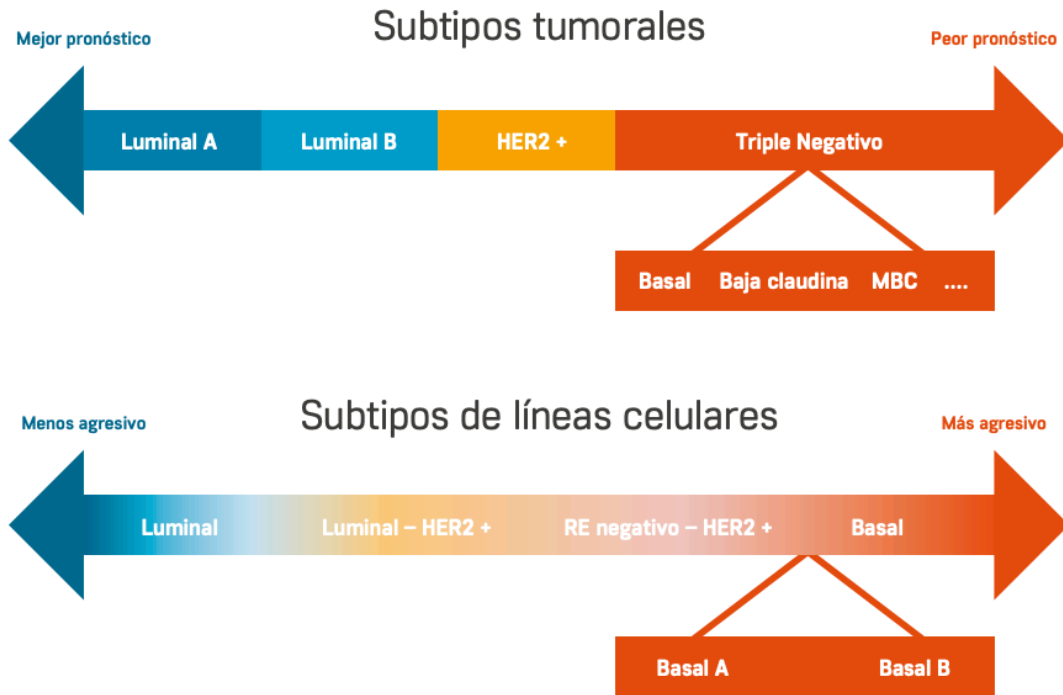


Figura 8. Evolución clínica según los diferentes patrones de expresión génica. (Fuente obtenida: Dai X et al⁷⁹ y modificada por el Manual de Práctica Clínica en Senología 2019).

Paneles multigénicos (plataformas genómicas)

El valor pronóstico de métodos clínico-patológicos (como el NPI o NPI+) para la toma de decisiones de terapias sistémicas, es limitado. En concreto, para aquellas pacientes con CM en estadio inicial con receptores RE+ y HER2- y sin afectación ganglionar, la decisión de terapia adyuvante es difícil de valorar por la relación beneficio-riesgo de la QT adyuvante. Se ha estimado que solo el 15% de estas pacientes desarrollará recurrencia a distancia de la enfermedad, por lo que los beneficios absolutos de la QT en pacientes con riesgo bajo de recurrencia pueden no ser suficientemente importantes frente a los riesgos que este tipo de terapias conlleva.

Los factores pronósticos clínico-patológicos clásicos siguen vigentes y son imprescindibles, pero la llegada de pruebas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en pacientes con estas características, han despertado expectativas y demanda para incorporarse en el sistema sanitario.

Los paneles multigénicos o plataformas genómicas son un conjunto de herramientas que analizan en la pieza tumoral la expresión de genes relacionados con el pronóstico de pacientes con CM inicial y RH positivos. El objetivo principal es establecer, de forma individual, la posibilidad de recaída en el tiempo, y, en función de ello, decidir la necesidad o no de tratamiento quimioterápico. Las primeras pruebas desarrolladas (Oncotype DX y MammaPrint) se basaron en la expresión diferencial de ARNm de un determinado número de genes (21 y 70 respectivamente). En una segunda generación, se desarrollaron otros como EndoPredict y Prosigna (12 y 50 genes respectivamente).

En el último consenso del Grupo de Expertos de la AJCC⁴⁰, se consideró la posibilidad de incorporar los resultados de los ensayos de las plataformas genómicas en la etapa pronóstica patológica. Esta decisión fue a consecuencia de los resultados publicados tras un ensayo clínico⁸⁰, donde se halló un grupo específico de pacientes (RE+, N-, RS<11) con pronóstico excelente y similar al de pacientes con CM T1a-T1bN0. Posteriormente, estos resultados han sido similares a los hallados por otros estudios prospectivos adicionales⁸¹, por lo que es así como se decidió asignar al Grupo IA de la tabla de pronóstico patológico, a aquellos CM T1-T2N0M0 que eran RE+ y HER2 - y tenían una puntuación de recurrencia de OncotypeDx[®] de menos de 11 (**Figura 9**).

Aunque el Grupo de Expertos de la 8ª edición de la AJCC reconoció el pronóstico relevante y potencial factor predictivo de tratamiento de otras plataformas genómicas, estas no forman parte de la estadificación pronóstica patológica, haciéndolo solamente OncotypeDx[®].

When Oncotype Dx Score is Less than 11...

And TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Pathological Prognostic Stage Group is...
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Any	Negative	Positive	Any	IA

Figura 9. Estadificación pronóstica patológica según el perfil genómico (OncotypeDx). (Fuente: 8ª edición de la AJCC⁴⁰).

ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE MAMA

La cirugía del CM es un aspecto de su tratamiento que continúa en continuo desarrollo, ha cambiado y sigue cambiando. El desarrollo de técnicas de imagen, la clasificación molecular del CM y los avances en las terapias sistémicas, han supuesto un cambio en el paradigma de su tratamiento. Actualmente se diagnostican tumores de menor tamaño, en estadios menos avanzados y con menor diseminación linfática, lo que ha conllevado al desarrollo de técnicas quirúrgicas más conservadoras tanto del tejido mamario como del tejido axilar.

Hoy en día debido a la clasificación molecular y a los tratamientos neoadyuvantes, sobre todo en tumores triple negativos (TN) y en tumores HER2/neu, en pacientes con tumores localmente avanzados, no subsidiarios de cirugía conservadora en un inicio, se ha conseguido disminuir el tamaño del tumor y de la afectación ganglionar e incluso conseguir respuestas con remisión completa.

Sin embargo, en la actualidad a nivel mundial, la cirugía está aceptada como el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de mama e incluso en el tratamiento de la afectación linfática.

Importancia histórica de la cirugía axilar en el contexto del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

Históricamente y hasta el final del siglo XIX el diagnóstico de casi todos los casos del CM se realizaba en estadios muy evolucionados, por lo general localmente avanzados y con afectación linfática y sistémica, por lo que desde los inicios se estableció que la extirpación del CM tenía que llevar consigo inexorablemente la extirpación de los ganglios axilares para lograr unos mejores resultados, al menos en su control regional⁸².

*Halsted*⁸³ en el año 1894 establece la mastectomía radical como la técnica quirúrgica del CM (incluyendo la extirpación de la mama, los músculos pectorales y la linfadenectomía completa de los tres niveles ganglionares axilares).

Por un lado, esta técnica consiguió un buen control locorregional de la enfermedad, principalmente porque en más de la mitad de las pacientes presentaban enfermedad avanzada con afectación ganglionar clínica. Desde entonces la mastectomía radical de *Halsted* fue la intervención establecida y estandarizada para el CM en la mayoría de los pacientes, independientemente de la etapa de su enfermedad. Pero por otro lado los resultados no eran los deseables⁴³, por lo que, en los años 60 del siglo XX con un intento de aumentar la SG y SLE, o, al menos, no aumentar la morbilidad que asociaba, llevó a que algunos cirujanos realizasen modificaciones del tratamiento quirúrgico (unos más limitados y otros más agresivos).

Así fue como *Urban*⁸⁴ incluyó la disección de la cadena mamaria interna (mastectomía radical ampliada), y *Cooley*⁸⁵ la extirpación de la clavícula y primera costilla (mastectomía suprarradical). Otros como *Merola-Patey*⁸⁶ y *Madden-Auchincloss*^{87,88}, fueron más conservadores al no extirpar el músculo pectoral mayor o con preservación de ambos pectorales, respectivamente.

Sin embargo, estas técnicas, aunque en ocasiones conseguían un control oncológico, lo único que lograban era un aumento de la morbi-mortalidad al considerarse técnicas muy cruentas, mutilantes y con malos resultados estéticos.

Tras el éxito obtenido de la aplicación de la radiación ionizante, inicialmente para casos en los que la extirpación quirúrgica no era posible y, después para la eliminación de focos residuales y subclínicos en determinados tumores, indujo a considerar que se pudiesen llevar técnicas quirúrgicas menos agresivas, con las que se pudiese preservar parte la glándula mamaria, especialmente en tumores pequeños y sin comprometer los principios oncológicos. Este nuevo pensamiento junto a los malos resultados (alta morbilidad) permitió el desarrollo del nuevo concepto de la terapia de preservación del seno (BCT: breast conserving therapy), técnica que consistía en la irradiación de la glándula mamaria ipsilateral tras la intervención⁸⁹, conocido actualmente como la cirugía conservadora (CC).

En los años 80 del siglo XX, se llevan a cabo los tres primeros estudios aleatorizados mostrando la eficacia de una cirugía más conservadora frente a la mastectomía de la época. Veronesi, Fisher y Sarrazin, establecieron los principios sólidos de la CC, cirugía que mantenía los principios oncológicos y aportaba mejores resultados estéticos.

En 1981 Umberto Veronesi et al⁹⁰ fueron el primer grupo en demostrar una fuerte evidencia científica, de la CC frente a la mastectomía. Informó que en tumores pequeños (<2cm) sin adenopatías palpables (cNO), la mastectomía era equivalente a la a la cuadrantectomía junto con disección axilar y radioterapia en términos de SG y SLE a los 5 años, y confirmando los resultados tras 20 años de seguimiento^{90,91}.

En 1984 Sarrazin⁹² publica una mejor SG y SLE a 5 años de seguimiento en el grupo de pacientes con tumorectomía y RT postoperatoria sin disección axilar frente al grupo de mastectomía radical.

En 1985 Fisher et al⁹³ publican en un estudio con 1843 (1257 habían recibido BCT), mostrando que la mastectomía segmentaria (conocida como lumpectomía) era adecuada para mujeres con CM de hasta 4 cm de diámetro, con una SG y SLE similar a 8 años de seguimiento⁹⁴. También informó de que la RT resultó ser beneficiosa tanto en pacientes con ganglios axilares negativos como positivos en relación con la enfermedad recurrente, hallando entre las pacientes irradiadas con ganglios negativos un 25% menos de recurrencias que las no irradiadas y un 37% menos de recurrencia en aquellas con ganglios axilares positivos ($p < 0,001$), resultados que fueron confirmados a 20 años de seguimiento⁸⁹.

Otras series como (NSABP-B06)⁸⁹, (Milan Cancer Center)⁹⁵ y EORTC ⁹⁶, evidenciaron tasas más altas de recurrencia local en pacientes con CM tratados con BCT frente a la mastectomía con diferencias significativas, pero sin repercusión en la SG ni en el desarrollo de metástasis a distancia.

El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica contribuyó por un lado, a la mejora de los resultados obtenidos en la BCT, de tal manera que las tasas de recurrencia eran inferiores al 5% a 10 años de seguimiento⁹⁷⁻⁹⁹, y por otro, apoyaba la teoría biológica del

CM, donde la diseminación metastásica y la SG no van a depender tanto de la técnica quirúrgica, sino de factores pronósticos independientes.

El mejor conocimiento sobre la biología molecular del CM, la nueva información sobre las metástasis tumorales¹⁰⁰, el desarrollo de terapias dirigidas a RH y moleculares específicos, supusieron un avance y un cambio en el enfoque del tratamiento del CM, considerándolo como una enfermedad sistémica desde sus fases iniciales. Esto conllevó el uso generalizado de la terapia sistémica adyuvante (QT y terapia endocrina) para el CM tanto con ganglios negativos como con ganglios positivos, cuando se indicaba la BCT.

Los buenos resultados obtenidos contribuyeron a que en el siglo XX se llevaran a cabo actualizaciones, donde todos los estudios demuestran de manera sólida, las ventajas de la CC sobre la mastectomía (Hwang¹⁰¹, Agarwal S¹⁰², Fisher¹⁰³ y Hartmann¹⁰⁴). Recientemente Van Maaren MC¹⁰⁵, informó en CM T2N2, una mejoría de la SG y la SLE 10 años en pacientes sometidas a CC en comparación con la mastectomía.

Con los avances en el diagnóstico de estadios menos avanzados, la BCT pasa a ser la técnica más utilizada en el manejo locorregional.

En cuanto al tratamiento quirúrgico y adyuvante indicado, dependerá de la estadificación del cáncer, establecido así mismo por el tipo de lesión, el tamaño tumoral y su relación con el resto de la mama y de la existencia de otras características tumorales como: lesiones multifocales o multicéntricas (CM múltiple), la dimensión del CDIS, o la localización del tumor (retroareolar), así como de la afectación ganglionar.

En este contexto la LA era el procedimiento estándar para realizar la estadificación ganglionar, y poder completar el estadio clínico-patológico del caso. Así pues, en el momento histórico de la década de los 90, la LA tenía un papel eminentemente estadificador.

Desescalada de la linfadenectomía axilar. Evolución hacia la cirugía mínimamente invasiva axilar.

Las décadas siguientes fueron testigo de una desescalada de la cirugía axilar en pacientes con CM inicial, después del predominio de la LA como estrategia terapéutica y estadificadora durante casi 100 años previos.

Cuatro factores van a ser los responsables de esta tendencia:

- 1) el advenimiento de la BSGC,
- 2) las mejoras en las terapias adyuvantes (terapia sistémica y radioterapia),
- 3) los nuevos enfoques neoadyuvantes y,
- 4) el auge de los biomarcadores predictivos que pueden determinar la necesidad de terapia sistémica con más precisión que el estado ganglionar.

A pesar de producirse un incremento notable de las nuevas técnicas quirúrgicas, tras mostrar su validez en seguimientos a largo plazo y el nuevo concepto del CM como una enfermedad sistémica, no fue suficiente para abandonar la LA ya que se le atribuía tanto una importancia pronóstica, diagnóstica como terapéutica¹⁰⁶. Algunos autores han hallado un 5,4% de beneficio en la SG¹⁰⁷.

Como ya se ha comentado, el desarrollo de las técnicas de imagen, (la ECO principalmente para la estadificación axilar), junto con la introducción de programas de detección precoz, supone un diagnóstico cada vez mayor de tumores con menor tamaño y sin extensión ganglionar. Se estima que aproximadamente el 80% de los tumores con tamaño < 1cm , el 50% de los hasta 5 cm, y el 30% de los >5cm, no tendrán metástasis ganglionares tras la LA¹⁰⁸. En una estimación global se podría afirmar que el 70% de los CM al diagnóstico actualmente, no presentan metástasis axilares¹⁰⁹.

Por otra parte, los estudios publicados con linfadenectomía sistemática a lo largo de los últimos años del siglo XX, no evidenciaban enfermedad ganglionar asociada, aunque sí morbilidad no deseada desarrollada a corto y largo plazo que interfería en la calidad de vida¹¹⁰⁻¹¹². Esto era debido, principalmente por el desarrollo de linfedema,

dolor neuropático y restricción del movimiento del hombro. La incidencia general de linfedema varía de 10 a 30% y generalmente es menor para un nivel II (10 a 15%) que para un nivel III (25%) de LA, con un mayor riesgo con el uso de la RT¹⁰⁷. Además, el seguimiento a largo plazo de estas pacientes muestra tasas de linfedema de hasta el 50% a los 20 años, e incluso hasta un 6,4% de los pacientes con LA presentaban discapacidad crónica¹¹³.

De forma similar al cambio de paradigma de la cirugía mamaria (de la mastectomía a la CC), se ha producido una tendencia hacia un enfoque mínimamente invasivo en el manejo de ganglios axilares del CM. Sin poder obviar la controversia acerca del impacto potencial que podría causar en la supervivencia de las pacientes, se debate si la LA debe ser considerada obsoleta en la práctica contemporánea o, al menos, si el uso de ésta debe ser mucho más restringido que hasta las últimas décadas.¹¹⁴

Los primeros intentos para evitar la disección de los ganglios axilares, fueron llevados a cabo en el ensayo clínico NSABP-B04¹¹⁵. Varios ensayos demostrando que la LA sólo es terapéutica en pacientes que presentan afectación axilar, porque reduce la posibilidad de recurrencia locorregional posterior. Esta afirmación fue cuestionado por varios autores debido al bajo número de pacientes, al bajo poder estadístico y a que un 35% del grupo control del estudio contenía una disección axilar limitada^{106,116}. En el año 2002 se publicaron los resultados a 25 años de seguimiento del ensayo clínico B-04 NSABP⁸⁹, donde no hubo diferencia significativa respecto a la SG entre los grupos de tratamiento, aunque sí un aumento significativo de la recaída locorregional entre pacientes que no recibieron tratamiento axilar (13%), en comparación con las sometidas a mastectomía radical (7%) o a mastectomía con RT (4%), ($p=0,002$).

Veronesi et al⁹⁵ informaron de que la LA no protegía de recurrencias futuras aportando una morbilidad innecesaria. Además, el hecho de que la SG fuese igual en ambos grupos (mastectomía vs CC), a pesar de que la recurrencia local fuese mayor en el grupo de CC, apoyó a la teoría de que el pronóstico del CM podría depender de focos de células metastásicas ocultos y no tanto del tipo de cirugía local.

De forma paralela se han llevado a cabo estudios sobre los genes que dan lugar a las características intrínsecas de los tumores del CM, como verdaderos responsables emergentes sobre el pronóstico, así como la planificación terapéutica. Se ha establecido que el CM es más frecuente en pacientes >50 años, y hay numerosos estudios¹¹⁷⁻¹¹⁹ que establecen una relación directa entre incremento de la edad del diagnóstico y la presencia de características biológicas más favorables, como expresión de receptores hormonales esteroideos, expresión normal del p-53, diploidía, tasa baja de proliferación, ausencia de sobreexpresión de factor de crecimiento epidérmico y c-erbB-2, lo que ha despertado a que algunos autores se aventuraron a realizar los primeros ensayos clínicos aleatorizados sin disección axilar. En este contexto, en el ensayo clínico IBCSG Trial 10-9350¹²⁰ estudiaron en mujeres > 60 años con CM cN0, la abolición de la LA, y observaron un mayor número de recurrencias en el grupo de las pacientes con LA frente a la no disección. Aunque el número de recidivas axilares fuese mayor en el grupo de la no LA, este grupo presentó menor número de metástasis a distancia, concluyendo que la LA no impedía la recurrencia ni influía en el control de las metástasis a distancia.

La hipótesis de que la disección de los ganglios linfáticos regionales en pacientes con CM es útil, principalmente como un procedimiento de estadificación en lugar de terapéutico, surgió de estudios previamente comentados^{89,95,96} que mostraron que la LA por sí sola no mejoró la supervivencia de pacientes con CM, aunque la información obtenida del examen de los ganglios axilares seguía siendo importante para el pronóstico y los tratamientos postoperatorios.

Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)

Definición y concepto del ganglio centinela (GC)

Posiblemente habría que remontarse a los años 20' del siglo XX a autores como Braithwaite^{121,122}, para describir el drenaje linfático del tumor primario limitado a un conjunto de ganglios regionales. Varios métodos, como tintes, contraste radiológicos y radioisótopos, han sido utilizados para identificar estos ganglios linfáticos¹²². Sin embargo, el concepto actual por el que conociendo el estado del GC, definido como

primer ganglio que recibe el drenaje del tumor, implica o determina la LA, fue introducido por Cabanas¹²³ en 1977, donde demostró la utilidad clínica del uso de la BSGC como una solución inteligente en casos de cáncer de pene. En 1992 Morton et al¹²⁴ usaron un colorante azul para identificar el primer ganglio linfático en pacientes con melanoma, y posteriormente Alex y Krag¹²⁵ describieron la identificación directa de los GCs con trazador radioactivo y una sonda gamma portátil en un modelo animal. Tras los buenos resultados de la BSGC en pacientes con melanoma^{126,127}, se comenzó a investigar su aplicación en el CM¹²⁸.

La hipótesis básica sería que al igual que en melanoma, las células metastásicas desde el tumor primario de mama se diseminan a un primer ganglio (centinela). Si la correcta identificación y un exhaustivo estudio de este GC demostrase la ausencia de células tumorales, entonces el resto de los ganglios tendrían que estar sanos y no sería necesaria su disección.

Tras los buenos resultados obtenidos en los primeros ensayos de validación¹²⁹⁻¹³², se consideró a la BCGS un método adecuado que estadificaba de forma mínimamente invasiva y proporcionaba información para la toma de decisiones durante la intervención, siendo uno de los desarrollos más importantes del enfoque quirúrgico-conservador para el CM.

Métodos de detección

Los primeros estudios piloto llevados a cabo para evaluar inicialmente la BSGC, utilizaron tintes azules (Azul Patente V, azul de isosulfán y azul de metileno). Éstos mostraron unas tasas de identificación de sólo un 65.5%, con una curva de aprendizaje evidente (a medida que se acumulaba la experiencia mayor era la tasa de identificación con éxito)¹³³. De igual forma, la tasa de FN varió del 11.9% al 0%.

La adición de trazadores radiactivos (coloide marcado con Tecnecio 99m) permitió una identificación más predecible del GC (> 95% de los casos). La revisión posterior de un panel de expertos reafirmó que las técnicas de localización dual, es decir,

una combinación de tinte azul y radioisótopos, maximizaban la identificación (> 90%) y estaban asociadas con valores predictivos negativos altos (> 95%). Las tasas medias de falsos negativos fueron del 8,4%.

En 1997 Veronesi¹³⁴ llevó a cabo un estudio para predecir el estado de los ganglios en pacientes con CM, utilizando la técnica radioisotópica. En 163 pacientes con tumores primario de mama de T1 a T3, utilizó albúmina marcada con Tecnecio-99 para identificar el GC y analizarlo, identificándolo en el 98% de los casos. En pacientes con tumores pequeños (menos de 15 mm), el estado del GC predijo la afectación del ganglio axilar con una precisión del 100%. La concordancia global de los resultados del análisis intraoperatorio del GC y del examen histopatológico final (sección de cortes congelados), fue de 89/107 (83.2%).

Una de las ventajas de inyección de colorantes es la rapidez de la técnica (minutos previos a la intervención), mientras que la linfogammagrafía debe realizarse al menos 2h antes de la cirugía.

Entre las limitaciones del uso de los colorantes y por las cuales algunos autores no lo utilizan, destaca el grado de dificultad técnica añadido de la disección del tejido axilar “a ciegas” hasta localizar un nódulo teñido. La ventaja del uso de la gammasonda es que ayuda a localizar el ganglio con menos disección, y además señala previamente la localización dónde se debe realizar la incisión. Otra de las limitaciones, con un grado de mortalidad no despreciable entre el 0.7%-11%¹³⁵, son las reacciones alérgicas potencialmente graves, tras el uso de estos colorantes. En un gran porcentaje de los casos, se han informado de “tatuajes” de largo tiempo de duración, por la tinción del tejido cutáneo o mamario tras la inyección del colorante¹³⁶.

Aunque, como se ha mencionado previamente, existe consenso en la utilidad de la combinación de colorantes y radioisótopos para identificar de manera óptima el GC, los métodos utilizados varían sustancialmente. Las técnicas deben estandarizarse para maximizar los parámetros de rendimiento, y aclarar el papel del colorante o del radioisótopo aislado, tanto para la localización, como para el uso de nuevos métodos de

rastreo alternativos como partículas magnéticas e inyección de trazadores fluorescentes¹³⁷. Un metaanálisis de los estudios de técnicas de BSGC en los que participaron casi 10000 pacientes, y en los que se utilizaron pruebas de heterogeneidad, no mostraron diferencias significativas ($p = 0.17$) utilizando comparaciones por pares en la tasa de FN entre el uso de radioisótopo solo y radioisótopo en combinación con el tinte azul (el uso del tinte sólo fue inferior al tinte más el radioisótopo [$p=0.01$])¹³⁸. De lo anterior se concluye que, en pacientes con buena captación por linfogramagrafía, es improbable que el colorante azul mejore la detección del GC.

Independientemente del tipo de técnica utilizada (agente marcador inyectado), (Figura 10), la inyección periareolar (intradérmica o subareolar, o ambas), facilita una captación más rápida a través del plexo subareolar hacia los linfáticos desde la piel y el parénquima de la mama. Sin embargo, un ensayo aleatorizado mostró un mayor rendimiento en la identificación del GC con la inyección peritumoral que por la vía subareolar (OR 2.33 vs OR 1.64, $p<0.001$)¹³⁹.

Ante lo expuesto, podría afirmarse que, cualquiera que sea la técnica y el método de inyección utilizado, el éxito de la detección en la BSGC depende de la experiencia del cirujano.

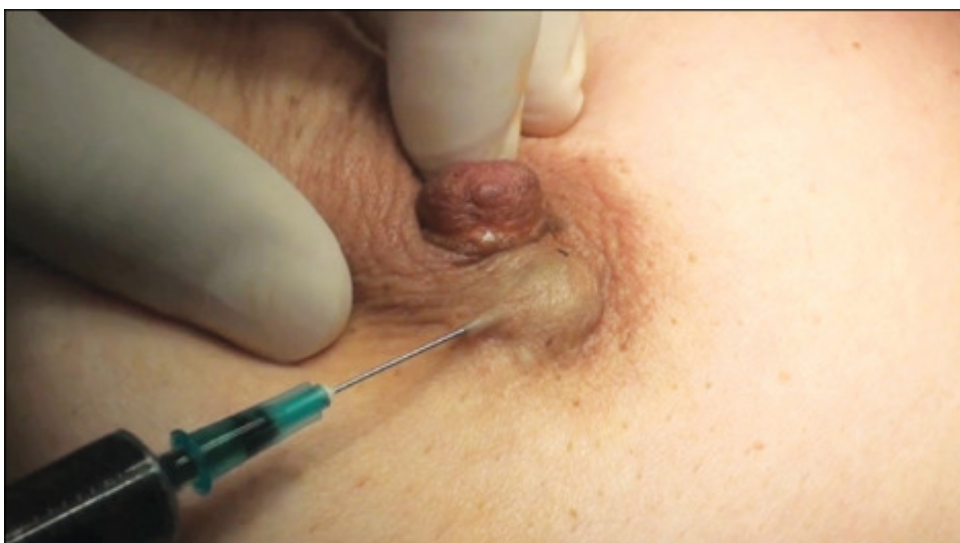


Figura 10. Inyección periareolar de agentes trazadores del ganglio centinela. (Fuente: imagen obtenida de Ismail Jatoi¹¹⁴).

Métodos de análisis

Técnicas histológicas

El objetivo principal del estudio anatomopatológico (AP) de los GC en pacientes con CM actualmente, es detectar metástasis clínicamente relevantes, es decir, aquellas que impliquen un cambio de actitud terapéutica (ya sea LA o la indicación de terapias adyuvantes sistémicas, hormonales o la aplicación de RT). Este estudio puede realizarse intraoperatoriamente (IO) (en el mismo acto quirúrgico del CM) o bien de forma diferida tras la cirugía. Entre las técnicas de estudio AP del GC llevadas a cabo durante la *intervención quirúrgica*, se encuentran: la realización de extensiones citológicas mediante impronta o raspado y el estudio de cortes por congelación para examen microscópico.

El estudio citológico mediante impronta o raspado de las superficies seccionadas de los GCs permite valorar la presencia de células metastásicas sin necesidad de someter el tejido a congelación. La literatura publicada comunica en torno a un 78%-99% de exactitud, con una sensibilidad (S) entre el 46%-96% y rango de FN del 5%-70%. Aunque la impronta citológica parece ser razonablemente útil para la evaluación IO del GC, con un rendimiento similar a la técnica por congelación, su uso no rutinario¹⁴⁰.

El análisis por corte por congelación se realiza mediante la congelación de una sección del GC teñida con H&E. Se ha publicado que, a partir del estudio postoperatorio mediante secciones múltiples del GC asociado a técnicas de IHQ, hasta el 15-20% de las metástasis del GC puede pasar desapercibidas en el estudio IO, por lo que la sensibilidad teórica para la detección de metástasis mediante esta técnica no es superior al 80-85%¹⁴¹. En general es lógico que la capacidad para detectar macrometástasis en GC de forma IO por congelación, sea mayor que la identificación de las micrometástasis (esto se debe principalmente a cuestiones técnicas durante las secciones múltiples de la muestra, ya que es inevitable que metástasis de pequeño tamaño pasen desapercibidas. Por ello, algunos protocolos, para asegurar que todas las macrometástasis (es decir, lesiones mayores de 2 mm) se identifiquen microscópicamente, recomiendan siempre que las secciones del GC no sean más gruesas que 2 mm antes de la inclusión en parafina.

De forma general, la tasa de exactitud diagnóstica oscila entre el 79%-98%, con una S del 55%-91% y un rango de FN entre del 9%-45%.

El Instituto Europeo de Oncología de Milán (IEO) describió una técnica combinada, en la cual a las secciones múltiples por congelación se asociaba un estudio rápido por inmunohistoquímica (IHQ), para el diagnóstico IO definitivo de los GC en el CM. Con esta técnica informan de una detección correcta del GC libre de enfermedad en el 95.4% de los casos¹⁴². Krishnamurthy et¹⁴³ al llevaron a cabo un estudio prospectivo sobre métodos para el estudio IO del GC, llegando a la conclusión de que la combinación de la sección por congelación con técnicas de IHQ rápida, era superior a la impronta citológica, con resultados comparables a los del examen patológico definitivo.

El *estudio definitivo del GC* consiste en fijarlo en formaldehído e incluirlo en parafina. Posteriormente se procede a su sección, de acuerdo con su tamaño, para realizar la tinción de rutina mediante H&E. Hay varios protocolos propuestos para la sección que, generalmente, varía en la cantidad de secciones según el tamaño del GC. Los GCs más pequeños, de 0,5 cm, se procesan en parafina intactos; aquellos entre 0,5 y 1 cm se seccionan a la mitad; y aquellos de más de 1 cm se seccionan en piezas de aproximadamente 0,2-0,5 cm de tamaño.

La aplicación de la inmunohistoquímica (IHQ) complementaria (bien IO como de en el estudio definitivo) demostró ser útil para la detección de metástasis de pequeño tamaño en los GCs (CTA y micrometástasis) que pueden ser inaparentes al sólo estudio con HE y, por lo tanto, identificar subpoblaciones de pacientes con mayor riesgo de presentar metástasis en GNCs, sobretodo en el CM lobulillar. Los anticuerpos más comúnmente empleados son la citoqueratina de amplio espectro AE1/AE3, Cam 5.2, citoqueratina 7, citoqueratina 8, y el antígeno epitelial de membrana. Sin embargo, a pesar de lo comentado, el estudio por IHQ (IO o definitivo), no está recomendado por la Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos ni por el Colegio Americano de Patólogos, aunque su utilidad se hizo más evidente después de los resultados del estudio Z0010, que demostraron que las metástasis detectadas por IHQ (CTA y micrometástasis) no parecen tener impacto en la supervivencia¹⁴⁴.

Bernet L.¹⁴⁵ describe desde una perspectiva histórica cómo la estadificación axilar del CM ha ido planteando diferentes retos a lo largo del tiempo, y establece tres etapas bien diferenciadas:

-Las fases iniciales de la BSGC estuvieron marcadas por el estudio AP, realizado habitualmente de forma diferida (tras la intervención quirúrgica), lo que dio lugar a una elevada tasa de segundas intervenciones para la realización de la LA tras un GC metastásico. Para prevenir el diagnóstico de FN, los patólogos comenzaron a concentrarse en la evaluación de los GCs mediante la adopción de un procedimiento de sección escalonada (cuantas más secciones se tomaran de los ganglios linfáticos axilares, más metástasis se identificarían). El análisis intensivo de los GCs resultó en un aumento en la detección de metástasis de bajo volumen.

Antes de la introducción de la BSGC, todas las metástasis de bajo volumen (actuales CTAs y micrometástasis) encontradas por histología convencional se clasificaron como positivas para los ganglios linfáticos. Sin embargo, en 2002, en la 6ª edición de la TNM, ante tales hallazgos, se incluyeron nuevas definiciones para metástasis con distinto significado pronóstico:

- Clasificó las metástasis de bajo volumen en:
 - Células tumorales aisladas (CTAs): tamaño metástasis $\leq 0,2$ mm, como pNO (i +) y,
 - Micrometástasis: con depósitos $> 0,2$ mm a ≤ 2 mm, como pN1mi
- Macrometástasis: para aquéllas mayores de 2 mm.

Además, en el 7º Manual de estadificación TNM del AJCC en 2010, la T1 con diseminación a los ganglios linfáticos limitada a la micrometástasis (pN1mi) se redujo del estadio IIA al estadio IB. Por otro lado, introdujo una nueva definición para las CTAs, consideradas “agregados” de células de no más de 0,2 mm de máximo diámetro o la presencia de menos de 200 células en una sola superficie de corte histológico. Por tanto, ha sido importante la evaluación precisa del volumen metastásico en un ganglio linfático, en términos de ITC, micrometástasis o macrometástasis para la estadificación del CM,

aunque, se desconocía en gran medida, el comportamiento biológico de estas metástasis de pequeño volumen.

-La segunda fase, en un intento de disminuir las reintervenciones, estuvo marcada por conseguir que tanto la cirugía mamaria como la cirugía axilar, pudieran realizarse en un solo tiempo quirúrgico, mediante técnicas de análisis diagnósticas intraoperatorias del GC. Con esta modificación se obtuvo una reducción de aproximadamente el 50% de las LA diferidas respecto al período anterior. Sin embargo, el estudio del GC IO no era completo, por lo que esta información seguía siendo provisional y condicionada al diagnóstico definitivo, emitido en un segundo tiempo sobre el tejido ganglionar restante.

-El descubrimiento y la posterior incorporación de una nueva técnica molecular (denominada a "One Step Nucleic Acid Amplification", OSNA), marcó el inicio de la tercera etapa evolutiva.

Los exámenes histopatológicos convencionales tienen una capacidad limitada para medir con precisión el volumen metastásico total en un ganglio linfático. Incluso si un ganglio linfático se secciona consecuentemente y se evalúa en cada superficie de corte, la información recopilada es incompleta porque solo se analiza una parte del ganglio linfático. Aunque la tasa de FN y la subestimación del volumen de metástasis se pueden reducir mediante cortes seriados e IHQ, esto impone una gran carga de trabajo para los patólogos y en la práctica no es aplicable como evaluación IO.

La histología de cortes congelados con H&E se utiliza como método de análisis IO para el diagnóstico rápido del estado del GC. Este análisis inicial, seguido de un examen histopatológico postquirúrgico definitivo de secciones fijas, estaba ligado a una baja sensibilidad intraoperatoria y a una tasa de FN que variaba entre el 5%-52%¹⁴⁶ (principalmente como resultado de la falta de detección de micrometástasis), siendo la información obtenida subjetiva y no exenta de variabilidad. Estos motivos justificaron la necesidad de desarrollar un método IO más preciso y objetivo durante la cirugía, que evitase un segundo procedimiento quirúrgico en pacientes con GC positivo, reduciendo el sufrimiento de la paciente, así como gastos de hospitalización.

Tsujimoto et al¹⁴⁷ desarrolló en el año 2007 el método OSNA, un procedimiento basado en la biología molecular que permite el análisis IO del GC en pacientes con CM.

Técnicas moleculares (OSNA)

La técnica OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) traducida como “amplificación de ácido nucleico de un solo paso” (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) es un procedimiento molecular, automático (mediante un aparato llamado RD-100i) que realiza una determinación cuantitativa de la expresión del ARNm de la CK19, utilizando el método de amplificación isotérmico RT-LAMP (“Reverse Transcription-Loop mediated Isothermal Amplification”) ¹⁴⁷ (**Figura 11**).

El procedimiento de la técnica OSNA es sencillo. Los ganglios linfáticos individualmente se homogeneizan en un reactivo especial, obteniendo una fase líquida que se introduce en la RD-100i que realiza el pipeteo, la amplificación y la detección de manera totalmente automática. Todos estos pasos deben ser realizados de forma estéril para evitar contaminación con ARN. El tiempo total necesario desde el inicio de la preparación del ganglio linfático hasta la obtención de los resultados es de aproximadamente 30 minutos para un ganglio linfático y de aproximadamente 40 minutos para 4 ganglios linfáticos, con monitorización en tiempo real de la evolución de la determinación. Los ganglios no deben ser mayores de 0,6 gr, aquellos de mayor tamaño deben ser seccionados y procesados como muestras múltiples.

La amplificación no deseada del ADN genómico se evita debido a la precipitación del ADN a pH bajo (3,5) durante la preparación de las muestras y a la temperatura de reacción isotérmica de 65 °C.

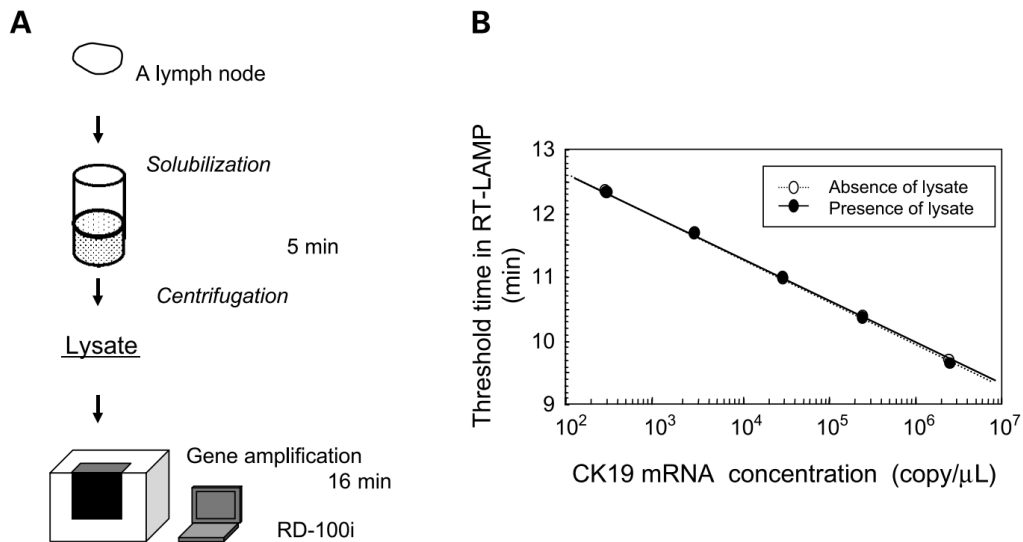


Figura 11. Técnica molecular OSNA. Método RT-LAMP. (Fuente: Tsujimoto et al¹⁴⁷)

Los puntos de corte definidos para el resultado de la determinación cuantitativa fueron¹⁴⁸:

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

Los estudios de validación realizados demostraron que la técnica OSNA era un método que permitía detectar con bastante precisión y frecuencia, similar al examen anatomopatológico convencional, metástasis en el GC de pacientes con CM^{116,148-155}. En todos estos estudios (retrospectivos o prospectivos) se realizó una comparación de la técnica OSNA frente a un examen histopatológico (postoperatorio o IO), obteniéndose tasas de concordancia entre el 93%-99%, sensibilidad entre el 82%-100% y especificidad entre el 95%-99%.

En los ensayos moleculares, el o los GCs son utilizados por completo para su análisis IO por lo que es inviable que, este ganglio, pueda ser utilizado para un segundo análisis por técnica convencional. De la misma manera, el GC analizado por H&E, técnica que requiere la fijación previa en formaldehído y la inclusión en bloques de parafina para posteriormente ser tintados y seccionados, invalida su utilidad para el estudio por técnica molecular. En su lugar, la validación se ha realizado tradicionalmente dividiendo el

ganglio en volúmenes similares para poder realizar el estudio por ambos métodos (histológico y OSNA) (Figura 12).

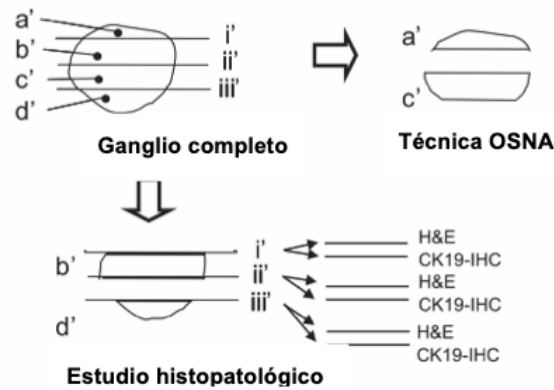


Figura 12. Metodología de los estudios de validación de la técnica OSNA frente a la convencional histológica (H&E). Tsujimoto et al¹⁴⁷. El ganglio es seccionado cada 1-2 mm y de forma alterna se procesaron por OSNA e histología convencional (H&E+IHC).

Para evitar sesgos de muestreo, debido a que la infiltración metastásica no se distribuye de forma regular en el ganglio linfático estando situadas generalmente cerca del canalículo aferente linfático, se estipuló realizar múltiples secciones de entre 1-2 mm de grosor para estudiarse de forma alterna mediante técnica OSNA e histología (H&E).

En la mayoría de los estudios los resultados entre ambas técnicas fueron concordantes entre sí^{116,148-155}. Sin embargo, en el porcentaje de casos discordantes, se realizaron estudios complementarios como nuevas técnicas histológicas, técnicas Western Blot para CK19 o RT-PCR cuantitativas tras la extracción del ARm. Los casos discordantes, se interpretaron como sesgos de muestreo y se excluyeron del estudio. En la literatura se han publicado hasta un 40% de casos discordantes atribuidos a sesgos de muestreo, sobre todo en casos de baja carga tumoral o metástasis de bajo volumen (CTA y micrometástasis)¹⁵⁶.

Quizás, en este contexto, el trabajo más significativo fue el de Osako et al¹⁵⁵, que llevó a cabo un estudio de concordancia en el diagnóstico de GC positivo entre la técnica OSNA y la técnica convencional histológica de sección por congelación. Se encontró que los GCs eran positivos para metástasis significativamente más frecuentemente en la cohorte OSNA que en la cohorte por congelación (22.8%, IC95% 19.3% -26,6% vs 17.6%,

IC95% 14.8% -20.9%, $p = 0,036$, respectivamente). Aunque no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de macrometástasis histológica con OSNA en el GC (14.1%, IC95% 11.3% -17.4% versus 13.1%, IC95%, 10.6% -16.1%; $p = 0,68$), por el contrario, se halló una diferencia significativa en la frecuencia de micrometástasis hallados por OSNA en los GCs frente a la técnica por congelación (8.7%, IC95%, 6.5% -11.5% versus 4.5%, IC95%, 3.1% -6.6%; $p = 0,0064$).

Reference (first author)	TAB	HIST+/OSNA+	HIST-/OSNA-	HIST+/OSNA-	HIST-/OSNA+	All SLN samples	SENS	SPEC	ACC	PPV	NPV	FNR	FRR
Tsujimoto ¹²	2	43	276	2	2	323	95.6	99.3	98.8	95.6	99.3	4.4	0.7
Visser ²⁴	7	61	267	3	8	339	95.3	97.1	96.8	88.4	98.9	4.7	1.1
Schem ²⁵	13	104	211	0	15	330	100	93.4	95.5	87.4	100	0	0
Tamaki Trial1 ²⁶	0	19	101	1	3	124	95	97.1	96.8	86.4	99	5	1
Tamaki Trial2 ²⁶	10	70	348	2	20	440	97.2	94.6	95	77.8	99.4	2.8	0.6
Snook ¹⁸	17	66	313	6	10	395	91.7	96.9	95.9	86.8	98.1	8.3	1.9
Feldman ²⁷	19	107	868	30	20	1025	78.1	97.7	95.1	84.3	96.7	21.9	3.3
Bernet ²⁸	7	33	138	1	2	174	97.1	98.6	98.3	94.3	99.3	2.9	0.7
Le Frere-Belda ¹⁴	22	51	413	5	12	481	91.1	97.2	96.5	81	98.8	8.9	1.2
All	97	554	2935	50	92	3631	91.7	97	96.1	85.8	98.3	8.3	1.7

Tabla 5. Resultados de las series de validación sobre la técnica OSNA e histología. (Fuente: Cserni et al). +, positivo (incluyendo micrometástasis/macrometástasis para histología y +/++ resultados para OSNA); -, negativo (incluyendo células tumorales aisladas y números de copias < 250/ml de lisado, respectivamente); **ACC**, exactitud (tasa de concordancia de las dos pruebas); **FNR**, tasa de falsos negativos (falsos negativos/todos positivos); **FRR**, tasa de falsos negativos (falsos negativos/todos los ensayos son negativos); **HIST**, histológico; **NPV**, valor predictivo negativo; **OSNA**, amplificación del ácido nucleico en un paso; **PPV**, valor predictivo positivo; **SENS**, sensibilidad; **SPEC**, especificidad; **TAB**, sesgo de asignación de tejidos (muestras excluidas del análisis). Los valores desde SENS a FRR se expresan en porcentajes.

Cserni et al¹⁵⁷ llevaron a cabo un estudio comparativo de las series que validaban ambas técnicas en el análisis del GC (**Tabla 5**), hay que destacar que la tasa de FN del ensayo OSNA en comparación con la histología estuvo dentro del límite generalmente tolerado del 10% (8.3%), con un VPN del 98.3% y una FRR del 1,7%. Una causa poco común de falsa negatividad puede provenir de los CM que son negativos para CK19. Aunque está demostrado que la CK19 es positiva en el 98,2% de los CM independientemente del subtipo histológico. La proporción de falsos positivos (FP) de la técnica OSNA fue del 2.5%, porcentaje razonablemente bajo tras descartar los casos discordantes por sesgo de muestreo.

Con todo lo expuesto, puede establecerse que la técnica OSNA en el CM, es una técnica cuantitativa altamente específica, permitiendo un diagnóstico estandarizado, automatizado y reproducible.

Escenarios prácticos de la estadificación ganglionar en el cáncer de mama y su repercusión clínica.

Resultado negativo tras la BSGC

La BSGC se ha establecido como la técnica estándar para la estadificación, y ha sustituido a la LA como medio de estadificación ganglionar regional en el CM temprano con ganglios negativos clínica y radiológicamente (CMcN0)¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Son importantes los ensayos clínicos controlados aleatorizados^{110,158,160,161}, que validan el valor clínico, la viabilidad y la seguridad de la BSGC en el CM cN0. Debido a que la BSGC proporciona una información adecuada sobre la estadificación ganglionar para guiar el tratamiento regional y sistémico adyuvante, disminuyendo un mayor riesgo de complicaciones asociadas con LA, actualmente puede considerarse que ésta ha sido sustituida por la BSGC como modalidad de estadificación en el CMcN0.

Tras una BSGC negativa la realización de una LA profiláctica se ha demostrado que no aporta ningún beneficio clínico^{110,162}. Además, la BSGC proporciona un pronóstico no inferior, supone una técnica menos invasiva y disminuye las complicaciones asociadas del brazo intervenido, como linfedema, alteración motora y sensitiva, en comparación con la LA¹¹⁰. Todo lo anterior, considerando que, la omisión de la LA en pacientes con BSGC negativo no aumenta el riesgo de recurrencia axilar, ni impacta de manera desfavorable en la supervivencia^{158-160,163}. Como estudios relevantes de las recurrencias, caben destacarse tres:

En el año 2003 Veronesi et al¹⁵⁹ llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado en 516 mujeres con CM T1, comparando la LA (independientemente del estado axilar) contra la LA tras una BSGC positiva, en términos de SG y SL, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En 2006 y 2010 publicó los resultados actualizados en un seguimiento de 5 años y 10 años. El grupo de BSGC mostró un periodo libre de enfermedad fue mayor y un menor número de eventos metastásicos, sin significación estadística. Los resultados mostraron resultados similares entre la SG y SLE entre ambos grupos (**Figura 13**).

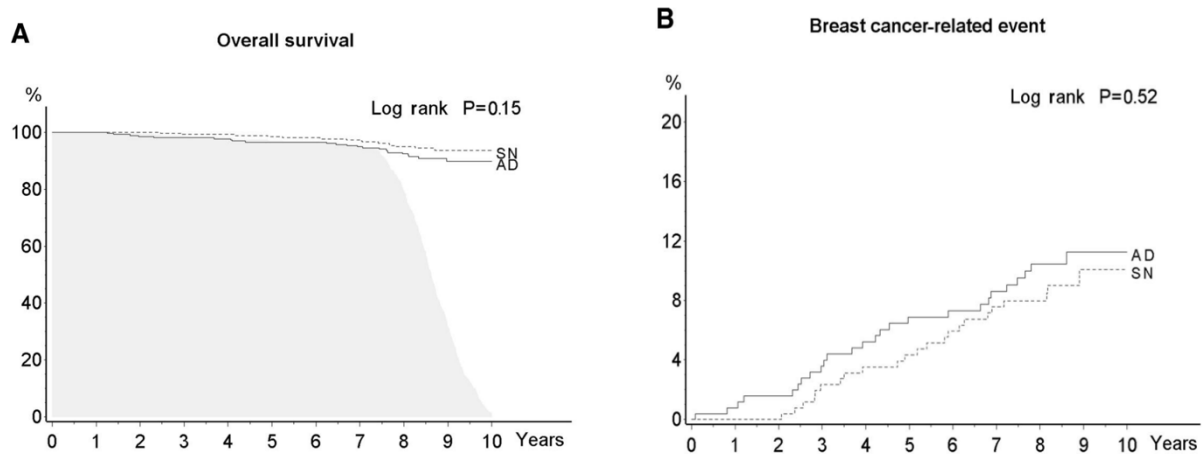


Figura 13. LA versus BSGC en términos de: A. Supervivencia global. B Supervivencia libre de enfermedad (Fuente: Veronesi et al 2010).

El estudio aleatorizado multicéntrico ALMANAC¹¹⁰ (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance), publicado en el 2006, se centró en analizar la morbilidad axilar, los costes económicos, la calidad de vida de las pacientes con CM y la recurrencia axilar en un total de 842 pacientes. Este ensayo, constó de dos fases: una primera de validación de la técnica (con una tasa de detección superior al 90% y una incidencia de falsos negativos inferior al 5%), y una segunda fase en donde se aleatorizaron las pacientes en dos grupos: en el grupo 1 se realizó el tratamiento estándar del centro (tumorectomía/mastectomía y LA), mientras que en el grupo 2 se llevó a cabo la BSGC y sólo en caso de estar infiltrado se indicó la LA. Concluyeron una menor morbilidad en el grupo sometido a BSGC, siendo la recurrencia local y la SG similar en ambos.

El NSABP-32¹³² fue un ensayo aleatorizado cuyo objetivo era demostrar si la omisión de la LA en pacientes GC negativas ofrecía tasas de control regional y supervivencia similares a las obtenidas en pacientes sometidas a la LA. Las pacientes fueron estratificadas por edad, diámetro tumoral y tipo de cirugía (**Figura 14**). En ambos grupos se realizó un diagnóstico intraoperatorio provisional del GC y un diagnóstico definitivo postoperatorio. La LA ofreció un control regional de la enfermedad cercano al 100%, mientras que en el brazo observacional se evidenció una tasa de recidiva muy similar. Estableció que no existen diferencias en la SG ni en el SLE entre las pacientes sometidas a LA frente a las pacientes en las que no se realizó la disección ganglionar,

durante 8 años de seguimiento: SLE 84,4% vs. 87,8%; ($p = 0,004$), SG 97,6% vs. 97,5%; ($p = 0,730$). Estos resultados demostraron que evitar la LA en los casos con GC negativo resulta un procedimiento seguro, iniciándose así el camino de la CC sobre la axila.

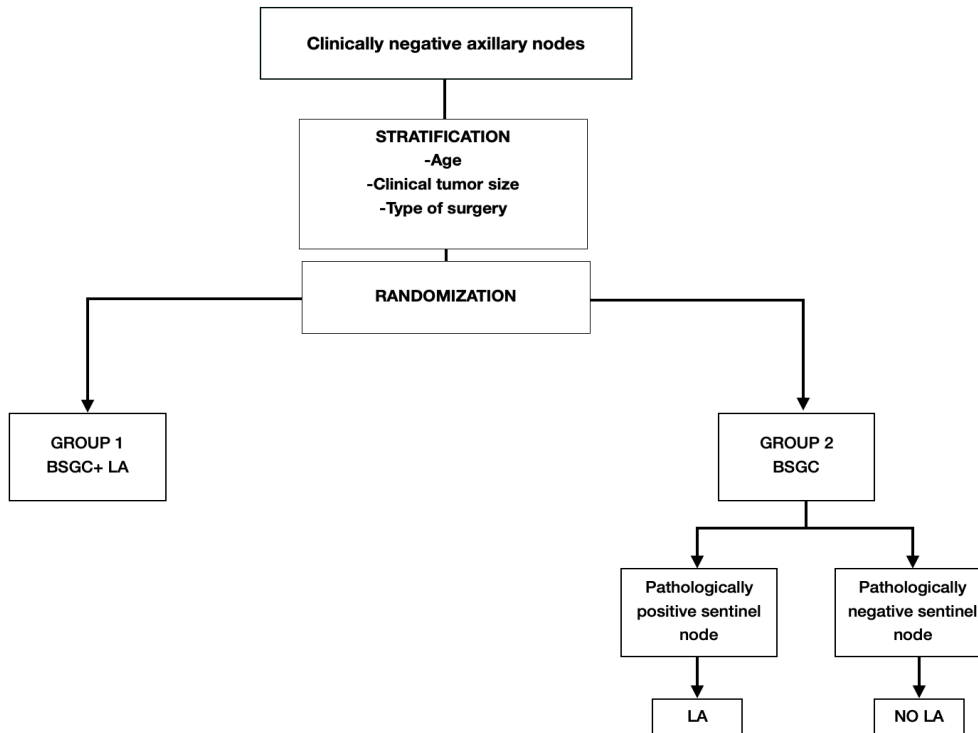


Figura 14. Diseño del estudio NSABP-32.

Presencia de células tumorales aisladas y micrometástasis en la BSGC

Las células tumorales aisladas (CTAs) tienen una incidencia que oscila entre un 9% y un 20%, detectándose más frecuentemente por IHQ. Según la clasificación TNM se considera N0.

El posible significado de las CTAs o micrometástasis ocultas en el GC también fue estudiado con la población del ensayo NSABP B-32¹³². Se revisaron todas las muestras parafinadas de GC negativo mediante H&E e IHQ, observándose en un 15,9% la presencia de metástasis ocultas. La diferencia absoluta en la SG a los 5 años fue del 1,2% por lo que el estudio sistemático por IHQ no se consideró de un beneficio clínico significativo.

Las implicaciones de la detección de CTA y micrometástasis axilares para el tratamiento axilar y sistémico han ido variando en la última década. Así, el estudio MIRROR (Micrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust or Rubbish)¹⁶⁴,

sobre el impacto de la omisión de la LA o RT axilar en pacientes con CM con micrometástasis (pN1mi) o células tumorales aisladas (pN0 [i +]) en el GC, concluyó que la omisión de LA o RT en pacientes con pN1mi (sn) se asociaba una tasa de recaída axilar significativamente mayor a los 5 años, recomendando la necesidad de TSA en estas pacientes para aumentar el intervalo libre de enfermedad (ILE) en mujeres en estadios iniciales de CM.

Esto cambió la actitud práctica clínica en este escenario. Así históricamente, según el consenso de ASCO de 2005¹⁶⁵, debía realizarse una LA en los casos en que el GC es positivo, incluyendo las macrometástasis, micrometástasis y las CTA, siendo indiferente el método de detección (H&E o IHQ). Sin embargo, ya en el 2009, con la nueva información procedente de los estudios referidos^{132,164}, en un cuestionario con carácter multidisciplinar remitido a miembros de ASCO en 2009 sobre recomendaciones en caso de micrometástasis en GC, el 89% de los participantes estuvo de acuerdo en que debe hacerse tratamiento adyuvante sistémico, pero hubo discordancias entre realizar una LA versus radioterapia axilar. En 2009, en el consenso internacional de expertos del 11TH St. Gallen¹⁶⁶, se aceptó que en algunos casos de micrometástasis y de CTAs podría obviarse la realización de una LA.

En el 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium de 2010, los resultados actualizados del NSBP B- 32 revelan que las pacientes con micro o macrometástasis en el GC que han recibido TS presentan una reducción del 78% de la mortalidad y un aumento en el intervalo libre de enfermedad del 76%¹⁶⁷.

Galimberti et al presentaron en el 34rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium de 2011 el resultado del ensayo IBCSG 23-01 del International Breast Cancer Study Group, que compara disección axilar o no en pacientes con T1 y T2 y ganglios clínicamente negativos, con micrometástasis en el GC¹⁶⁸. Este es un estudio multicéntrico, cuyo objetivo principal fue la SLE. Ninguna paciente recibió RT axilar. En un seguimiento de 60 meses y una SG del 98% a los 5 años, la recidiva locorregional fue de 0,2% en el grupo de la LA (un caso axilar) y del 1,1% en el grupo de no LA (dos casos axilares). (**Figura 15**).

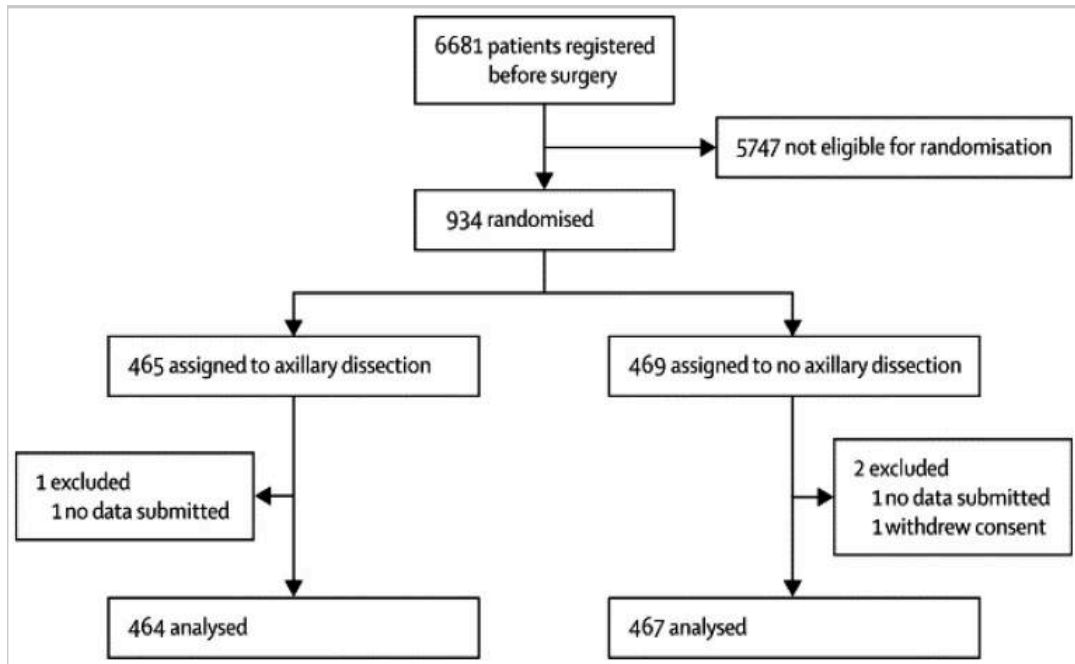


Figura 15. Metodología del ensayo IBCSG 23-01.

El AATRM 048/13/2000¹⁶⁹ tampoco demostró ninguna diferencia en la SG entre la LA y no LA en pacientes con afectación micrometastásica del GC, clínicamente negativos y tras 5 años de seguimiento [95% vs. 93%; $p = 0.325$](Figura 16).

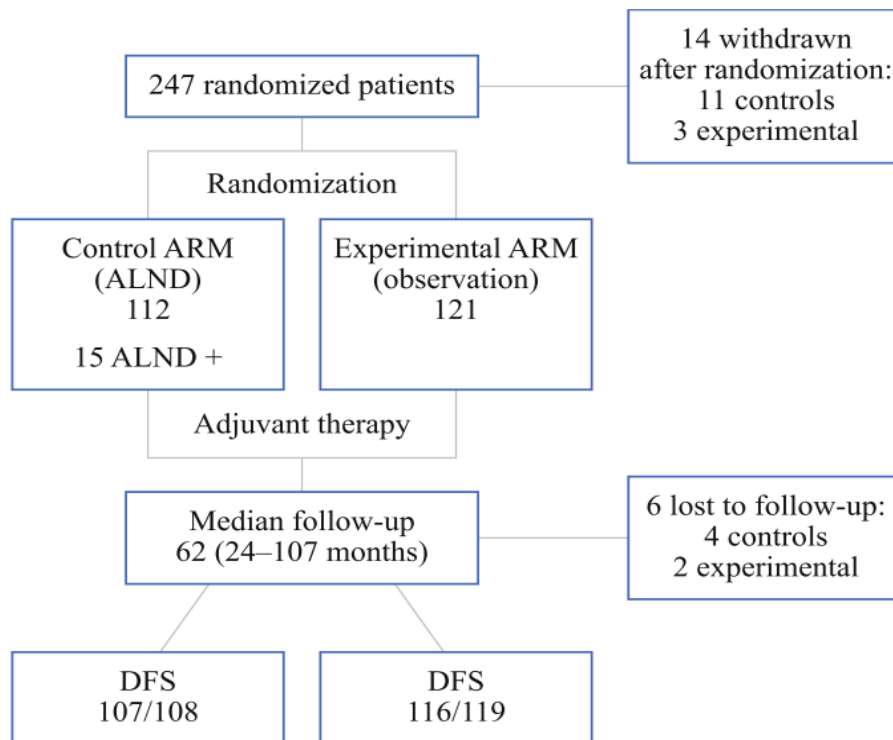


Figura 16. Metodología del ensayo AATRM 048/13/2000.

A modo de compendio, todos los ensayos anteriormente comentados presentaron similitudes en cuanto a términos de SG, SLE y tasas de recidivas: las cifras de SG comunicadas fueron superiores al 90%, no informaron de diferencias significativas en la recidiva locorregional ni en la SLE, y las tasas de recidiva axilar fueron inferiores al 2%. La mayoría de los pacientes con CC recibieron RT. Estos datos que apoyaron un cambio en la práctica clínica.

Presencia de macrometástasis en la BSGC

En un paso más hacia la intención “mínimamente invasiva” del tratamiento axilar del CM, se comenzó a considerar la omisión de la LA en pacientes con afectación axilar metastásica constatada (macrometástasis). Este concepto de enfermedad residual en territorio axilar, que se maneja de manera óptima con cirugía limitada en combinación con TS y RT, se exploró más a fondo para pacientes con macrometástasis (> 2 mm) en uno o dos GCs. Principalmente por dos ensayos.

El ensayo **ACOSOG Z0011**¹⁷⁰(American College of Surgeons Oncology Group) presentado en ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2010 constituye el estudio de referencia para la omisión de LA en casos de GC con macrometástasis. En este ensayo de no inferioridad, fase III y multicéntrico, inicialmente planearon reclutar una muestra de 1900 mujeres, pero una baja tasa de reclutamiento obligó al cierre temprano del ensayo y finalmente solo incluyeron 891 mujeres. Estas pacientes presentaron CM cT1- T2cN0cM0, con indicación de CC y QT+RT adyuvante. Tras la realización de BSGC, los pacientes con enfermedad macrometastásica o micrometastásica con dos o menos GCs sin invasión de la grasa periganglionar, fueron aleatorizados para completar la LA posterior o no recibir más tratamiento quirúrgico adicional axilar (**Figura 17**).

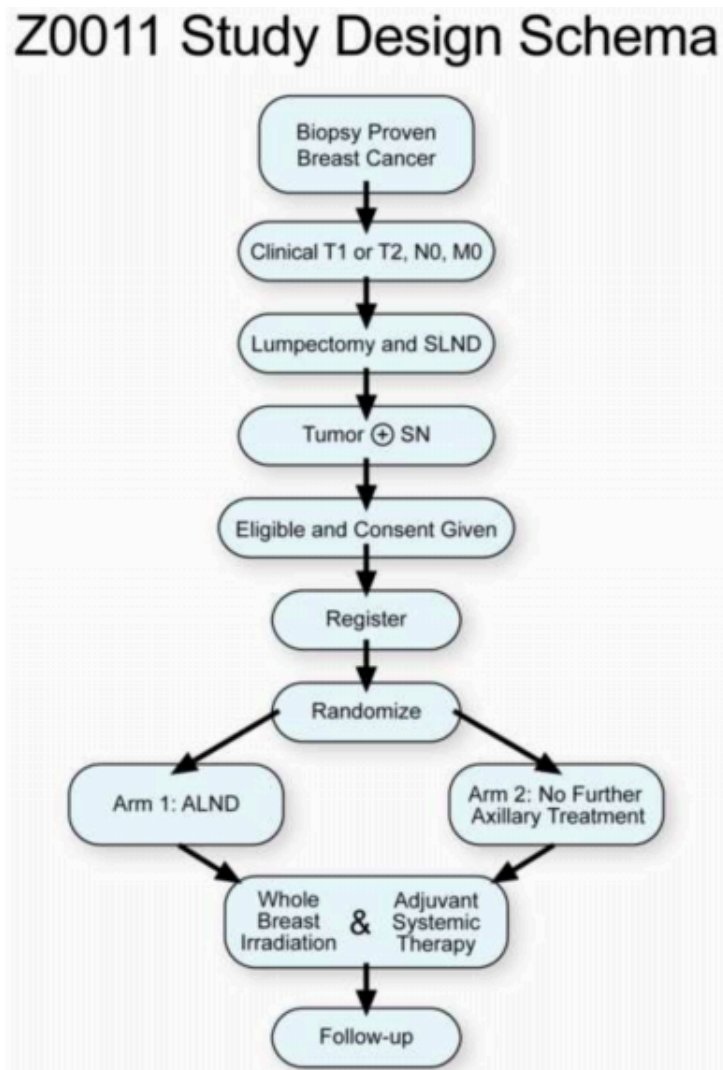


Figura 17. Criterios de selección de pacientes con CM. Ensayo ACOSOGZ0011.

De las 891 pacientes, finalmente 420 pacientes constituyeron el brazo aleatorizado para LA y 436 para BSGC sin LA posterior. El 96% de los pacientes recibieron TSA (QT o terapia hormonal) y 2 campos tangenciales de RT sobre la mama. La variable principal fue la SG y, como objetivo secundario, el control regional. (Figura 18).

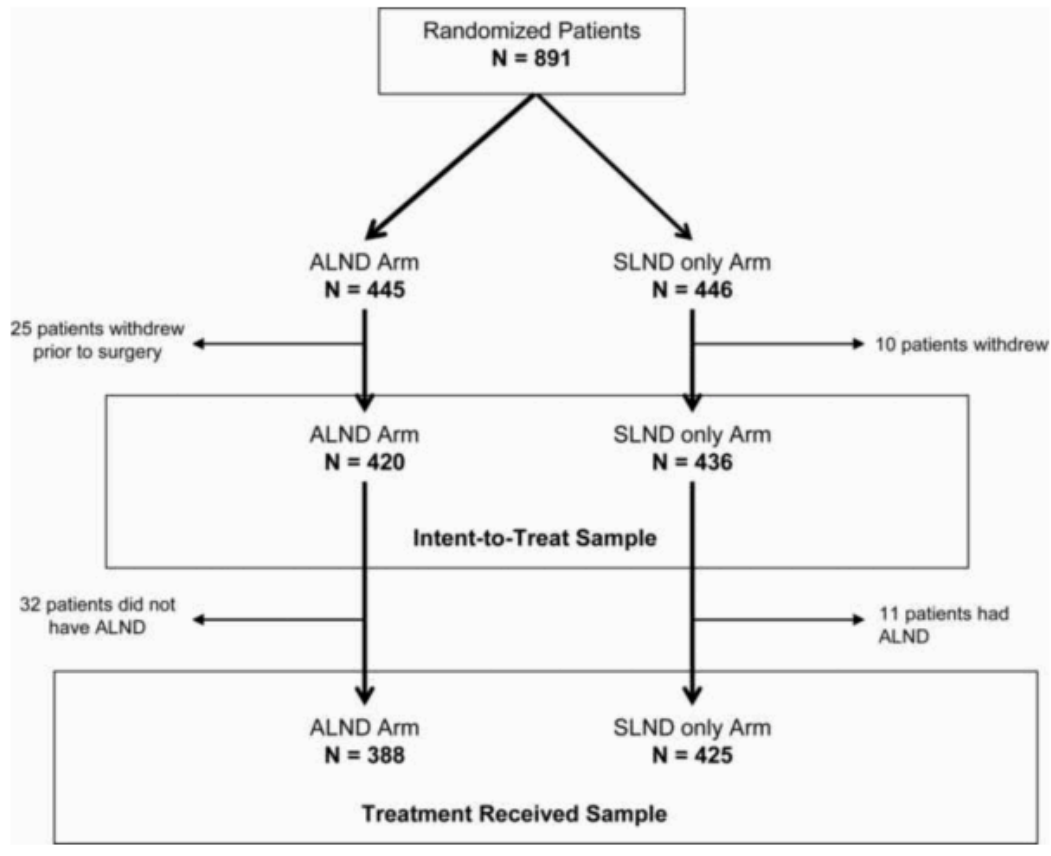


Figura 18. Aleatorización de los pacientes LA vs BSGC. Ensayo ACOSOGZ0011.

Con una mediana de seguimiento de 6.3 años (5.2-7.7), no se hallaron diferencias significativas en la SG, en la SLE ni en la recidiva regional, con lo que este estudio sugiere que no todas las metástasis desarrollan enfermedad clínicamente detectable en pacientes seleccionadas, ya que la eliminación de ganglios linfáticos metastásicos adicionales no se tradujo en un menor número de recurrencias locorregionales, en un tiempo medio de seguimiento de 6,3 años. Además, una actualización de los resultados del seguimiento de las pacientes del ensayo a 10 años mostró resultados similares a los inicialmente publicados¹⁷¹, reafirmando la seguridad de la omisión de LA en este subgrupo de pacientes.

A pesar de las limitaciones que se le han atribuido, el estudio ha tenido gran repercusión clínica y las evidencias aportadas por el mismo respecto de la seguridad en la omisión de LA tras BSGC+, en este subgrupo de pacientes, queda recogida en las diferentes guías clínicas de oncología mamaria¹⁷².

Sin embargo, actualmente se cuestiona por algunos autores la aplicabilidad clínica de los criterios ACOSOG y su potencial repercusión pronóstica debido a la variedad de resultados publicados por distintas series, siendo la cohorte de pacientes y el método de selección lo que justifica los resultados tan dispares. Así, Guth et al¹⁷³ aplicaron los criterios ACOSOG de manera retrospectiva a 593 pacientes con BSCG positiva donde hallaron un cumplimiento de los criterios de solo el 9%, lo que restaría relevancia a la aplicabilidad clínica de éstos. Ngui et al¹⁷⁴ hallaron una representación del 21,5% de los pacientes con ganglios positivos. Ying Zhu et al¹⁷⁵ hallaron una omisión de la LA del 75% de pacientes con BSGC positiva. Delpech et al¹⁷⁶ obtuvieron un 69% de pacientes que cumplían con criterios ACOSOG y a los que se le hubiese omitido la realización de una LA. Finalmente, Ainsworth et al¹⁷⁷ concluyeron que de todos los pacientes con CM de su estudio, un 6,9% pertenecieron al subgrupo ACOSOG, un porcentaje demasiado bajo para justificar un cambio en la práctica clínica.

En segundo lugar, el ensayo After Mapping of the Axilla Radiotherapy or Surgery (**AMAROS**)⁶⁴ presentó un diseño similar de no inferioridad, donde las pacientes con CC de mama o mastectomía con GCs positivos (macrometástasis o micrometástasis) se asignaron aleatoriamente a LA de nivel 2 o 3 (al menos diez ganglios extirpados) o RT axilar (niveles de Berg I+II+III+supraclavicular medial, 50 Gy en 25 fracciones). La RT se permitía en pacientes que tras la LA presentaran 4 o más GNCs afectados. El objetivo principal de este estudio fue analizar la recidiva axilar en un seguimiento a 5 años (**Figura 19**).

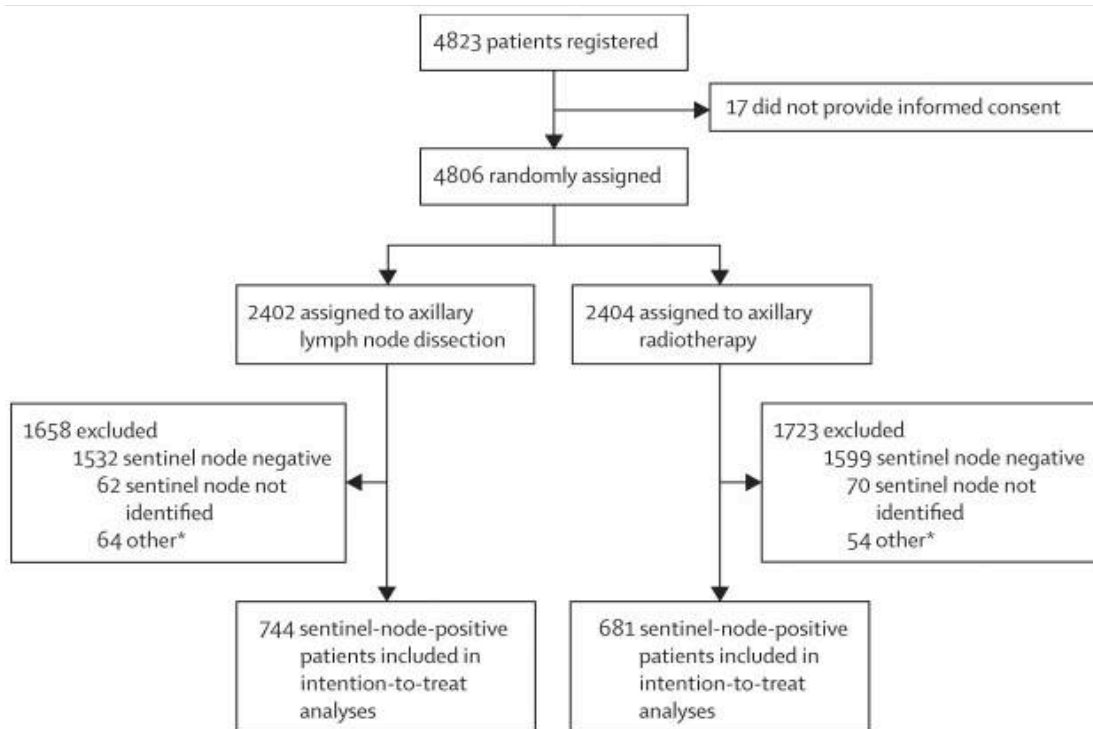


Figura 19. Diseño del ensayo de no inferioridad de fase III, multicéntrico AMAROS.

Aunque la prueba de no inferioridad planificada no tuvo el poder estadístico suficiente debido al bajo número de eventos (durante el seguimiento se detectaron 10 recaídas axilares: 4 en pacientes con GC negativo y 6 con GC positivo, y que recibieron RT), tras una mediana de seguimiento de 6.1 años (4.1-8), la recurrencia axilar a los 5 años fue similar entre los 2 grupos, siendo <2% (0.43% en LA vs 1.19% en el grupo de RT). Las tasas de linfedema, sin embargo, fueron mucho más bajas en el grupo de RT (20%), que en el grupo de LA (40%).

Los resultados de los ensayos ACOSOGZ0011, AMAROS e IBCSG 23-01 sugieren que las TS podrían contribuir a detener el proceso mediante el cual, las células tumorales circulantes (CTC) de la enfermedad locorregional micrometastásica, proliferan dando lugar a metástasis viables, de manera que la LA se puede omitir razonablemente en pacientes con micrometástasis independientemente del tipo de cirugía (tumorectomía o mastectomía) o radioterapia (parcial o total de la mama).

Otra situación es la omisión de la LA en pacientes que cumplan criterios ACOSOG con micro o macrometástasis hasta 2 GCs que, sugiere dejar a pacientes con enfermedad residual para que se traten con terapias adyuvantes. En este sentido sigue siendo incierto

si un paciente con GC macrometastásico puede tratarse con TSA exclusivamente, evitando más tratamiento axilar (LA o RT). ACOSOGZ0011 no respondió a esta pregunta debido a la no estandarización del uso de la RT. En este contexto se ha diseñado el ensayo POSitive Sentinel Node: Observation vs Clearance (POSNOC)¹⁷⁸ un ensayo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad con un tamaño de muestra planificado de 1900 pacientes con \leq GCs, que serán asignados aleatoriamente a TA (QT u hormonoterapia, o ambas) sola según el estándar de atención, versus el mismo tratamiento más tratamiento axilar (LA o RT axilar). El resultado primario es la recurrencia axilar a 5 años.

Todo lo anterior son conclusiones con estudios basados en la determinación de la enfermedad ganglionar con método histológicos o IHQ. No se contemplan las técnicas de biología molecular (OSNA). En referencia a la indicación de LA con estas técnicas, no constituyen una indicación los casos con baja carga tumoral y perfil de bajo riesgo (considerándose *baja carga*, cuando el sumatorio total del número de copias de todos los GCs aislados es igual o inferior a 15.000 copias de ARNm de la CK19). En el último consenso de la SESPM 2013¹⁷⁹, se mantuvo la indicación de LA cuando la carga tumoral total (CTT) fuese superior a 10.000-15.000 copias.

Una de las ventajas adicionales de la carga tumoral cuantificada mediante OSNA sería su valor pronóstico. Así, Peg et al¹⁸⁰ en 2017, basado en el reclutamiento de 950 pacientes, muestra la capacidad de la carga tumoral total (CTT) para predecir la SG y SLE a 5 años. Se identificó como punto de corte 25.000 copias de ARNm-CK19/uL por técnica OSNA, por el cual definió un grupo de bajo riesgo (<25.000) y otro de alto riesgo (\geq 25.000) independientemente de la estadificación axilar (pN), la edad y las características del tumor (T, GH, ILV). Aquellos pacientes con CTT <25.000 copias presentaron un SLE a 5 años 94.3% (IC95%, 92.7-96.0) frente al 82.7% (IC95%, 77.2 -88.5) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Este estudio sugiere que no sólo las CTA y micrometástasis tienen escasa repercusión en la clínica, sino que también algunas macrometástasis. Estos resultados han sido validados recientemente por una serie multicéntrica ¹⁸¹.

Controversias actuales sobre la BSGC y la predicción de afectación ganglionar.

Indicaciones, contraindicaciones y momento de la realización de la BSGC.

Existen varias controversias en relación con la BSGC, entre ellas cuando está indicado analizarlo, en caso de que se realice, qué técnica y si es necesario realizarlo IO o, puede diferirse para un estudio anatomopatológico definitivo.

Las **indicaciones** de BSGC en el CM, bien para mujer o varón, según el último consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (2014)¹⁷⁹ son las siguientes:

1. En pacientes con carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa. Aunque, en este contexto, se está estudiando la posibilidad de no realizar BSGC en determinadas situaciones: la 16th St Gallen International Breast Cancer Conference propuso que en pacientes de edad avanzada en estadio clínico I y tumores de biología favorable, debería valorarse la necesidad de la BSGC si no va a cambiar el tratamiento⁶⁸. Por otro lado, el ensayo multicéntrico Sentinel Node versus Observation after Ultrasound (SOUND), actualmente activo, tiene como objetivo analizar si el estudio ecográfico puede sustituir a la BSGC en pacientes con CM con tumores de 2 cm o menos que sean susceptibles de CC¹⁸².
2. En pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS), si:
 - a. Tiene indicación de mastectomía.
 - b. Presenta alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios: diámetro ≥ 3 cm (según las guías NCCN y ASCO cuando es superior a 5 cm), palpable, alto grado histológico, la presencia de comedonecrosis o signos sospechosos por imagen de infiltración.

Se considera **contraindicación** la presencia de *CM infiltrante con ganglios N1-N2* al diagnóstico, *carcinoma inflamatorio (T4d)*, *RT axilar previa a dosis de 50 Gy* y la presencia de carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

El cáncer de mama múltiple (CM múltiple, incluyendo los tumores multicéntricos o multifocales), la recidiva, RT o cirugía mamaria previa no constituyen criterios de contraindicación.

En referencia a la **neoadyuvancia**, parece existir opiniones dispares sobre en qué momento estadificar la axila mediante BSGC, si previo o posterior a la terapia sistémica primaria. Algunos se basan en que los datos de detección y FN son equivalentes a los publicados en estadios iniciales¹⁸³, y que la ECO en estos casos puede presentar hasta un 25% de FN¹⁸⁴, por lo que la BSGC puede proporcionar información útil para la planificación de la terapia neoadyuvante en caso de GC positivo o negativo. Uno de los inconvenientes principales es el aumento del número de LA al no tener en cuenta la posibilidad de no respuesta o la progresión tras el tratamiento.

Los partidarios de la realización de la BSGC a posteriori argumentan que debido al alto porcentaje de respuestas patológicas completas (pRC) en la axila, se podría evitar la LA en un número significativo de casos. Además de la información obtenida como factor pronóstico más fiable junto a la respuesta del tumor primario¹⁸⁵.

En el caso de pacientes con CM y cN0, para haber consenso en que la BSGC tras la TSP es recomendable porque los resultados son equiparables en su precisión diagnóstica a la técnica en el CM en estadios iniciales.

En el CM cN1-2 de inicio, se han informado de tasas de FN por encima del 10% cuando la BSGC se ha realizado tras la TSP. Sin embargo, se han comunicado tasas del 4% al utilizar un doble trazador y la extirpación de al menos 3 GC¹⁸⁶. Esta cifra disminuye al 2.4% cuando, además, los ganglios sospechosos previo a la TSP, eran marcados ecográficamente con semillas para su detección intraoperatoria¹⁸⁷. Estas dos propuestas coinciden en que se debe realizar la LA ante la presencia de CTA por la posibilidad de afectación de otros GNCs^{186,187}.

Otra de las cuestiones es **cuándo realizar el análisis del GC**, si intraoperatoriamente o de forma diferida.

La realización de la BSGC intraoperatoria se encuentra ampliamente aceptada e incorporada en la práctica clínica diaria, con el objetivo principal de poder detectar metástasis durante la cirugía y poder realizar la linfadenectomía, de estar indicada, en la misma intervención, o lo que es lo mismo en todos los casos en los que el resultado IO del GC presente una alta carga metastásica (OSNA) o alto volumen tumoral (H&E), (> 2 GC macrometástasis). , RT por CC)

Las desventajas más importantes radican en el riesgo de resultados tanto de falsos positivos o, como de falsos negativos. Como se comentó anteriormente, a pesar de que la introducción del análisis IO de la BSGC conllevó a que se redujese el 50% de las LA diferidas, esta información obtenida es provisional y condicionada al diagnóstico anatomopatológico definitivo emitido en diferido sobre el tejido ganglionar restante. Este una implica en un porcentaje de casos no despreciable, reintervención con la consiguiente inversión de recursos, además, de las repercusiones psicológicas en la paciente generadas por el estrés emocional como el trastorno de ansiedad-depresión.

Esta desventaja, sin embargo, desaparece teóricamente cuando el análisis es realizado por técnica OSNA, ya que la información sobre el total del GC es obtenida el mismo acto quirúrgico.

Predicción de la afectación metastásica axilar

Los primeros estudios de validación de la técnica de la BSGC, hallaron, que entre el 40%-60%¹⁸⁸ de los casos, el GC era el único ganglio linfático axilar que presentaba enfermedad metastásica. Esta situación tuvo tanta repercusión, que empezaron a surgir numerosos estudios con el objetivo de conocer mejor la afectación de ganglios más allá del centinela, para evitar la LA adicional.

Los modelos predictivos o calculadoras de riesgo, comúnmente conocidos como nomogramas de predicción, son modelos matemáticos que utilizan un algoritmo o una fórmula para predecir la probabilidad de un resultado. La mayoría de los publicados tienen como objetivo identificar que variables, bien del paciente o del tumor, pueden predecir la presencia de enfermedad metastásica en ganglios axilares linfáticos no

centinelas tras el resultado de un GC positivo. Conociendo este resultado, con suficiente precisión estaría indicado realizar la LA o no en el mismo acto quirúrgico, reduciendo el sobret ratamiento.

En este contexto, el primer nomograma fue publicado en 2003 por Van Zee et al¹⁸⁹ del Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC). Este nomograma presenta una gran capacidad discriminatoria para la predicción de metástasis (AUC de 0.76).

En distintas instituciones se han llevado a cabo estudios de validación de este modelo, entre las que algunas han concluido que presenta varias limitaciones¹⁹⁰⁻¹⁹². Una de las principales críticas ha sido la no inclusión de la variable micrometástasis como variable independiente^{192,193}. Por otro lado, tampoco permite la valorar el papel de los subtipos moleculares en la afectación de los GNCs, al solo incluir los RE y no la variable HER2.

En el modelo del MSKCC se incluye, el tamaño del tumor, el GH, el número de GC positivos, el número de GC negativos, el método de detección de los GC, el estado del RE, la presencia de ILV y multifocalidad del tumor. Son ocho parámetros patológicos imprescindibles para poder aplicarlo.

Posteriormente se han ido desarrollando otros modelos predictivos, más sencillos con menos parámetros, aunque con una aceptación limitada¹⁹³⁻¹⁹⁷. Así, por ejemplo, el modelo desarrollado por Barranger et al, 2005,¹⁹⁴ incluye tres parámetros: el tamaño histológico del tumor, la presencia de macro o micrometástasis en el GC y la proporción de GC afectados entre todos los GC extirpados. Los pacientes con puntuaciones $\leq 3,5$ (que constituyen la puntuación media) tenían una probabilidad del 97,3% de tener GNCs negativos. Pal et al¹⁹⁵ en la Universidad de Cambridge incluyen el GH, tamaño metastásico del GC y la proporción de GC afectos entre todos los GC eliminados. El nomograma desarrollado por la Universidad de Stanford¹⁹⁷, emplea el tamaño del tumor, la presencia de ILV y el tamaño metastásico del GC. Gur AS et al¹⁹³ 2010, identifica la presencia de ILV, el tamaño metastásico del GC y la proporción de GC positivos en relación al número total de GC identificados.

Todos los modelos predictivos son aplicables a una población común, pacientes con CM T1-T3 con ganglios axilares clínica y ecográficamente negativos, siendo excluidos aquellos con tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, en una parte en la que difieren es en la metodología del método de análisis del GC (bien por H&E o por OSNA).

Las capacidades discriminatorias medidas mediante el AUC, para hallar la probabilidad de que existe enfermedad metastásica, en ganglios no centinela, en el análisis por técnica H&E, varían entre 0.61-0.80 siendo la máxima de 0.84 (nomograma de la Universidad de Cambridge¹⁹⁷). En los modelos con técnica OSNA varía entre 0.65-0.73¹⁹⁸⁻²⁰⁰, siendo el más alto de 0.86²⁰¹. Los nomogramas que incluyen el análisis del GC por método OSNA, informan de que la CTT del o de los GCs, es uno de los factores predictores más importantes y como mayor capacidad discriminatoria que el tamaño tumoral ganglionar o el número de GC afectados.

Peg V. et al¹⁹⁸ incluyeron la CTT, el tamaño tumoral, el número de GC afectados, el valor HER2 y la presencia de ILV. Banerjee et al²⁰⁰ identificaron como variables predictivas independientes del modelo la CTT, la ILV y el tamaño tumoral. Filippo et al¹⁹⁹ identifica la CTT y el tamaño tumoral.

Otro escenario distinto es el conocimiento de la afectación del GC, en el mismo acto quirúrgico, para conocer cuando estaría indicado la exéresis del resto de los ganglios axilares. En ese contexto, algunos estudios han identificado factores predictores independientes de afectación de GCs y han establecido grupos de riesgo en base a estos factores. Viale G. et al²⁰² incluyeron el tamaño y tipo tumoral, la multifocalidad y la ILV, Silverstein et al¹⁰⁹ el tamaño tumoral, el grado nuclear y la ILV, y, Chua et al²⁰³ el tamaño, la multifocalidad y la ILV.

Como ya se comentó anteriormente, se está limitando el valor de la LA para el conocimiento del número total de ganglios afectados, que aportaría una menor información que otros factores pronósticos. No obstante, una adecuada estadificación del CM con el análisis del o de los GCs es relevante clínicamente e influye cada vez en más escenarios.

Actualmente, el único modelo disponible, para calcular la probabilidad de afectación del GC, fue publicado en el año 2007 por el MSKCC²⁰⁴ (Figura 20). Incluye nueve variables clínicas disponibles como: la edad, el tamaño T, el tipo de tumor, la ILV, multifocalidad, grado nuclear, localización tumoral y el estado de RE y RP, con una capacidad discriminatoria del 0.75

Enter Your Information Clear Calculate ▶

Current Age
Enter current age. Must be between 20 and 91. (20 to 91 yrs)

Breast Tumor Size
Size of the primary tumor (as measured either in imaging study or pathological exam), in centimeters. (0.1 to 11.0 cm)

Special Type?
Check box if tumor has been pathologically defined as pure tubular, pure colloid (mucinous), or typical medullary carcinomas on the pathology report. Other histologies such as atypical medullary carcinoma or carcinoma with ductal and lobular features should be classified as ductal -- see Tumor Type and Grade section below for more details. YES

Tumor is confined to UIQ?
Check box if tumor is confined within the upper inner quadrant (UIQ) of the breast. YES

Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)
Select YES if one or more tumor cells found in the blood or lymphatic vessels. YES

Multifocality?
Select YES if breast cancer has cancer cells separated from the main tumor mass. YES

Tumor Type and Grade
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade -- I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

Estrogen-Receptor Status
Select NEGATIVE if estrogen receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if estrogen receptors stain positive in ≥10% of cells.

Progesterone-Receptor Status
Select NEGATIVE if progesterone receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if progesterone receptors stain positive in ≥10% of cells.

Clear Calculate ▶

Figura 20. Nomograma predictivo de la afectación metastásica del GC. (Fuente: página web del MSKCC, publicado por Bevilacqua et al²⁰⁴).

Hasta la fecha, no ha sido publicado ningún modelo predictivo en relación con la afectación del GC, mediante el análisis del método OSNA, que haya estudiado la relación entre las distintas variables, tanto clínicas como tumorales, con el resultado específico del GC.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

El CM supone uno de los principales problemas de salud pública en países desarrollados. Aproximadamente la afectación ganglionar está presente entre un 20-40% de los CM, siendo fundamental conocer este dato por las implicaciones terapéuticas y pronósticas.

A lo largo de estas últimas décadas, la tendencia en el CM ha sido a desescalar tratamientos, y en especial desde el punto de vista del tratamiento locorregional, a intentar conservar tanto el tejido mamario como la axila en la medida que sea posible. Es así como cada vez más, las técnicas de cirugía conservadora se aplican más frecuentemente frente a la mastectomía y la BSGC sustituye a la LA en la estadificación. En este sentido, además, el valor pronóstico de la estadificación axilar ha cambiado e incluso, algunos autores plantean no valorar la axilar y no realizar biopsia en algunas situaciones.

Sin embargo, es evidente que, en la actualidad, tanto en la práctica clínica como en la metodología de los ensayos clínicos, es necesaria la valoración del estado ganglionar para identificar o establecer una categoría de riesgo del CM y, por tanto, sigue siendo necesario estudiar la afectación linfática, con la BSGC como la herramienta diagnóstica idónea a tal efecto.

Por otro lado, también se ha cuestionado cuándo y cómo se debe hacer el análisis del ganglio centinela.

Como concepto establecido, el análisis IO del GC debe realizarse siempre y cuando vaya a modificar la actitud quirúrgica intraoperatoria, siempre que permita una suficiente precisión diagnóstica y a expensas del consumo de recursos intraoperatorios. Por otra parte, el análisis diferido del GC ahorra tiempo quirúrgico y evita FN.

Sería pues deseable conocer criterios clínicos e histológicos, basados en variables que se conozcan antes y durante el acto quirúrgico, que definan el riesgo de afectación linfática que va a tener repercusión en las indicaciones de las terapéuticas definitivas, es decir, la indicación de LA.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Existen determinadas variables clínico-histopatológicas, que se conocen de forma preoperatoria, que permiten decidir en qué casos de cáncer invasor de mama es necesario el análisis intraoperatorio del GC para decidir realizar la linfadenectomía en la misma intervención.

Objetivos

- Objetivo principal:

Conocer las variables clínico-histopatológicas preoperatorias que predigan, con suficiente precisión, los criterios relacionados con el análisis intraoperatorio de la BSGC, que impliquen la necesidad de la linfadenectomía axilar en la misma intervención en el carcinoma invasor de mama.

- Objetivos secundarios:

Conocer las variables clínico-histopatológicas preoperatorias que predigan, con suficiente precisión, los criterios relacionados con el análisis intraoperatorio de la BSGC, basados en ACOSOGZ0011, que impliquen la necesidad de la linfadenectomía axilar en la misma intervención en el carcinoma invasor de mama.

Conocer las variables clínico-histopatológicas preoperatorias que predigan, con suficiente precisión, los criterios relacionados con el análisis intraoperatorio de la BSGC, basados en la técnica OSNA, que impliquen la necesidad de la linfadenectomía axilar en la misma intervención en el carcinoma invasor de mama.

Elaborar un modelo predictivo para decidir la necesidad del análisis intraoperatorio del/los ganglio(s) centinela(s).

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

PACIENTES Y MÉTODO

PACIENTES

Población de la Región de Murcia

La Región de Murcia es una comunidad autónoma, situada en el sudeste de la península ibérica, entre Andalucía y la Comunidad Valenciana, y entre la costa mediterránea y Castilla-La Mancha, siendo la ciudad de Murcia su capital. Con 11.313 km², es la novena región de España en superficie y representa el 2,9% de la extensión nacional.

En 2013, presentaba una población de 1.472.049 habitantes, de los cuales casi un tercio (29,77%) vivía en el municipio de Murcia. Esta cifra representaba el 3,12% de la población española en 2013 siendo la densidad poblacional (130 hab/km²) ampliamente superior a la media del país (92,11 hab/km²).

La distribución interna de la población resulta desigual, siendo mayor la concentración poblacional en las comarcas litorales y prelitorales (área urbana de la ciudad de Murcia, Campo de Cartagena-Mar Menor, Alto y Bajo Guadalentín), que, en las comarcas más interiores, como el Noroeste o el Altiplano murciano.

En el periodo 1991-2006 la población murciana creció en un 29,32%, frente al 13,38% que había crecido el conjunto nacional. Debido principalmente al aumento en los últimos años de la tasa de natalidad, manteniéndose por encima de la tasa nacional desde el año 1980.

Actualmente, un total de 751.919 personas son mujeres en la Región de Murcia. De este total, las mujeres adolescentes y adultas, es decir, las mujeres que están expuestas a niveles altos de hormonas sexuales representan 637.329.

La población estudiada en este trabajo incluyó a mujeres con edad de dieciocho años o mayores, edad a la cual la mayoría de las adolescentes ya presentan la menarquía, es decir, ya están bajo la influencia de las hormonas sexuales. Además, dicha población se obtuvo de las todas las diferentes áreas sanitarias que tienen en común el Hospital

Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca como su hospital de referencia (Murcia Oeste y Lorca principalmente).

El HCUVA es el hospital de referencia para al menos 500.000 personas no tocante a oncología, debido a su gran número de especialistas. Por ello recibe de toda la comunidad autónoma pacientes de mayor complejidad o que necesitan cuidados de varias especialidades simultáneas. Este hecho también corrobora que el hospital trate a un número aún más elevado de pacientes.

Diseño

Estudio retrospectivo observacional sobre serie histórica

Población y muestra

Se estudiaron 534 pacientes consecutivos con el diagnóstico de carcinoma de mama a los cuales se les había realizado BSGC, como procedimiento diagnóstico de estadificación, en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) entre los años 2007 y 2020. Previamente el estudio fue aprobado para llevarse a cabo, por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC).

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama, invasivo o intraductal, que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico primario con indicación y realización de BSGC y análisis de ganglio centinela de forma intraoperatoria.

Criterios de exclusión: se consideró como tal:

- Haber recibido tratamiento sistémico primario (quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante).
- Contraindicación para la realización de la BSGC:
 - Estadio IV al diagnóstico.

- Presentar afectación ganglionar de inicio confirmada citológica o histológicamente.
- El drenaje exclusivo a cadena extraaxilar (cadena mamaria interna).
- Insuficiente información demográfica, de las características tumorales, o la BSGC, que no permitiese recabar los datos en más del 80% de las variables.
- La falta de diagnóstico de la lesión primaria por BAG o BAV.
- Las pacientes intervenidas en otro centro distinto al HCUVA, aunque hayan sido diagnosticadas o seguidas en éste.

METODO

Para la selección de los casos se utilizó el registro de pacientes intervenidos en el Servicio de Cirugía General del HCUVA con el diagnóstico de carcinoma de mama en el periodo de 2007 a 2020 de los que, tras aplicar los criterios de selección, se obtuvo una muestra total de 534 pacientes.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (ANEXO 1). Dado su carácter observacional retrospectivo, no fue preceptiva la obtención de un consentimiento informado específico, pero se aseguró una adecuada privacidad en el manejo de los datos de los pacientes utilizando un procedimiento de anonimización y disociación de estos, siguiendo la legislación vigente para la Protección de Datos Clínicos, Biobancos y Muestras Biológicas, de 5 de diciembre de 2018.

Fuentes de información

La información clínica general, así como del procedimiento quirúrgico, procedió de la historia clínica, tradicional o electrónica a través del sistema Selene, dependiendo de la época que se considere.

Los información histopatológica e inmunohistoquímica del tumor primario se obtuvo de los informes correspondientes de BAG o BAV preoperatoria, recabados de los informes tradicionales o informatizados (Patwin) dependiendo del periodo considerado.

Los datos de imagen recogidos, tanto del tumor primario como de la axila, se realizaron mediante la revisión de los informes radiológicos de mamografía y ecografía, recopilados en el RIS (Research Information System) de todos los casos a estudio.

Protocolo asistencial ante la sospecha de patología maligna de la mama

Metodología del diagnóstico del cáncer de mama

El diagnóstico de sospecha tumoral inicial se realiza mediante una mamografía y/o ecografía dependiendo de la edad de la paciente y de la clínica acompañante.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante BAG o BAV guiado por esterotaxia en mesa prono, dependiendo del tipo de lesión y según el grado de sospecha aportado por la clasificación BIRADS. La BAG o BAV, además del estudio de valoración histológico, se utiliza para determinar grado y perfil molecular, así como de la expresión de CK 19.

En todos los casos se realiza una estadificación axilar por ecografía ganglionar regional (axilar ipsilateral) por el Servicio de Radiología. Mediante decúbito supino o lateral con el brazo en abducción forzada se estudian los niveles I y II de Berg y, con el brazo en aducción, los espacios infra y supraclavicular. Dependiendo de las características ecográficas, los casos se clasifican en²⁰⁵:

- Benigno (UN2): cortical ganglionar delgada e hipocogénico (menor de 2,3 cm) e hilio graso central hiperecico conservado.
- Indeterminado (UN3): cortical mayor de 2,3 cm engrosada de forma uniforme.
- Sospechoso malignidad (UN4, UN5): engrosamiento cortical focal mayor de 2,3 cm de tipo excéntrico con desplazamiento de hilio graso y ausencia de hilio graso totalmente hipocico.

El tamaño y las características ganglionares en el estudio Doppler no se consideran como criterios de sospecha.

Aquellos pacientes con ecografía axilar clasificados con diagnóstico *indeterminado* o *sospechoso de malignidad* se someten a PAAF o BAG. La presencia de afectación metastásica fue criterio de exclusión del estudio ya que, según el protocolo actual de la Unidad de Mama, es indicación de linfadenectomía o bien de tratamiento sistémico primario, dependiendo de las características del tumor. La ausencia de afectación ganglionar en la PAAF/BAG permite la indicación de BSGC con análisis intraoperatorio.

La realización preoperatoria de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), con finalidad estadificadora se realiza, ante resultado positivo para cáncer, para determinar con exactitud el valor del tamaño tumoral (T) y sobre todo para descartar multifocalidad (definido como la presencia de dos o más focos tumorales dentro de un mismo cuadrante, o que distan entre sí menos de 5 cm), o multicentricidad (presencia de dos o más focos tumorales en diferentes cuadrantes o que distan entre sí más de 5 cm). Otra indicación de la RMN es la paciente que va a recibir tratamiento sistémico primario, para conocer el grado y tipo de respuesta posterior a la misma.

Todos los casos se presentan en el Comité Multidisciplinar Hospitalario de Mama del HCUVA para decidir el manejo terapéutico más adecuado.

Metodología del procedimiento quirúrgico de la BSGC

La BSGC intraoperatoria estuvo indicada en todos los pacientes sin evidencia clínico-ecográfica de afectación ganglionar axilar, independientemente de la cirugía realizada para tratar el tumor primario, de la edad del paciente, del tamaño tumoral, o de las características del mismo.

Procedimiento preoperatorio

El marcaje del GC se realizó mediante la inyección del radiotrazador isotópico entre 2 y 24 horas previas a la cirugía. La dosis administrada para el marcaje del GC fue la inyección de un volumen de 0,2 ml en la zona subdérmica (intratumoral o periareol), con una dosis de 0,5 mCi nanocoloide de albúmina marcado con 111-222 MBq de Tc99m. Tras el paso de 1-2 horas, a todos los pacientes se realizó un estudio gammagráfico previo a la cirugía, con adquisición de imágenes estáticas planares en proyección anterior y lateral a los 60-90 minutos postinyección, para determinar la correcta migración del radiotrazador isotópico, así como la localización y la identificación del o los ganglios considerados centinelas. La gammagrafía aporta información no sólo sobre el número de los ganglios centinela, sino la eventual existencia de drenajes linfáticos extraaxilares del tumor, hacia la cadena mamaria interna, mayoritariamente, y la visualización de ganglios intramamarios. En casos de ausencia de migración o no visualizarse el drenaje del ganglio centinela o en casos de visualización de la cadena mamaria interna se puede indicar la reinyección de una nueva dosis de radiotrazador, realizando una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-TAC). (Fig.21)

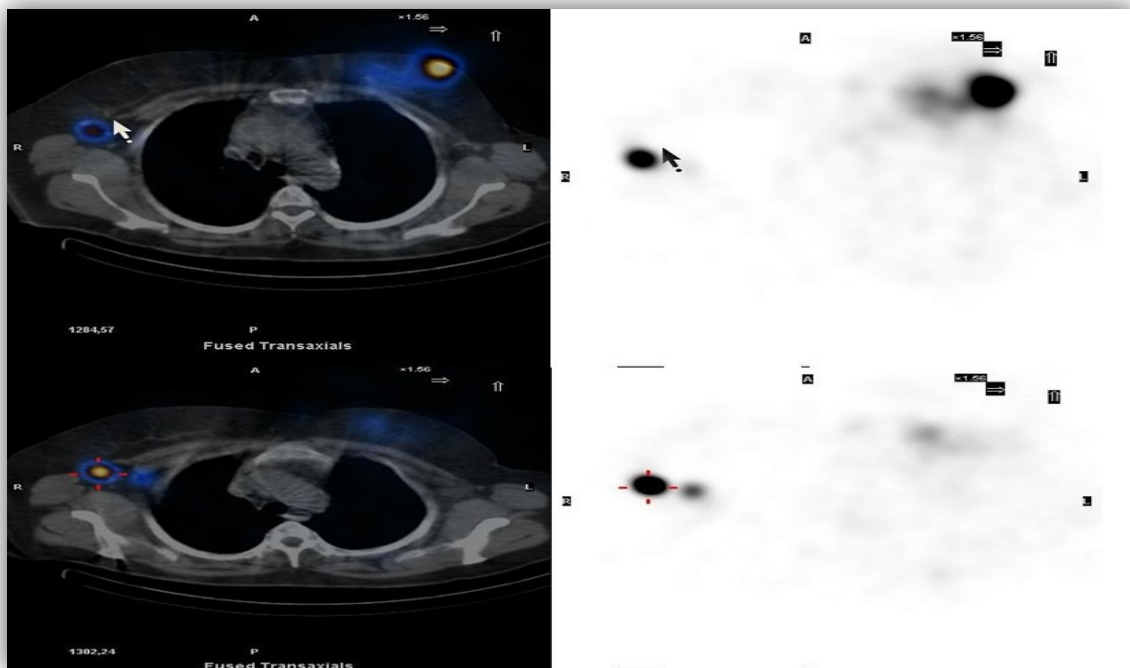


Figura 21. Imagen de linfogramagrafía (dcha) y SPECT/TAC (izq): Captación tumoral en tejido mamario izquierdo y drenaje linfático anómalo contralateral al tumor primario en axila derecha (Fuente: imágenes cedidas por el Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca).

Detección intraoperatoria

En la mayoría de los casos la cirugía se inicia con la localización del GC. La intención de esto es poder realizar la cirugía del tumor primario mientras se espera el resultado del análisis intraoperatorio del GC, para rentabilizar el tiempo quirúrgico. Mediante la gammasonda detectora (Europrobe) se define el perímetro de difusión de la radiactividad en el sitio de la inyección, y se examinan la mama y el tejido circundante para objetivar signos de radiactividad. Normalmente con la gammasonda se localiza en la axila el punto con más actividad denominado “*hot stop*” o “*punto caliente*” (definido como un área de radiactividad separada de la inyección del radioisótopo con al menos 25 cuentas durante 10 segundos).

Dependiendo del tipo de cirugía sobre el tumor primario, se aprovecha la incisión para acceder a este o se realiza una incisión axilar independiente. En uno u otro caso, se haría de tal forma que se pueda ampliar para llevar a cabo el vaciamiento axilar en el caso de que esté indicado. Tras la incisión en la piel se realiza la disección por planos hasta hallar la fascia axilar. Es necesario volver a introducir la sonda y comprobar la dirección de la máxima radiactividad. Este gesto se realiza sucesivamente hasta localizar con la gammasonda si existe la máxima radiactividad. En el caso de que no sea así, se intenta localizar de nuevo el punto de caliente. Una vez localizado el GC o los GCs, se extirpan y se comprueba *ex vivo* la existencia de una máxima radiactividad por el acúmulo del isótopo. Posteriormente se revisa la cavidad axilar con la sonda para comprobar que no existe más radiactividad y también, digitalmente, por si hubiera algún ganglio palpable.

En el caso del hallazgo de un drenaje con GC en la cadena mamaria interna se procede de manera similar, adaptando el abordaje al de la cirugía del tumor mamario, y con la diferencia de que su análisis se realiza siempre de forma diferida ya que su afectación no entraña ningún gesto quirúrgico adicional durante la intervención, indicando la necesidad de radioterapia adyuvante sobre la cadena afectada.

Análisis intraoperatorio

El estudio de el/los GC se realiza de forma intraoperatoria mediante dos posibles métodos: la técnica convencional por congelación (hematosilina y eosina, H-E); o la técnica basada en la biología molecular (One Step Nucleic Acid Amplification, OSNA).

En el HCUVA, el procedimiento de elección según los protocolos asistenciales para el análisis intraoperatorio del GC es la técnica molecular con OSNA.

Para su utilización es preceptivo comprobar la expresión inmunohistoquímica de CK19 por las células tumorales (en la BAG del tumor primario), para evitar falsos negativos de la técnica. En los casos en los que el tumor no expresa CK19 o muestra una expresión heterogénea con una cuantificación de menos del 30% de las células, estaría indicado el estudio con técnica convencional con H&E.

Otra circunstancia en la que se ha adoptado el uso del método convencional frente al de OSNA es en los carcinomas intraductales cuando se indica la BSGC (tumores palpables, extensos con comedonecrosis asociada y /o en aquellos tumores en los que se indique de entrada la realización de mastectomía).

Técnica basada en la biología molecular: One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA)

Para su realización se utiliza el “Equipo RD-100i”. Este equipo precisa de calibración todos los días antes de realizar los estudios intraoperatorios del ganglio centinela. Los ganglios remitidos tienen que ser disecados separando el tejido adiposo periganglionar. Se toman medidas macroscópicas como el peso y dimensiones de cada ganglio. Aquellos ganglios con un peso de >0,6 mg se dividen en dos. Como máximo se pueden analizar 4 ganglios de menos de 6 mg. Los resultados obtenidos se informan por el número de copias de mRNA de la CK19, de forma cuantitativa (**Figura 22**).

Se consideran negativos los casos con menos de 160 copias por ganglio. La indicación de linfadenectomía se hacía, tradicionalmente, al detectar más de 5000 copias, referencia para la clasificación como macrometástasis. Es de señalar que en los últimos

años estos valores de referencia han variado, como se comentará más adelante al hablar de los “*Criterios para la linfadenectomía*”.

En el momento inicial de su procesamiento, se realiza al menos una impronta citológica de cada ganglio, que se revisa de forma intraoperatoria por los patólogos al microscopio y después se archiva.

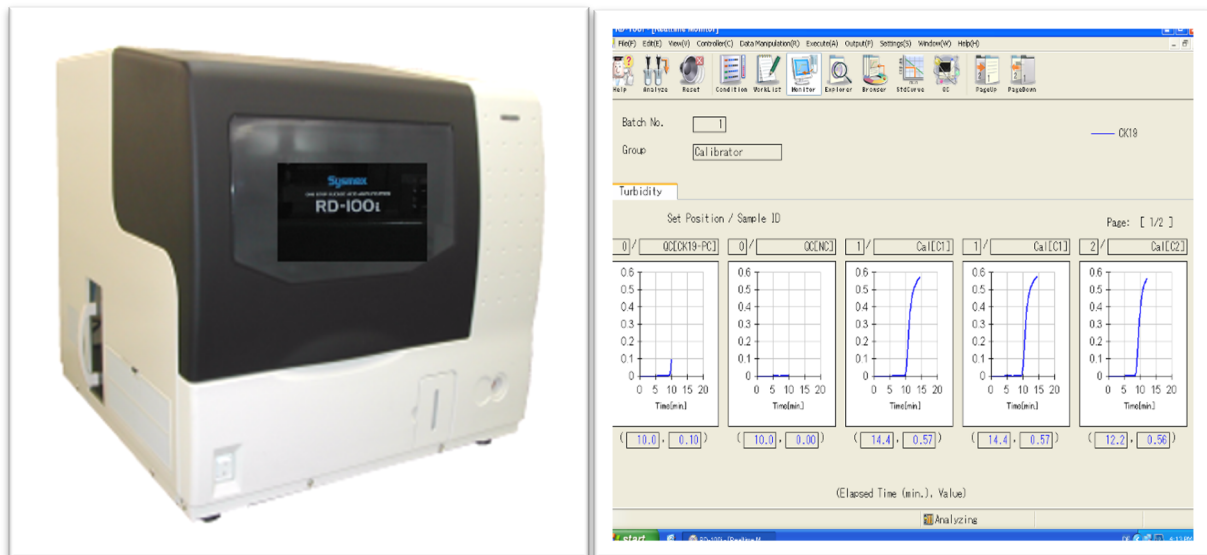


Figura 22.Equipo RD-100i y plantilla informática de los resultados de la medición CK19 ARN mediante el método OSNA. (Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA.)

Técnica convencional por congelación: hematosilina y eosina (H&E)

El manejo de cada ganglio biopsiado mediante esta técnica implica realizar un corte por su eje mayor, si el ganglio es inferior a 5 mm, y si el tamaño es superior a 5 mm, se realizan cortes seriados cada 2-3 mm para tratar de diagnosticar metástasis de, al menos, este tamaño (macrometástasis). Tras el procesamiento de la forma descrita, se realizan tinciones con H&E de cada uno de los niveles, estudiándose al microscopio para detectar la existencia de implantes tumorales.

Con esta metodología se han definido diferentes resultados que, tradicionalmente, se han relacionado con su importancia pronóstica, y que se basan en el tamaño de los implantes metastásicos detectados:

- Células tumorales aisladas (CTA): cuando se encuentra uno o más implantes no superiores a 0.2 mm de diámetro mayor.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

- Micrometástasis: cuando el mayor de los implantes es mayor de 0.2 mm y de hasta 2 mm.
- Macrometástasis: si el implante mayor tiene más de 2 mm de diámetro.

Equivalencia de resultados entre los procedimientos de análisis del GC y su nomenclatura según la clasificación TNM de la AJCC⁴⁰ (Figura 23):

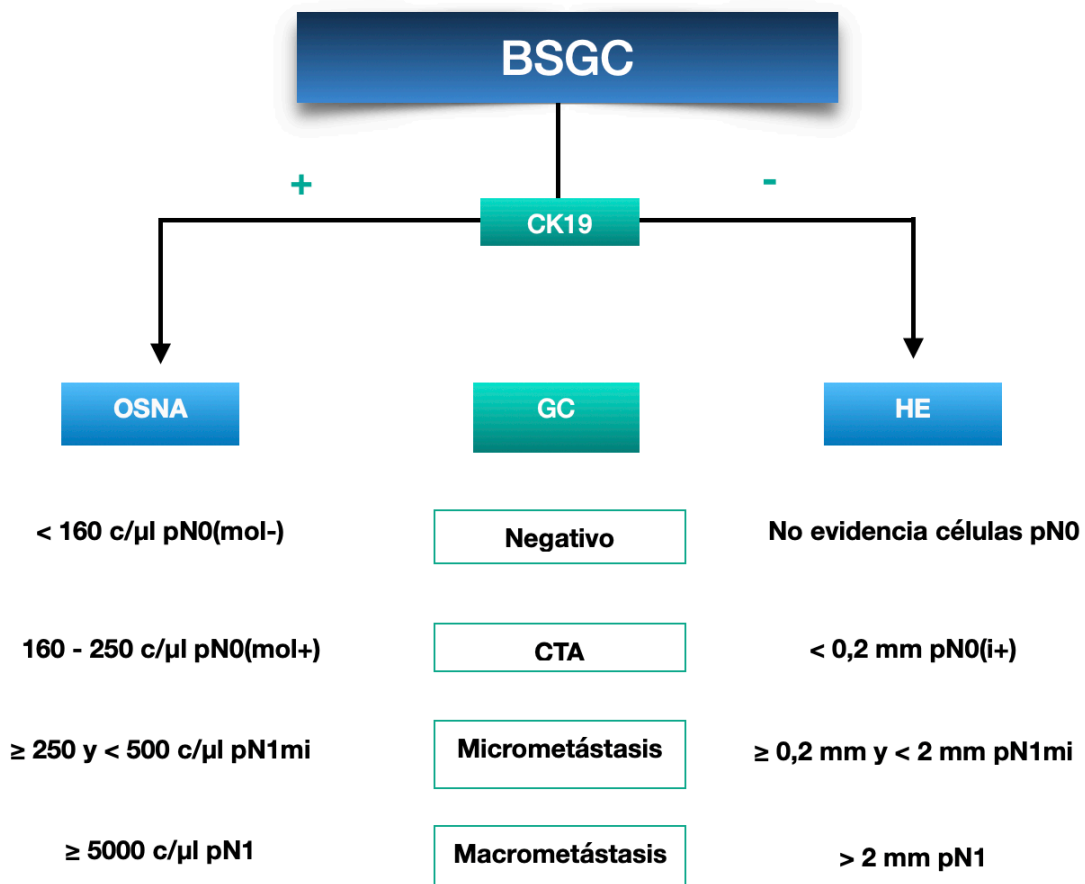


Figura 23. Equivalencia de los resultados de la BSGC entre la técnica H&E y OSNA, y su nomenclatura según la clasificación de estadificación TNM de la AJCC 8ª edición⁴⁰. (Fuente: elaboración propia).

Implicaciones del resultado de la BSGC en la indicación de la linfadenectomía axilar

Se indica linfadenectomía axilar, dependiendo de la técnica de análisis utilizada cuando:

- a) en la técnica de H&E, siguiendo los criterios ACOSOG Z0011¹⁷⁰, si se encuentran más de dos ganglios centinelas con diagnóstico con macrometástasis siempre que el tratamiento del tumor primario se haga en el contexto de la CC (es decir, contemple la administración de radioterapia adyuvante);
- b) en la técnica molecular con OSNA, la carga tumoral total (suma de la de los GC biopsiados) sea mayor de 10000 copias^{180,206}.

VARIABLES

A la hora de realizar el análisis de datos, se tuvieron en cuenta los siguientes grupos de variables:

Variables independientes

Epidemiológicas

- Edad: la edad en años en el momento del diagnóstico.
- Sexo
- Peso (en kg), talla (en cm) e índice de masa corporal
- Edad de la menarquia: expresada en años, a la que la paciente presentó su primera menstruación.
- Menopausia: presencia o ausencia de estado de menopausia del paciente al diagnóstico del cáncer de mama. Se ha considerado menopausia la ausencia de menstruaciones durante, al menos, un año o tras ooforectomía bilateral.
- Lactancia materna: amamantamiento o no tras al menos una de las gestaciones de la paciente, y durante, al menos, tres meses.
- Tabaquismo: presencia o ausencia de hábito tabáquico por parte de la paciente.

- ACO/THS: utilización previa o no de tratamiento anticonceptivos hormonales o terapia hormonal sustitutiva (menopáusicas).
- Antecedentes familiares: presencia o ausencia de antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, ovario o próstata en varón.
- Antecedentes de patología mamaria: presencia o ausencia de antecedentes personales de patología mamaria. Las pacientes con antecedentes de patología mamaria previa se clasificaron en patología benigna y patología maligna ipsilateral o contralateral.
- Recidiva: presencia o ausencia de recidiva en las pacientes que previamente desarrollaron un cáncer de mama.
- Origen. La procedencia de la paciente por la que fue vista en consulta.
 - Pacientes de demanda: remitido desde urgencias, atención primaria, otros centros y por iniciativa propia.
 - Pacientes de programa de cribado: remitidas desde la asociación española contra el cáncer de mama (AECC) por hallazgos durante en el cribado.

Variables clínico-diagnósticas

- Palpabilidad: evidencia clínica durante la exploración física de lesión palpable o no.
- Clasificación BI-RADS: categoría de la clasificación radiológica BIRADS al diagnóstico según los criterios de la ACR²⁰⁷
- Tamaño radiológico: diámetro máximo de la lesión medido por radiología (usando la ecografía como método de referencia). En los casos con detección de más de una lesión, se ha utilizado el diámetro máximo de la lesión mayor.
- Número (Focalidad): número de lesiones identificadas en pruebas de imagen. Se catalogan como *único*, cuando se trata de una sola lesión; *multifocal*, cuando son varias lesiones en el mismo cuadrante; y *multicéntrico*, cuando son varias lesiones en diferentes cuadrantes de la misma mama. Los casos *multifocal* y *multicéntrico* se agrupan como *múltiples* para el análisis de los datos.

Histopatológicas

- Tipo histológico: clasificado como CDI tipo NOS, CLI y CDI variantes especiales, donde se incluye carcinoma medular, carcinoma micropapilar, carcinoma papilar intraquístico, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma infiltrante mixto²⁰⁸.
- Diferenciación: diferenciación tumoral utilizando la clasificación de ScarffBloom-Richardson modificado por Elston-Ellis⁵⁰, categorizándose como *bien diferenciado* (Grado I, 3-5 puntos), *moderadamente diferenciado* (Grado II, 6-7 puntos) y *mal diferenciado* (Grado III, 8-9 puntos)
- Invasión linfovascular: presencia o ausencia de invasión linfovascular en la muestra histológica de la BAG.
- Componente intraductal: porcentaje de componente intraductal detectado en la BAG.

Variables inmunohistoquímicas

- RE: expresión celular de receptores de estrógeno. Se consideró positiva la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.
- RP: presencia o no expresión celular de receptores de progesterona. Se consideró positivo la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.
- Ki-67: Se aceptó como límite de corte positivo la expresión de más del 20%⁷⁸ de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.
- Herceptest: presencia o ausencia de amplificación o sobreexpresión del oncogen HER2 (gen ErbB2 que codifica el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Según la sobreexpresión se definió como:
 - Negativos: aquellos casos con una sobreexpresión definida como 1+, y aquellos casos 2++ o equívocos, con negatividad en técnicas de hibridación *in situ* (CISH, FISH).
 - Positivos: aquellos casos con sobreexpresión 3+++ o aquellos casos con 2++ o equívocos con positividad para las técnicas de hibridación *in situ* (CISH, FISH).

Las características técnicas mediante las que se estudiaron las variables inmunohistoquímicas previamente descritas se describen a continuación en la siguiente tabla.

Marcador	Patrón de tinción	Clona	Dilución	Recuperación antagonica	Laboratorio comercial
RE	Nuclear	1D5	Prediluido	Tris hinh pH9	DAKO
RP	Nuclear	PgR 636	Prediluido	Tris hinh pH9	DAKO
Ki67	Nuclear	MIB-1	Prediluido	Tris hinh pH9	DAKO
HER2	Membrana	c-erbB-2	Prediluido	Tris hinh pH9	DAKO

Tabla 6. Características técnicas de las variables inmunohistoquímicas. (Fuente: elaboración propia).

- Clasificación molecular subrogada:
 - Perfil luminal: tumores con expresión de receptores hormonales (RH) en las células luminales del ducto mamario. Se subclasifican dependiendo de la combinación de marcadores en:
 - Subtipo Luminal A: RE (+), RP (+), HER2(-) y un Ki 67 \leq 20%
 - Subtipo Luminal B: RE (+), RP (+/-), HER2(+/-) y un Ki 67 $>$ 20%
 - HER2-neu: caracterizado por la ausencia de expresión de RH y sobreexpresión de HER2 (3+++ , 2++ o equívoco con FISH/CISH positivo); RE (-), RP (-) y HER2 (+).
 - Triple negativo: ausencia de expresión de RH y HER2 (-).

Variables quirúrgicas

- Técnica quirúrgica: tipo de intervención quirúrgica realizada, categorizándose en mastectomía, con o sin reconstrucción inmediata, o cirugía conservadora.
- Técnica BSGC: tipo de método utilizado para el análisis intraoperatorio de ganglio centinela:
 - Método convencional (H&E)
 - Método molecular (OSNA)

- Resultado GC: número de ganglios aislados de forma intraoperatoria (1-2 o >2).
- Ganglio centinela (GC): resultado de la BSGC intraoperatoria según los criterios descritos en el epígrafe *Análisis intraoperatorio*:
 - H&E:
 - Negativo (pN0), según el sistema de TNM de estadificación: No evidencia de células.
 - Células tumorales aisladas (CTAs) pN0(i+) según el sistema de TNM de estadificación: cuando se halla un diámetro menor a 0,2 mm o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
 - Micrometástasis (pN1mic, según clasificación TNM): cuando se halla un tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
 - Macrometástasis (pN1, según clasificación TNM): tamaño de ≥ 2 mm de diámetro.
 - OSNA:
 - Negativo pN0(mol-), según la clasificación TNM: corresponde a un número de copias/microlitro de ARNmCK19 por debajo de 160 copias.
 - Células tumorales aisladas (CTAs) (pN0[mol+]), según clasificación TNM): corresponde a un número de copias/microlitro de ARNmCK19 mayor o igual a 100 y menos de 250 copias.
 - Micrometástasis (pN1mic, según clasificación TNM): ≥ 250 , < 5.000 copias de ARNmCK19.
 - Macrometástasis (pN1, según clasificación TNM): ≥ 5.000 copias de ARNm de CK19.
- Número de copias GC: en el caso de más de 1 GC afecto, se tomó al GC con mayor número de copias por OSNA.
- Número de copias totales GCs: número de copias totales de todos los GC identificados por OSNA.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Realización de la linfadenectomía axilar: se consideró en función de la técnica:
 - LA por criterios con técnica H&E:
 - > 2 GCs positivos (micro o macrometástasis).
 - Indicación de mastectomía o la no realización de CC (RT).
 - LA por criterios con técnica OSNA:
 - >10.000 copias de ARNm de CK19

DISEÑO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Una vez seleccionados los pacientes y recogidos todos los datos para el estudio de las variables, se distribuyeron en dos grupos, dependiendo de si cumplían o no criterios para la indicación de LA en relación con el grado de afectación del GC y al tipo de metodología utilizada para el análisis del mismo (tradicional vs molecular).

Todos los pacientes se distribuyeron de la siguiente forma:

1. ANALISIS GENERAL: se llevó a cabo un primer estudio en el que se establecieron los siguientes criterios de indicación de LA:

1.a. **Grupo SIN LINFADENECTOMIA REQUERIDA:** casos en los que se cumplan:

- Según criterios ACOSOGZ011: en pacientes a los que se les había realizado cirugía conservadora con radioterapia adyuvante y tratamiento sistémico adyuvante, con menos de 3 ganglios con macrometástasis analizados mediante H&E,

o

- Según criterios moleculares: con menos de 10000 copias de carga tumoral total con OSNA,

1.b. **Grupo LINFADENECTOMIA:** casos en los que no se cumplan NINGUNO de los criterios del supuesto anterior.

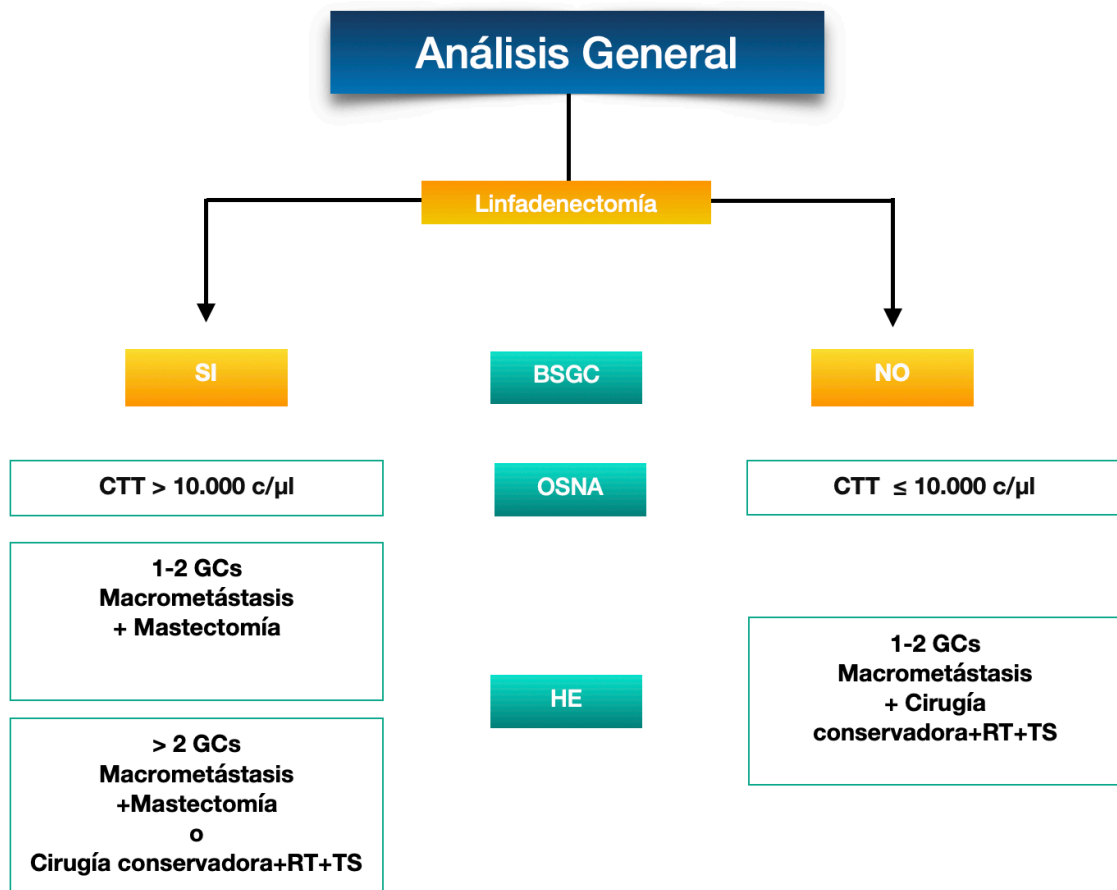


Figura 24. Esquema de distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el método de estudio de BSGC y los resultados obtenidos. (Fuente: elaboración propia).

2. ANALISIS ESPECIFICO PARA H&E: se establecieron:

2.a. **Grupo SIN LINFADENECTOMIA REQUERIDA:** casos en los que se cumplan los criterios ACOSOGZ011: en pacientes a las que se les había realizado cirugía conservadora con radioterapia adyuvante y tratamiento sistémico adyuvante, con menos de 3 ganglios con macrometástasis mediante H&E,

2.b. **Grupo LINFADENECTOMIA:** casos en los que no se cumplan los criterios del supuesto anterior.

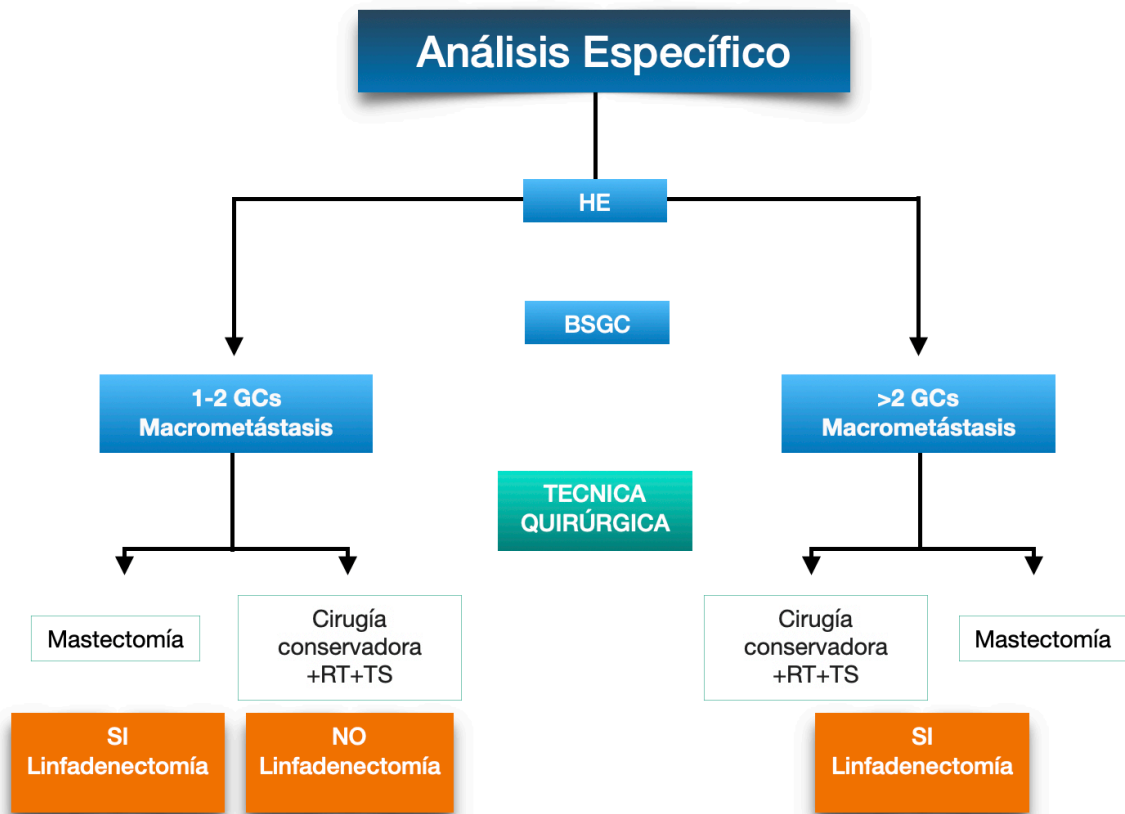


Figura 25. Esquema de clasificación de los pacientes a los que se les realizó H&E como método de análisis intraoperatorio de GC, agrupándose en dos grupos; linfadenectomía si o linfadenectomía no, dependiendo de los resultados de este y de los criterios ACOSOGZ0011 (Fuente: elaboración propia).

3. ANALISIS ESPECIFICO PARA OSNA: se establecieron:

3.a. Grupo SIN LINFADENECTOMIA REQUERIDA: GC/s negativo para enfermedad metastásica, según criterios moleculares: con menos de 10000 copias de carga tumoral total con OSNA, independientemente de la cirugía del tumor primario.

3.b. Grupo LINFADENECTOMIA: casos en los que no se cumplan los criterios del supuesto anterior.

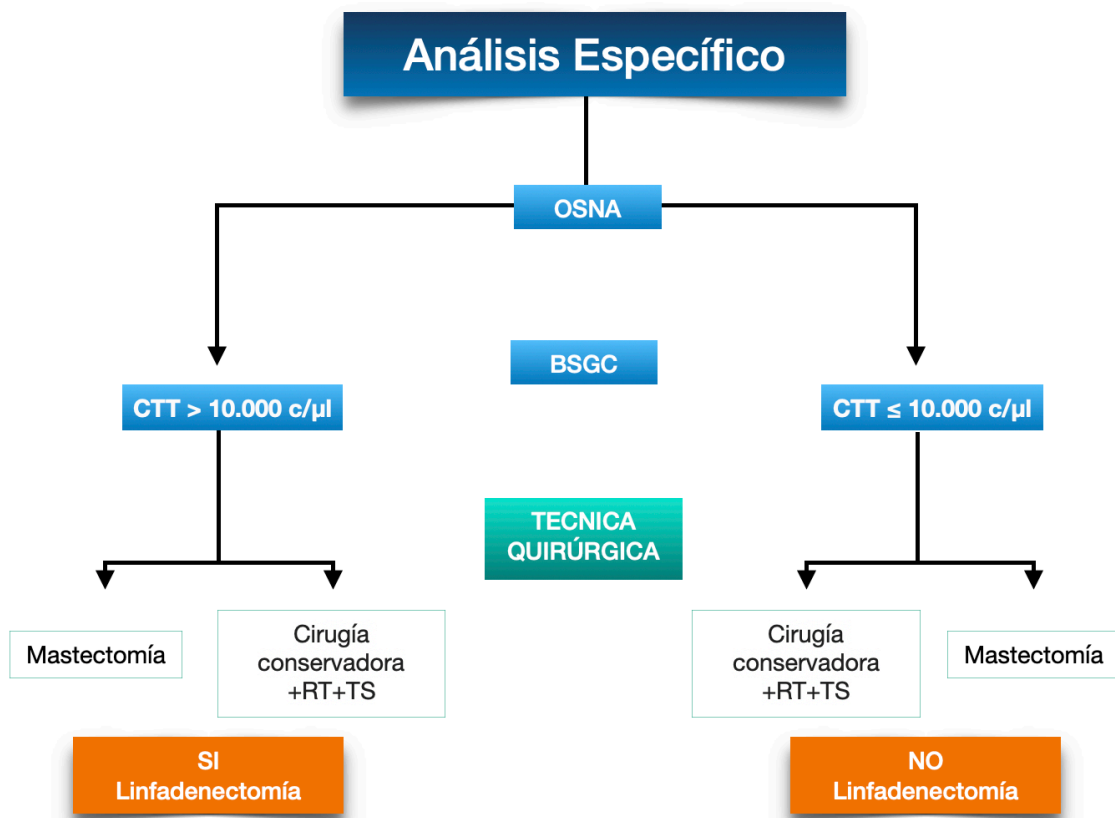


Figura 26. Esquema de clasificación de los pacientes a los que se les realizó OSNA como método de análisis intraoperatorio de GC, agrupándose en dos grupos; linfadenectomía si y linfadenectomía no, dependiendo de los resultados de este (Fuente: elaboración propia).

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente para las variables cualitativas; y para las variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica (*DT*).

El modelo de regresión logística univariante y multivariante se empleó para determinar la relación existente de las variables demográficas, clínico-radiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas con la afectación del ganglio centinela intraoperatorio y con la consiguiente predicción de indicación de linfadenectomía según los criterios mencionados tras el análisis intraoperatorio del GC en cada una de las tres series (general, específica por el método H&E y específica por el método OSNA).

Las variables estadísticamente significativas en el modelo de regresión logística multivariante se utilizaron para el desarrollo de un modelo matemático de riesgo o predictivo de la posibilidad de indicación de LA en función del análisis intraoperatorio de la BSGC para cada una de las series y, por tanto, poder decidir la realización o no de dicho análisis IO. En la validación y ajuste del modelo estadístico se han utilizado la prueba de Hosmer-Lemeshow y el análisis mediante la tabla de contingencia con la prueba de la Chi-cuadrado. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativo y positivo y las áreas bajo la curva mediante curvas ROC.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS 25.0 para Windows, considerando como diferencias estadísticamente significativas aquellas con $p < 0.05$.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero de 2007 y junio de 2019 se seleccionaron 749 pacientes intervenidos, de forma consecutiva, por carcinoma de mama por el mismo equipo quirúrgico. Un total de 215 casos fueron excluidos del estudio debido a las razones que se muestran en la **Figura 27**, con lo que la muestra final del estudio fue de 534 pacientes. De ellos, a 213 (39,9%) se les realizó el estudio intraoperatorio del GC mediante H&E y a 321 (60,1%) mediante método OSNA.

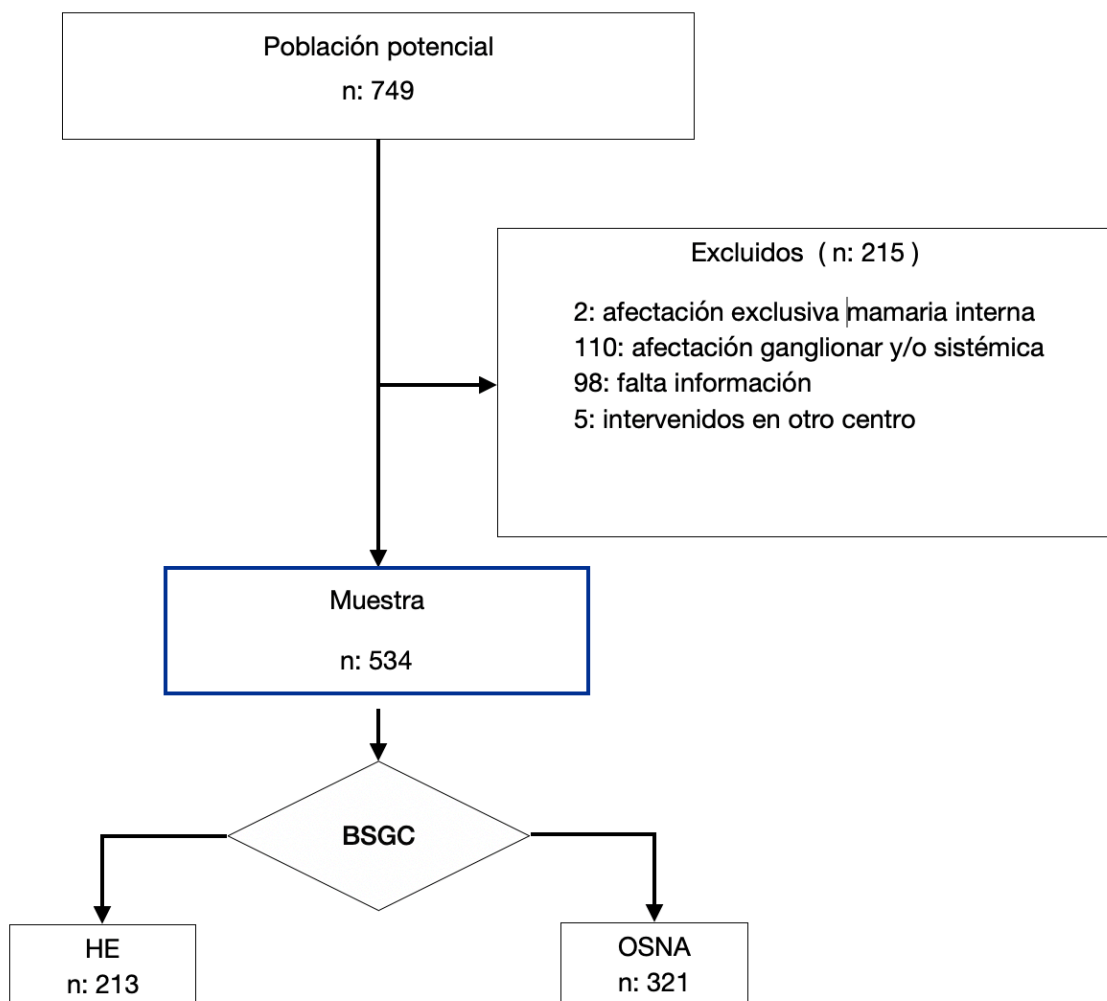


Figura 27. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

1. ANALISIS DESCRIPTIVO

En la **Tabla 7**, se muestran los datos descriptivos de las variables epidemiológicas, en la que se observa una mayoría de mujeres (98,5%) con edad media de (56,2 ± 12,1 años), 196 mujeres postmenopáusicas (61%), y 362 casos sin antecedentes familiares (76,1%) ni de patología mamaria previa (400; 83,2%). Del 6,2% de los pacientes que presentaban antecedentes de patología mamaria maligna, en 6 casos (1,2%) fueron a causa de recidiva tumoral (casos con cirugía previa sin linfadenectomía asociada).

Con respecto a las variables clínicas-diagnósticas (**Tabla 8**) destaca que 160 (30,9%) eran pacientes procedentes del programa de cribado, y que más de la mitad de los casos de la serie (58,3%) correspondían a lesiones palpables (nódulos) en el 78,5%. La gran mayoría (446;84,2%:) presentaba un único tumor y 338 (63,5%) un tamaño inferior a los 2 cm (T1).

Hasta 101 (19%) de los pacientes con axila clínicamente negativa presentaron sospecha de enfermedad ganglionar axilar por ecografía, que precisó de estudio citológico o histológico para descartarla e indicar la BSGC.

Los datos obtenidos por la BAG (**Tabla 9**) muestran que 439 casos (82.2%:) presentaban carcinoma ductal infiltrante, siendo el carcinoma ductal in situ la segunda forma histopatológica más frecuente con 47 casos (8,8%). La invasión linfovascular se evidenció en 120 casos (22.5%) de los valorados y el grado de diferenciación más diagnosticado fue el grado II o moderadamente diferenciado en 225 casos (42.1%).

Referente a los datos obtenidos de las variables inmunohistoquímicas estudiadas (**Tabla 10**), el perfil de expresión molecular más frecuente fue el luminal, que se vio en 399 casos (82.4%) y en el que, además de expresar receptores de estrógenos (86.4%), la mayoría de los tumores también expresaron receptores de progesterona (70.9%), con un Ki67 menor del 20% en 353 casos (72.8%). El HER2neu fue el segundo perfil de expresión

molecular más frecuente, 50 casos (10.3%) y solamente 35 tumores (7.2%) fueron clasificados como triple negativo.

En la **tabla 11** se muestran los datos obtenidos de las variables operatorias más destacables. La cirugía conservadora fue la técnica más frecuente, realizándose en 334 casos (62,5%). El método OSNA se utilizó en 321 casos (60,1%) como método de análisis del ganglio centinela de forma intraoperatoria y la técnica de H&E en 213 casos (39,9%). La BSGC fue positiva en 199 casos (37,3 %), y de ellos 106 casos (19,9%) presentaron macrometástasis.

Si se analiza el número de ganglios centinelas obtenidos de forma intraoperatoria, se observa que en la mayoría (91,5%) se aislaron de 1 a 2 ganglios y, en un pequeño grupo de pacientes, se extrajeron más de 2 ganglios (8,5%). Los resultados de este ganglio variaron dependiendo de la técnica utilizada (**Figura 28**), de forma que con el método tradicional por H&E se halló un mayor número de pacientes con ganglio centinela negativo, frente a la técnica OSNA (115 vs 106). Por otro lado, cuando se analizaron los resultados en relación a la carga tumoral detectada en los GC positivo, con el método OSNA se identificó un mayor número de pacientes con células tumorales aisladas y micrometástasis, en comparación con el método tradicional de H&E (80 versus 34 y 72 versus 21 respectivamente).

Edad (años)	56,2 (12,1)
Sexo	
Mujer	526 (98,5)
Varón	8 (1,5)
IMC (kg/m²)	27,3 (5,8)
Menarquia (años)	12,3 (1,5)
Edad MNP (años)	49,1 (5,2)
Menopausia (n:503)	
No	196 (39)
Sí	307 (61)
Lactancia (n:445)	
No	147 (33)
Sí	298 (67)
Tabaco (n:454)	
No	344 (75,8)
Sí	110 (24,2)
ACO (n:454)	
No	372 (81,9)
Sí	82 (18,1)
AF (n:476)	
No	362 (76,1)
Sí	114 (23,9)
AP (n:481)	
No	400 (83,2)
Benigna	51 (10,6)
Maligno	30 (6,2)
Recidiva (n:499)	
No	493 (98,8)
Sí	6 (1,2)
Origen (n:517)	
Screening	160 (30,9)
Demanda	357 (69,1)

Tabla 7. Datos demográficos de la población. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IMC: Índice de masa corporal (kg/m²), ACO: anticonceptivos; AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes de patología mamaria.

Motivo (n:526)	
Clínico	306 (58,2)
Radiológico	220 (41,8)
Palpable (n:509)	
No	212 (41,7)
Sí	297 (58,3)
Lesión radiológica (n:526)	
Nódulo	413 (78,5)
Calcificaciones	78 (14,8)
Alteración estructura	29 (5,5)
Otros	6 (1,1)
Clasificación BIRADS (n:516)	
1-3	6 (1,1)
4	415 (80,4)
5	85 (16,5)
6	10 (2)
Tamaño radiológico (mm) (n:531)	18,6 (11,7)
<2 n (%)	338 (63,5)
≥ 2 n (%)	193 (36,5)
Focalidad (n:531)	
Único	447 (84,2)
Multifocal	50 (9,4)
Multicéntrico	34 (6,4)

Tabla 8. Variables clínico-diagnósticas. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas.

Tipo histológico (n:534)	
CDIS	47 (8,8)
CDI	439 (82,2)
CLI	43 (8,1)
Otros	5 (0,9)
ILV (n:534)	
No	414 (77,5)
Sí	120 (22,5)
Diferenciación/Histológico (n:534)	
Bien (G1)	213 (39,9)
Moderado (G2)	225 (42,1)
Mal (G3)	96 (18)
% CIS	27,85 (32,53)

Tabla 9. Variables histopatológicas. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. CDIS: carcinoma ductal in situ; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; ILV: invasión linfovascular; CIS%: porcentaje de carcinoma ductal in situ.

Receptores de estrógenos (n:487)	66,5 (31,84)
Negativo	66 (13,6)
Positivo	421 (86,4)
Receptores de progesterona (n:485)	47,33 (36,69)
Negativo	141 (29,1)
Positivo	344 (70,9)
Ki67 (n:485)	16,45 (15,91)
Negativo	353 (72,8)
Positivo	132 (27,2)
HER2neu (n:484)	
Negativo	434 (89,7)
Positivo	50(10,3)
Clasificación molecular subrogada (n:484)	
Luminales	399 (82.4)
- A	314
- B	85
HER2neu	50 (10.3)
Triple negativo	35 (7.2)

Tabla 10. Variables inmunohistoquímicas. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas.

Técnica quirúrgica (n:534)	
Conservadora	334 (62,5)
Radical	200 (37,5)
Técnica estudio BSGC (n:534)	
H&E	213 (39,9)
OSNA	321(60,1)
Número de GCs (n:534)	
1-2	489 (91,5)
>2	45 (8,5)
Resultado GC (n:534)	
Negativo	335 (62,7)
Positivo	199 (37,3)
Análisis GC (n:534)	
Negativo	221 (41,4)
CTA	114(21,3)
Micrometástasis	93(17,4)
Macrometástasis	106 (19,9)
Número de copias GC	430 (100-10750)
Número de copias GCs totales	470 (100-13000)
Linfadenectomía (n:534)	
No	404 (75,6)
Sí	130 (24,4)

Tabla 11. Variables operatorias. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y mediana (rango) para las cuantitativas. GCs: Ganglios Centinelas. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

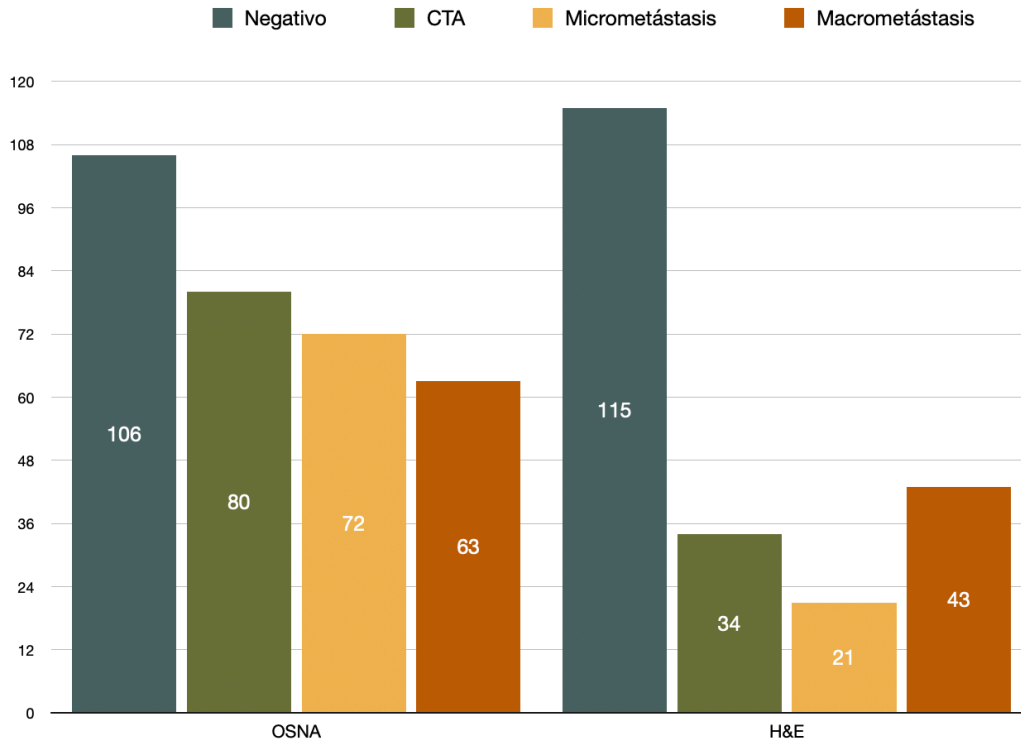


Figura 28. Resultado de la biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria según el método utilizado: H&E u OSNA. CTA: células tumorales aisladas. (Fuente: elaboración propia).

2. ANÁLISIS COMPARATIVO

En relación con la afectación ganglionar en el análisis intraoperatorio del GC.

Se analizó la relación existente entre todo el conjunto de variables: demográficas, clínico-radiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas con la afectación del ganglio centinela en su análisis intraoperatorio, tanto en la serie general, como en las series específicas según la técnica realizada: H&E u OSNA.

En la serie general

Análisis bivariante

Entre las *variables demográficas* (Tabla 12), se observa que, aunque la edad media no se relacionó de forma significativa con la afectación del GC, las mujeres menopáusicas mostraron una menor tasa de afectación del mismo con respecto a las mujeres no menopáusicas, ($p=0,032$).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Edad , media (DT)	56,88 (11,95)	55,07 (12,28)	0,99	0,97 - 1,00	0,095
IMC , media (DT)	27,1 (6,22)	27,08 (5,7)	1,00	0,96 - 1,04	0,975
Menopausia , n (%)					
No	111 (35,4)	85 (45)	Ref.		
Sí	203 (64,6)	104 (55)	0,67	0,46 - 0,97	0,032

Tabla 12. Resultados de la relación de las variables demográficas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IMC: Índice de masa corporal (kg/m²). IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

En la **tabla 13**, se muestra el análisis de las *variables clínico-radiológicas*, donde se observó que los tumores mayores o igual a 2 cm y aquellos palpables, presentaban 2,02 y 2,32 veces más probabilidad, respectivamente, de presentar afectación del GC de forma significativa ($p < 0,001$). Las lesiones múltiples (multicéntricas o multifocales) presentaron una tendencia a la relación con la afectación del GC en su análisis intraoperatorio, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,066$).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
BIRADS, media (DT)	4,16 (0,44)	4,23 (0,58)	1,32	0,92 - 1,89	0,132
Nº lesiones, n (%)					
Único	287 (86,4)	160 (80,4)	Ref.		
Multifocal + multicéntrico	45 (13,6)	39 (19,6)	1,56	0,97 - 2,49	0,066
Tamaño, n (%)					
< 2	230 (69,3)	105 (52,8)	Ref.		
≥ 2	102 (30,7)	94 (47,2)	2,02	1,40 - 2,90	< 0,001
Palpable, n (%)					
No	156 (49,1)	56 (29,3)	Ref.		
Sí	162 (50,9)	135 (70,7)	2,32	1,59 - 3,40	< 0,001

Tabla 13. Resultados de la relación de las variables clínico-radiológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. GC: ganglio centinela.

La **tabla 14** muestra el análisis de las variables histopatológicas. Los 47 casos con diagnóstico de CDIS no se han considerado como resultado definitivo, debido a la ausencia de afectación ganglionar y su no inclusión en los criterios ACOSOGZ0011¹⁷⁰, ni la posibilidad de usar OSNA por falta de determinación de la expresión de CK19 en la BAG. Por tanto, sólo se analiza como formas histopatológicas, los casos de carcinoma invasor.

En el resto de las variables, se hallaron diferencias significativas en la ILV, el grado de diferenciación y en el porcentaje de CIS. Aquellos tumores con ILV presentaron 6,34 veces más probabilidad de afectación ganglionar en su análisis intraoperatorio que los que no presentaban ILV ($p < 0,001$). En cuanto a la diferenciación histológica del tumor, se observó una relación directa entre la desdiferenciación y la posibilidad de afectación del GC en su análisis intraoperatorio. Así, los tumores moderadamente diferenciados presentaron 2,12 veces más probabilidad con respecto a los bien diferenciados ($p = 0,001$), siendo de 9,77 veces cuando el tumor fue mal diferenciado ($p < 0,001$). Por otro lado, cuanto mayor fue el porcentaje del CIS por biopsia tumoral, menor fue la probabilidad de afectación del GC ($p < 0,001$).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Nº GC, media (DT)	1,45 (0,7)	1,54 (0,69)	1,20	0,94 - 1,54	0,151
Tipo histológico, n (%)					
CDIS	47	0			
CDI	259 (90,2)	180 (90,5)	Ref.		
CLI	28 (9,8)	19 (9,5)	0,98	0,53 - 1,80	0,939
ILV, n (%)					
No	279 (89,1)	110 (56,4)	Ref.		
Sí	34 (10,9)	85 (43,6)	6,34	4,02 - 9,99	< 0,001
Diferenciación, n (%)					
Bien	167 (49,9)	46 (23,1)	Ref.		
Moderado	142 (42,4)	83 (41,7)	2,12	1,39 - 3,24	0,001
Mal	26 (7,8)	70 (35,2)	9,77	5,61 - 17,04	< 0,001
% CIS, media (DT)	27,84 (35,13)	14,51 (23,36)	0,99	0,98 - 0,99	< 0,001

Tabla 14. Resultado de la relación de las variables histopatológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; GC: ganglio centinela; ILV; invasión linfovenular; %CIS: porcentaje de carcinoma ductal in situ.

En la **tabla 15**, se muestran los resultados obtenidos en el análisis bivariante de las *variables inmunohistoquímicas y de la clasificación molecular subrogada*. Como se observa, ninguna de estas variables mostró diferencias significativas con la probabilidad de un resultado positivo en el análisis intraoperatorio del GC. Cabe mencionarse la tendencia (sin alcanzar la significación estadística) de los tumores triples negativos a relacionarse con un resultado positivo del GC ($p=0,078$).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Recetores de estrógenos, media (DT)	67,72 (30,88)	64,73 (33,17)	1,00	0,99 - 1,00	0,309
Negativo n (%)	36 (12,5)	30 (15,1)	Ref.		
Positivo n (%)	252 (87,5)	169 (84,9)	0,81	0,48 - 1,36	0,415
Receptores de progesterona, media (DT)	47,61 (36,41)	46,93 (37,17)	1,00	1,00 - 1,00	0,84
Negativo n (%)	82 (28,7)	59 (29,6)	Ref.		
Positivo n (%)	204 (71,3)	140 (70,4)	0,95	0,64 - 1,42	0,816
KI67, media (DT)	15,5 (16,19)	17,83 (15,42)	1,01	1,00 - 1,02	0,114
Negativo n (%)	216 (75,3)	137 (69,2)	Ref.		
Positivo n (%)	71 (24,7)	61 (30,8)	1,36	0,91 - 2,03	0,141
HER2NEU, n (%)					
Negativo	260 (91,2)	174 (87,4)	Ref.		
Positivo	25 (8,8)	25 (12,6)	1,49	0,83 - 2,69	0,18

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Clasificación subrogada, n (%)					
Luminal	244 (85,6)	155 (77,9)	Ref.		
HER2neu	25 (8,8)	25 (12,6)	1,57	0,87 - 2,84	0,132
Triple negativo	16 (5,6)	19 (9,5)	1,87	0,93 - 3,75	0,078

Tabla 15. Resultado de la relación de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la afectación del GC intraoperatorio en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. GC: ganglio centinela.

Análisis multivariante

En la serie general, el análisis multivariante mediante regresión logística considerando las variables obtenidas como significativas del bivariante (**tabla 16**), mostró una relación significativa e independiente entre la afectación en el análisis intraoperatorio del GC y la ILV, el grado de diferenciación y el porcentaje de CIS.

Los tumores con ILV presentaron 27 veces más probabilidad de afectación del GC que los que no presentaron ILV ($p < 0,001$). Conforme disminuyó el grado de diferenciación, mayor fue la probabilidad de afectación de GC, siendo de 3,86 veces y 24 veces en los tumores moderadamente y mal diferenciados, respectivamente, respecto a

los bien diferenciados ($p=0,049$; $p<0,001$). De forma inversa, cuanto mayor fue el porcentaje de CIS evidenciado en la biopsia preoperatoria, la probabilidad de afectación del GC fue menor ($p=0,005$). El tamaño tumoral y la palpabilidad perdieron su significación con el efecto sumatorio de otros factores de riesgo.

	B (ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
Palpable, n (%)				
No	Ref.			
Sí	0,19 (0,24)	0,669	1,21 (0,76 - 1,93)	0,413
ILV, n (%)				
No	Ref.			
Sí	1,36 (0,26)	27,025	3,90 (2,34 - 6,52)	< 0,001
Diferenciación, n (%)				
Bien	Ref.			
Moderado	0,48 (0,24)	3,86	1,61 (1,00 - 2,59)	0,049
Mal	1,63 (0,33)	24,098	5,08 (2,65 - 9,72)	< 0,001
% CIS, media (DT)	-0,01 (0,00)	7,923	0,99 (0,98 - 1,00)	0,005
Tamaño, n (%)				
< 2	Ref.			
≥ 2	0,13 (0,23)	0,308	1,14 (0,72 - 1,80)	0,579

Tabla 16. Resultados del conjunto de variables significativas del análisis bivalente en relación con la afectación o no del GC intraoperatorio en la serie general. OR: odds ratio; B(ET) coeficiente de regresión (error típico); ILV: invasión linfovenular; %CIS: porcentaje de carcinoma ductal in situ por biopsia.

Con la técnica H&E

Análisis bivalente

Entre las *variables demográficas* representadas en la **tabla 17**, ni la edad, ni el IMC ni la menopausia se relacionaron de forma significativa con la afectación del ganglio centinela intraoperatorio.

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Edad, media (DT)	56,2 (11,57)	54,03 (11,62)	0,98	0,96 - 1,01	0,212
IMC, media (DT)	26,11 (3,63)	28,01 (4,96)	1,12	0,98 - 1,28	0,094
Menopausia, n (%)					
No	48 (35,3)	25 (41,7)	Ref.		
Sí	88 (64,7)	35 (58,3)	0,76	0,41 - 1,42	0,396

Tabla 17. Resultados de la relación de las variables demográficas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie de H&E. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IMC: Índice de masa corporal (kg/m²). IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; GC: ganglio centinela.

Con respecto a las *variables clínico-radiológicas (tabla 18)*, el tamaño tumoral y la palpabilidad se relacionaron de forma significativa con la afectación del GC de forma que, el tamaño tumoral mayor o igual a 2 cm presentó casi el doble de probabilidad de afectación del mismo que cuando fue menor a 2 cm ($p=0,026$). Además, si el tumor era palpable, la probabilidad de afectación de éste era 4,33 veces mayor que cuando no lo era ($p < 0,001$). En cuanto a la clasificación BIRADS y en el número de lesiones no se hallaron relaciones significativas.

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
BIRADS, media (DT)	4,08 (0,42)	4,19 (0,43)	1,86	0,87 - 4,00	0,111
Nº lesiones, n (%)					
Único	125 (85)	54 (84,4)	Ref.		
Multifocal + multicéntrico	22 (15)	10 (15,6)	1,05	0,47 - 2,37	0,902
Tamaño, n (%)					
< 2	91 (61,9)	29 (45,3)	Ref.		
≥ 2	56 (38,1)	35 (54,7)	1,96	1,08 - 3,55	0,026
Palpable, n (%)					
No	77 (55,8)	14 (22,6)	Ref.		
Sí	61 (44,2)	48 (77,4)	4,33	2,19 - 8,57	< 0,001

Tabla 18. Resultados de la relación de las variables clínico-radiológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie H&E. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; GC: ganglio centinela.

Al estudiar las *características histológicas* (tabla 19), aquellas que mostraron una relación con significación estadística fueron: la ILV, el grado de diferenciación y el porcentaje de CIS en el tumor. Éste último se mostró como factor protector débil (OR: 0,98), ($p < 0,001$), de forma que a medida que aumentaba su valor, menor era la probabilidad de afectación del GC. Por otro lado, la probabilidad aumentaba 16,77 veces cuando el tumor presentaba ILV ($p < 0,001$) y, 4,30 y hasta 44 veces, respectivamente, cuando el tumor fue moderadamente o mal diferenciado en comparación con el tumor bien diferenciado ($p = 0,002$; $p < 0,001$). Ni el número de GC, ni el diagnóstico histológico en la biopsia, se relacionaron con la presencia de enfermedad metastásica ganglionar del GC de forma significativa.

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Nº GC, media (DT)	1,4 (0,69)	1,47 (0,59)	1,16	0,75 - 1,79	0,502
Tipo histológico, n (%)					
CDI	102 (97,1)	63 (98,4)	Ref.		
CLI	3 (2,9)	1 (1,6)	0,54	0,06 - 5,30	0,597
ILV, n (%)					
No	126 (94)	31 (48,4)	Ref.		
Sí	8 (6)	33 (51,6)	16,77	7,05 - 39,88	< 0,001
Diferenciación, n (%)					
Bien	77 (51,7)	7 (10,9)	Ref.		
Moderado	64 (43)	25 (39,1)	4,30	1,75 - 10,58	0,002
Mal	8 (5,4)	32 (50)	44,00	14,72 - 131,52	< 0,001
% CIS, media (DT)	43,67 (41,53)	18,36 (30,57)	0,98	0,97 - 0,99	< 0,001

Tabla 19. Resultado de la relación de las variables histopatológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie H&E. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; GC: ganglio centinela; ILV; invasión linfovenular; %CIS: porcentaje de carcinoma ductal in situ.

En el análisis de las *variables inmunohistoquímicas y la clasificación molecular subrogada* (tabla 20), solo cabe destacar una tendencia, sin alcanzar la significación estadística, entre la positividad intraoperatoria del GC y la media del índice de proliferación determinado con ki67 ($p = 0,077$).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
RE, media (DT)	54,31 (32,87)	55,77 (31,76)	1,00	0,99 - 1,01	0,776
Negativo n (%)	22 (20,4)	11 (17,2)	Ref.		
Positivo n (%)	86 (79,6)	53 (82,8)	1,23	0,55 - 2,75	0,609
RP, media (DT)	36,99 (33,47)	38,8 (34,5)	1,00	0,99 - 1,01	0,735
Negativo n (%)	37 (34,9)	23 (35,9)	Ref.		
Positivo n (%)	69 (65,1)	41 (64,1)	0,96	0,50 - 1,83	0,892
KI67, media (DT)	14,2 (15,33)	18,19 (10,98)	1,02	1,00 - 1,04	0,077
Negativo n (%)	81 (75,7)	46 (73)	Ref.		
Positivo n (%)	26 (24,3)	17 (27)	1,15	0,57 - 2,34	0,697
HER2NEU, n (%)					
Negativo	93 (88,6)	53 (82,8)	Ref.		
Positivo	12 (11,4)	11 (17,2)	1,61	0,66 - 3,90	0,292

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Clasificación subrogada, n (%)					
Luminal	87 (82,9)	47 (73,4)	Ref.		
HER2neu	12 (11,4)	11 (17,2)	1,70	0,70 - 4,14	0,245
Triple negativo	6 (5,7)	6 (9,4)	1,85	0,57 - 6,06	0,309

Tabla 20. Resultado de la relación de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la afectación del GC intraoperatorio en la serie H&E. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. GC: ganglio centinela.

Análisis multivariante

Las variables que se comportaron como factores de riesgo independiente con relación a la afectación del GC intraoperatorio, de forma estadísticamente significativa, fueron la ILV y el grado de diferenciación. En este sentido, la probabilidad de afectación ganglionar fue 14,96 veces mayor cuando la biopsia preoperatoria del tumor presentaba ILV ($p < 0,001$) y, en aquellos tumores que presentaron una diferenciación moderada o mala, la probabilidad de determinar la positividad del GC con su análisis intraoperatorio fue de 4,29 y de 20,22, respectivamente ($p = 0,038$; $p < 0,001$) con respecto al bien diferenciado. Por otro lado, la relación protectora que se halló con el porcentaje del CIS

en el análisis bivalente perdió su significación estadística con la concurrencia de otros factores de riesgo.

	B (ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
Palpable, n (%)				
No	Ref.			
Sí	0,78 (0,50)	2,46	2,19 (0,82 - 5,82)	0,117
ILV, n (%)				
No	Ref.			
Sí	2,11 (0,55)	14,965	8,22 (2,83 - 23,89)	< 0,001
Diferenciación, n (%)				
Bien	Ref.			
Moderado	1,09 (0,53)	4,296	2,98 (1,06 - 8,37)	0,038
Mal	3,03 (0,67)	20,222	20,73 (5,53 - 77,69)	< 0,001
CIS, media (DT)	-0,01 (0,01)	1,836	0,99 (0,98 - 1,00)	0,175
Tamaño, n (%)				
< 2	Ref.			
≥ 2	-0,77 (0,48)	2,591	0,46 (0,18 - 1,18)	0,107

Tabla 21. Resultados del conjunto de variables significativas del análisis bivalente en relación con la afectación o no del GC intraoperatorio en la serie H&E. OR: odds ratio; B(ET) coeficiente de regresión (error típico; ILV: invasión linfovenular; %CIS: porcentaje de carcinoma ductal in situ por biopsia.

Con la técnica OSNA

Análisis bivalente

Al estudiar los resultados de las variables demográficas (**tabla 22**), la única que casi mostró una tendencia a relacionarse con la afectación intraoperatoria del GC fue la menopausia, ya que las pacientes postmenopáusicas presentaban menor riesgo de afectación ganglionar que las mujeres no menopáusicas con un nivel de $p=0,05$.

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Edad, media (DT)	57,42 (12,25)	55,56 (12,59)	0,99	0,97 - 1,01	0,186
IMC, media (DT)	27,53 (7,02)	26,94 (5,82)	0,99	0,95 - 1,03	0,475
Menopausia, n (%)					
No	63 (35,4)	60 (46,5)	Ref.		
Sí	115 (64,6)	69 (53,5)	0,63	0,40 - 1,00	0,05

Tabla 22. Resultados de la relación de las variables demográficas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IMC: Índice de masa corporal (kg/m²). IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; GC: ganglio centinela.

Entre las *variables clínico-radiológicas* (tabla 23), las que se relacionaron de manera significativa con la afectación del GC fueron el número de lesiones, el tamaño tumoral y la palpabilidad del tumor: aquellas pacientes con más de un foco tumoral, con tumores mayores o iguales a 2 cm o con tumores palpables presentaron 1,93, 2,35 y 1,62 veces más probabilidad de afectación de éste, respectivamente, que aquellos con tumor único, menor de 2 cm o no palpable ($p=0,0032$; $p<0,001$; $p=0,045$).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
BIRADS, media (DT)	4,22 (0,45)	4,24 (0,63)	1,11	0,73 - 1,68	0,639
Nº lesiones, n (%)					
Único	162 (87,6)	106 (78,5)	Ref.		
Multifocal + multicéntrico	23 (12,4)	29 (21,5)	1,93	1,06 - 3,51	0,032
Tamaño, n (%)					
< 2	139 (75,1)	76 (56,3)	Ref.		
≥ 2	46 (24,9)	59 (43,7)	2,35	1,46 - 3,78	< 0,001
Palpable, n (%)					
No	79 (43,9)	42 (32,6)	Ref.		
Sí	101 (56,1)	87 (67,4)	1,62	1,01 - 2,60	0,045

Tabla 23. Resultados de la relación de las variables clínico-radiológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; GC: ganglio centinela.

La **tabla 24** muestra los resultados del análisis de las *variables histopatológicas*, en los que se observó como las variables relacionadas con la presencia de enfermedad ganglionar fueron: la presencia de ILV y el grado de diferenciación. Los tumores con ILV presentaron 3,87 veces más probabilidad de afectación del GC ($p<0,001$) con respecto a los que no la presentaban. Los tumores moderadamente diferenciados presentaron 1,72 veces más probabilidad de afectación del GC ($p=0.037$), probabilidad que aumentaba a 4,87 veces cuando el tumor fue mal diferenciado, con respecto al bien diferenciado ($p<0,001$).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Nº GC, media (DT)	1,48 (0,71)	1,57 (0,74)	1,18	0,87 - 1,61	0,289
Tipo histológico, n (%)					
CDI	157 (86,3)	117 (86,7)	Ref.		
CLI	25 (13,7)	18 (13,3)	0,97	0,50 - 1,85	0,917
ILV, n (%)					
No	153 (85,5)	79 (60,3)	Ref.		
Sí	26 (14,5)	52 (39,7)	3,87	2,25 - 6,67	< 0,001
Diferenciación, n (%)					
Bien	90 (48,4)	39 (28,9)	Ref.		
Moderado	78 (41,9)	58 (43)	1,72	1,03 - 2,85	0,037
Mal	18 (9,7)	38 (28,1)	4,87	2,48 - 9,57	< 0,001
% CIS, media (DT)	15,16 (22,03)	12,68(18,88)	0,99	0,98 - 1,01	0,293

Tabla 24. Resultado de la relación de las variables histopatológicas con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; GC: ganglio centinela; ILV; invasión linfovenular; %CIS: porcentaje de carcinoma ductal in situ.

Los resultados obtenidos del análisis de las *variables inmunohistoquímicas y la clasificación molecular subrogada (Tabla 25)* no mostraron relación con la presencia de enfermedad metastásica del ganglio centinela de manera significativa. Cabe mencionar que se aprecia una clara tendencia, sin alcanzar la significación estadística en la relación de la positividad del análisis intraoperatorio con OSNA y la expresión de RE ($p=0,059$ y $p=0,075$ para la comparación cuantitativa y cualitativa, respectivamente).

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
RE , media (DT)	75,77 (26,64)	68,99 (33,08)	0,99	0,98 - 1,02	0,059
Negativo n (%)	14 (7,8)	19 (14,1)	Ref.		
Positivo n (%)	166 (92,2)	116 (85,9)	0,52	0,25 - 1,07	0,075
RP , media (DT)	53,87 (36,71)	50,79 (37,89)	1,00	0,99 - 1,00	0,466
Negativo n (%)	45 (25)	36 (26,7)	Ref.		
Positivo n (%)	135 (75)	99 (73,3)	0,92	0,55 - 1,53	0,738
KI67 , media (DT)	16,26 (16,67)	17,66 (17,14)	1,01	0,99 - 1,02	0,467
Negativo n (%)	135 (75)	91 (67,4)	Ref.		
Positivo n (%)	45 (25)	44 (32,6)	1,45	0,89 - 2,38	0,139
HER2neu , n (%)					
Negativo	167 (92,8)	121 (89,6)	Ref.		
Positivo	13 (7,2)	14 (10,4)	1,49	0,67 - 3,28	0,326

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Clasificación subrogada , n (%)					
Luminal	157 (87,2)	108 (80)	Ref.		
HER2neu	13 (7,2)	14 (10,4)	1,57	0,71 - 3,46	0,268
Triple negativo	10 (5,6)	13 (9,6)	1,89	0,80 - 4,47	0,147

Tabla 25. Resultado de la relación de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la afectación del GC intraoperatorio en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. GC: ganglio centinela.

Análisis multivariante

En el análisis multivariante para la técnica con OSNA, las variables que permanecieron con una relación estadísticamente significativa e independiente con el resultado positivo en el análisis intraoperatorio del GC fueron: la ILV y el grado de diferenciación histológica.

En los tumores en los que se halló ILV, la probabilidad de afectación del GC intraoperatorio con la técnica OSNA fue de 11,85 veces mayor que en los que no se halló ILV ($p=0,001$).

Con respecto al grado de diferenciación, y frente a lo hallado con la técnica de H&E, sólo los tumores mal diferenciados mostraron una relación significativa ($p=0.006$), con una probabilidad de 7,68 veces más respecto a los bien diferenciados de afectación ganglionar en el GC con la técnica OSNA, sin encontrarse diferencias entre los bien diferenciados y los moderadamente diferenciados para dicha afectación ($p=0.26$).

Debe mencionarse que, aunque se perdiese la diferencia significativa en el análisis multivariante, tanto el número de lesiones como el tamaño mayor o menor de 2 cm de estas, presentaban una tendencia a la significación en el mismo ($p=0,058$ y $p= 0,062$, respectivamente)

	B (ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
Palpable, n (%)				
No	Ref.			
Sí	-0,02 (0,28)	0,005	0,98 (0,57 - 1,69)	0,942
ILV, n (%)				
No	Ref.			
Sí	1,04 (0,31)	11,185	2,81 (1,54 - 5,16)	0,001
Diferenciación, n (%)				
Bien	Ref.			
Moderado	0,32 (0,29)	1,269	1,38 (0,79 - 2,42)	0,26
Mal	1,09 (0,39)	7,683	2,98 (1,38 - 6,47)	0,006
Nº lesiones, n (%)				
Único	Ref.			
Multifocal + multicéntrico	0,54 (0,29)	3,595	1,72 (0,98 - 3,01)	0,058
Tamaño, n (%)				
< 2	Ref.			
≥ 2	0,66 (0,35)	3,483	1,94 (0,97 - 3,87)	0,062

Tabla 26. Resultados del conjunto de variables significativas del análisis bivariante en relación con la afectación o no del GC intraoperatorio en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas. OR: odds ratio; B(ET) coeficiente de regresión (error típico); ILV: invasión linfovenular; %CIS: porcentaje de carcinoma ductal in situ por biopsia.

Tabla resumen de los resultados para la positividad del ganglio centinela

Para finalizar se expone una tabla resumen destacando aquellas variables relacionadas, de forma significativa o que muestran tendencia, con el resultado *positivo* del análisis intraoperatorio del GC tanto en el análisis bivariante como multivariante.

	GENERAL		H&E		OSNA	
	Biv	Multiv	Biv	Multiv	Biv	Multiv
Demográficas	Menopausia				Menopausia*	
Clínico-Radiológicas	Tamaño Palpable Nº lesiones*		Tamaño Palpable		Nº lesiones Tamaño Palpable	Nº lesiones* Tamaño*
N.º GC y variables histopatológicas	ILV Grado %CIS	ILV Grado	ILV Grado %CIS	ILV Grado	ILV Grado	ILV Grado**
IHQ Perfil subrogado	TN*		Ki67*		RE*	

Tabla 27. Resumen de los resultados de la afectación intraoperatoria del GC. *: tendencia a la significación: $0,05 < p < 0,1$; **: sólo entre mal diferenciados y bien diferenciados. Biv: análisis bivariante; Multiv: análisis multivariante.

En relación con la necesidad de la linfadenectomía basada en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela.

Predicción de la indicación de linfadenectomía basada en el resultado del análisis intraoperatorio del GC en la serie general:

Análisis bivariante

La **Tabla 28** muestra los resultados de las variables demográficas, en la que se evidencia que ninguna de ellas presentó una relación significativa con el resultado intraoperatorio que implica *la realización de linfadenectomía* en la serie general.

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
Edad , media (DT)	56,25 (12)	55,94(12,73)	1	0,98 - 1,02	0,834
IMC , media (DT)	27,38 (5,95)	26,82 (5,35)	0,98	0,93 - 1,04	0,553
Menopausia , n (%)					
No	163 (37,8)	33 (45,8)	Ref.		
Sí	268 (62,2)	39 (54,2)	0,72	0,44 – 1,19	0,198

Tabla 28. Resultado del análisis bivalente de las variables demográficas con relación a la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LF (BIO GC): indicación de linfadenectomía (biopsia selectiva de ganglio centinela intraoperatoria); Ref.: valor de referencia.

En relación con las variables clínico-radiológicas (**Tabla 29**), el tamaño ecográfico de la lesión y la palpabilidad mostraron una relación estadísticamente significativa con la indicación de linfadenectomía dependiente del análisis intraoperatorio del GC, de forma que los pacientes con un tumor palpable y con un tamaño tumoral ≥ 2 cm presentaban 3,26 y 1,95 veces más probabilidad de tener indicación de ésta que en los no palpables y los de tamaño inferior a 2 cm ($p < 0,001$; $p = 0,007$). La técnica utilizada para analizar el GC, (H&E u OSNA) mostró una tendencia a la significación ($p = 0,063$).

En cuanto a la clasificación BIRADS y al número de lesiones, en ninguna de las dos variables se observó relación con la indicación de linfadenectomía por el resultado intraoperatorio del análisis del GC, aunque la presencia de lesiones múltiples presentó una tendencia a esta relación sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,068$).

	LFD (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI BSGC IO	OR	IC 95% OR	p-valor
BIRADS, media (DT)	4,28 (0,58)	4,39 (0,71)	1,34	0,83 - 2,17	0,235
Nº lesiones, n (%)					
Único	386 (85,4)	61 (77,2)	Ref.		
Multifocal + multicéntrico	66 (14,6)	18 (22,8)	1,73	0,96 - 3,10	0,068
Tamaño, n (%)					
< 2	239 (52,9)	29 (36,7)	Ref.		
≥ 2	213 (47,1)	50 (63,3)	1,95	1,20 - 3,15	0,007
Palpable, n (%)					
No	197 (45,3)	15 (20,3)	Ref.		
Sí	238 (54,7)	59 (79,7)	3,26	1,79 – 5,92	< 0,001
Técnica, n (%)					
OSNA	266 (58,5)	55 (69,6)	Ref.		
H&E	189 (41,5)	24 (30,4)	0,61	0,37 - 1,03	0,063

Tabla 29. Resultados del análisis bivariante de las variables radiológicas en relación con la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LF (BIO GC): indicación de linfadenectomía (biopsia selectiva de ganglio centinela intraoperatoria); Ref.: valor de referencia.

La **tabla 30** muestra el análisis de las variables histopatológicas. Los 47 casos con CDIS no se han considerado como resultado definitivo, debido a la ausencia de afectación ganglionar y su inclusión en los criterios ACOSOGZ0011¹⁷⁰, ni la posibilidad de usar OSNA por falta de determinación de la expresión de CK19 en la BAG. Por tanto, sólo se analiza como formas histopatológicas, los casos de carcinoma invasor.

El análisis bivariante demostró que el diagnóstico histopatológico obtenido por biopsia no presentó una relación significativa con relación a la indicación de linfadenectomía, al contrario del resto de las variables estudiadas. La ILV mostró una

relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$), de forma que los pacientes con ILV presentaban 9,5 veces más probabilidades de indicación de linfadenectomía tras resultado intraoperatorio del GC que los que no se halló ILV. El grado de diferenciación histológica también mostró una relación significativa ($p < 0,001$), por lo que los pacientes con un tumor moderadamente diferenciado tenían 10,36 veces más probabilidades de indicación de linfadenectomía, aumentando esta probabilidad a 67,14 veces cuando el tumor se consideró mal diferenciado, con respecto al bien diferenciado. Por otra parte, el porcentaje de componente intraductal (CIS) también se relacionó estadísticamente con ésta ($p=0,001$), observándose que, a medida que aumentaba su valor, disminuía la probabilidad de indicación de linfadenectomía basado en la BSGC, sin embargo, debido a que la odds ratio es cercano a uno, estas diferencias pueden no ser relevantes.

El aumento de el número de ganglios centinelas detectados aumentó la probabilidad de indicación de LA tras el resultado IO del GC.

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
Nº GC, media (DT)	1,44 (0,67)	1,73 (0,8)	1,7	1,25 – 2,30	0,001
Tipo histológico, n (%)					
CDIS	47 (10,3)	0 (0)			
CDI	369 (81,1)	70 (88,6)	Ref.		
CLI	39 (8,6)	9 (11,4)	1,22	0,56 - 2,62	0,617
ILV, n (%)					
No	385 (84,6)	29 (36,7)	Ref.		
Sí	70 (15,4)	50 (63,3)	9,48	5,62 - 16,01	< 0,001
Diferenciación, n (%)					
Bien	210 (46,2)	3 (3,8)	Ref.		
Moderado	196 (43,1)	29 (36,7)	10,36	3,11 - 34,54	< 0,001
Mal	49 (10,8)	47 (59,5)	67,14	20,07 - 224,68	< 0,001
CIS, media (DT)	29,96 (33,26)	15,73 (24,92)	0,97	0,95 - 0,99	0,001

Tabla 30. Resultados del análisis bivalente de las variables histopatológicas en relación con la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LF (BIO GC): indicación de linfadenectomía (biopsia selectiva de ganglio centinela intraoperatoria); ILV: invasión linfovascular; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CIS: carcinoma in situ en la BAG. Ref.: valor de referencia.

En la **Tabla 31** se observa el análisis realizado de las variables inmunohistoquímicas y de la clasificación molecular subrogada, sin objetivar ninguna relación significativa, ni tendencia a ella, entre estas variables y la probabilidad de indicación de linfadenectomía tras el análisis intraoperatorio del GC.

	LF (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
RE, media (DT)	65,7 (31,75)	70,63 (32,15)	1,01	1,00 - 1,01	0,209
Negativo n (%)	55 (13,5)	11 (13,9)	Ref.		
Positivo n (%)	353 (86,5)	68 (86,1)	0,96	0,48 - 1,94	0,916
RP, media (DT)	47,15 (36,66)	48,29 (37,02)	1,00	0,99 - 1,01	0,799
Negativo n (%)	118 (29,1)	23 (29,1)	Ref.		
Positivo n (%)	288 (70,9)	56 (70,9)	1,00	0,59 - 1,70	0,993
KI67, media (DT)	16 (15,88)	18,77 (15,94)	1,01	1,00 - 1,02	0,158
Negativo n (%)	298 (73,4)	55 (69,6)	Ref.		
Positivo n (%)	108 (26,6)	24 (30,4)	1,20	0,71 - 2,04	0,49
HER2NEU, n (%)					
Negativo	367 (90,6)	67 (84,8)	Ref.		
Positivo	38 (9,4)	12 (15,2)	1,73	0,86 - 3,48	0,125

	LF (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Clasificación subrogada, n (%)					
Luminal	338 (83,5)	61 (77,2)	Ref.		
HER2neu	38 (9,4)	12 (15,2)	1,75	0,87 - 3,54	0,119
Triple negativo	29 (7,2)	6 (7,6)	1,146	0,46 - 2,88	0,771

Tabla 31. Resultados del análisis bivariante de las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada, en relación con la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LF (BIO GC): indicación de linfadenectomía (biopsia selectiva de ganglio centinela intraoperatoria); C. Subrogada: clasificación subrogada; RE: receptor de estrógenos; RP: receptor de progesterona.

Análisis multivariante

En la serie general, independientemente del método de análisis del ganglio centinela, el análisis multivariante mediante regresión logística con las variables significativas del bivariante (**tabla 32**) mostró una relación significativa e independiente entre el resultado intraoperatorio del análisis del GC que implica linfadenectomía y el *número de ganglios centinela*, la *ILV* y la *diferenciación histopatológica*.

Con relación al *número de ganglios centinela*, a medida que aumentaba el número de ganglios centinelas obtenidos, aumentaba la probabilidad de que un resultado intraoperatorio indicase la linfadenectomía ($p=0,024$).

En cuanto a la *ILV*, los pacientes con *ILV* presentaban 4,42 veces más probabilidades de indicación de linfadenectomía tras resultado intraoperatorio del GC que los que no se halló *ILV*.

Con respecto a la *diferenciación histopatológica*, los pacientes con tumor moderadamente diferenciado mostraban 7,75 veces más probabilidad de indicación de linfadenectomía, siendo esta probabilidad de 35,5 veces cuando el tumor fue mal diferenciado, en comparación con el bien diferenciado ($p=0,001$; $p<0,001$).

Es de destacar, que el tamaño tumoral y el porcentaje de CIS perdieron su relación significativa en presencia de los demás factores, sin embargo, la palpabilidad mostró una tendencia con la indicación de ésta, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,062$).

	B (ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
Nº GC	0,42 (0,19)	5,069	1,53 (1,06 - 2,20)	0,024
ILV				
No	Ref.			
Sí	1,49 (0,30)	24,366	4,42 (2,45 - 7,98)	< 0,001
Diferenciación				
Bien	Ref.			
Moderado	2,05 (0,63)	10,513	7,75 (2,25 - 26,72)	0,001
Mal	3,57 (0,65)	30,083	35,50 (9,91 - 127,11)	< 0,001
CIS	0,00 (0,01)	0,05	1,00 (0,99 - 1,01)	0,823
Tamaño				
< 2	Ref.			
≥ 2	-0,13 (0,30)	0,195	0,88 (0,48 - 1,58)	0,659
Palpable				
No	Ref.			
Sí	0,7 (0,37)	3,49	2,01 (0,97 - 4,18)	0,062

Tabla 32. Resultado de las variables en la indicación de la linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie general. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. B: coeficiente de regresión; ET: error típico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Nº GC: número de ganglios centinela; ILV: invasión linfovascular; CIS: carcinoma ductal in situ en la BAG; Ref.: valor de referencia.

Predicción de la indicación de la linfadenectomía basada en el resultado del análisis intraoperatorio del GC según criterios ACOSOGZ0011(H&E):

Análisis bivariante

En la **Tabla 33** se muestran los resultados de las *variables demográficas*, y al igual que en la serie general, los resultados obtenidos evidenciaron que ninguna de las variables mostró una relación estadísticamente significativa con la predicción intraoperatoria de indicación de linfadenectomía tras resultado del GC.

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
Edad, media (DT)	55,83 (11,43)	53,33 (12,9)	0,98	0,95 - 1,02	0,322
IMC, media (DT)	26,52 (4,05)	25,87 (2,94)	0,96	0,77 - 1,18	0,677
Menopausia, n (%)					
No	62 (35,4)	11 (52,4)	Ref.		
Sí	113 (64,6)	10 (47,6)	0,5	0,20 – 1,24	0,134

Tabla 33. Resultado del análisis bivariante entre las variables demográficas y la indicación de linfadenectomía en la serie H&E. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LFN (BSGC IO): indicación linfadenectomía (biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria); IMC: índice de masa corporal (kg/m²).

En relación con las *variables clínico-radiológicas* (**Tabla 34**), el *tamaño tumoral* y la palpabilidad mostraron una relación estadísticamente significativa, de forma que, los pacientes con un tamaño tumoral ≥ 2 cm tenían 2,43 veces más probabilidad de indicar una LA que los de tamaño inferior a 2 cm ($p=0,047$). Además, si el tumor era palpable la probabilidad de ésta aumentaba 22,76 veces tras el análisis intraoperatorio del GC ($p=0,002$).

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
BIRADS, media (DT)	4,13 (0,47)	4,25 (0,55)	1,70	0,63 - 4,57	0,294
Nº lesiones, n (%)					
Único	157 (84)	22 (91,7)	Ref.		
Multifocal + multicéntrico	30 (16)	2 (8,3)	0,48	0,11 - 2,13	0,331
Tamaño, n (%)					
< 2	111 (59,4)	9 (37,5)	Ref.		
≥ 2	76 (40,6)	15 (62,5)	2,43	1,01 - 5,85	0,047
Palpable, n (%)					
No	90 (50,8)	1 (4,3)	Ref.		
Sí	87 (49,2)	22 (95,7)	22,76	3,00 – 72,52	0,002

Tabla 34. Resultado del análisis bivalente entre las variables radiológicas y la indicación de linfadenectomía en la serie H&E. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LFN (BSGC IO): indicación linfadenectomía (biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria); Nº lesiones: número de lesiones; Ref.: valor de referencia.

Con respecto a las *variables histopatológicas* (Tabla 35), en la serie específica por H&E, al clasificar a los pacientes según si cumplían o no criterios ACOSOGZ0011, todos aquellos con diagnóstico definitivo de CLI (n:4) cumplieron con éstos y se incluyeron en el grupo de *NO indicación de linfadenectomía*, por lo que el diagnóstico histopatológico por biopsia no pudo ser estudiado debido a la falta de pacientes con diagnóstico de CLI en el grupo de *SÍ indicación de linfadenectomía* tras análisis intraoperatorio de la BSGC.

El resto de las variables (*ILV, el grado de diferenciación, nº de GCs y el % CIS*) mostraron una relación significativa con la indicación de LA. Aquellos pacientes con tumores mal diferenciados o con ILV presentaron 67,91 y 15,93 veces más probabilidad de indicación de ésta tras el análisis intraoperatorio de GC respecto a los bien diferenciados o sin ILV ($p < 0,001$).

Por otro lado, el porcentaje de *CIS* en la biopsia tumoral presentaba una relación de forma significativa con la predicción intraoperatoria de indicación de LA ($p=0,044$) y,

aunque de forma muy débil (OR:0,98), a medida que aumentaba su valor, menor era la probabilidad de ésta tras el análisis del GC.

El aumento del número de GCs detectados aumentó la probabilidad de indicación de LA casi el doble (OR:1.85) de forma significativa.

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
Nº GC, media (DT)	1,39 (0,65)	1,71 (0,69)	1,85	1,07 – 3,22	0,029
Tipo histológico, n (%)	NR				
CDI	141 (74,6)	24 (100)			
CLI	4 (2,1)	0 (0)			
ILV, n (%)					
No	164 (86,8)	7 (29,2)	Ref.		
Sí	25 (13,2)	17 (70,8)	15,93	6,01 - 42,26	< 0,001
Diferenciación, n (%)					
Bien	83 (43,9)	1 (4,2)	Ref.		
Moderado	84 (44,4)	5 (20,8)	4,94	0,57 - 43,20	0,149
Mal	22 (11,6)	18 (75)	67,91	8,59 - 536,98	< 0,001
CIS, media (DT)	41,44 (39,7)	23,75 (33,88)	0,98	0,96 – 0,99	0,044

Tabla 35. Resultado del análisis bivalente entre las variables histopatológicas y la indicación de linfadenectomía en la serie H&E. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LFN (BSGC IO): indicación linfadenectomía (biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria; NR: no realizable (alguna frecuencia es 0); Ref.: valor de referencia.

En la **Tabla 36**, donde se recoge el análisis de las *variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada*, se observa que ninguna de las variables mostró relación, con la predicción intraoperatoria de indicación de linfadenectomía tras resultados del GC.

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
RE, media (DT)	53,51 (32,37)	63,12 (31,84)	1,01	1,00 - 1,03	0,181
Negativo n (%)	29 (19,6)	4 (16,7)	Ref.		
Positivo n (%)	119 (80,4)	20 (83,3)	1,22	0,39 - 3,84	0,736
RP, media (DT)	37,43 (33,64)	39,13 (35,24)	1,00	0,99 - 1,01	0,819
Negativo n (%)	51 (34,9)	9 (37,5)	Ref.		
Positivo n (%)	95 (65,1)	15 (62,5)	0,90	0,37 - 2,19	0,807
KI67, media (DT)	15,27 (14,05)	18,21 (13,51)	1,01	0,99 - 1,04	0,342
Negativo n (%)	109 (74,7)	18 (75)	Ref.		
Positivo n (%)	37 (25,3)	6 (25)	0,98	0,36 - 2,66	0,971
HER2NEU, n (%)					
Negativo	125 (86,2)	21 (87,5)	Ref.		
Positivo	20 (13,8)	3 (12,5)	0,89	0,24 - 3,27	0,864

	GC		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Clasificación subrogada, n (%)					
Luminal	115 (79,3)	19 (79,2)	0,908	0,25 - 3,36	0,885
HER2neu	20 (13,8)	3 (12,5)	1,211	0,25 - 5,96	0,814
Triple negativo	10 (6,9)	2 (8,3)	1,698	0,63 - 4,57	0,294

Tabla 36. Resultado del análisis bivalente entre las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la indicación de linfadenectomía en la serie H&E. Los datos se expresan como media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LFN (BSGC IO): indicación linfadenectomía (biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria); C. Subrogada: clasificación subrogada.

Análisis multivariante

Las variables significativas del análisis bivalente fueron seleccionadas para realizar el análisis multivariante mediante regresión logística (**tabla 37**), mostrando una relación significativa e independientes entre el resultado intraoperatorio que implica la linfadenectomía y el *número de GC*, la *ILV* y la *diferenciación histopatológica*.

Con relación a la variable *número de GC*, a medida que aumentaba, aumentaba la probabilidad de indicación de linfadenectomía ($p=0,048$).

Con respecto a la ILV, los pacientes con ILV tenían 7,08 veces más probabilidad de indicación de LA que los que no presentaban ILV ($p=0,002$).

Al analizar el *grado de diferenciación*, se observó que los pacientes que presentaban un tumor mal diferenciado tenían 33,52 veces más probabilidad de indicación de linfadenectomía que los pacientes con tumor bien diferenciado ($p=0,002$). El tamaño tumoral y el porcentaje del CIS perdieron su relación y se hallaron lejos de la significación estadística, al igual que la palpabilidad, sin embargo, ésta mostró una tendencia con la indicación de linfadenectomía sin hallar la significación estadística ($p=0,087$).

	B (ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
Nº Gc	0,75 (0,38)	3,902	2,11 (1,01 - 4,43)	0,048
ILV				
No	Ref.			
Sí	1,96 (0,63)	9,591	7,08 (2,05 - 24,43)	0,002
Diferenciación				
Bien	Ref.			
Moderado	1,54 (1,15)	1,79	4,68 (0,49 - 44,95)	0,181
Mal	3,51 (1,15)	9,345	33,52 (3,53 - 318,62)	0,002
CIS	0,01 (0,01)	0,784	1,01 (0,99 - 1,03)	0,376
Tamaño				
< 2	Ref.			
≥ 2	0,07 (0,58)	0,013	1,07 (0,34 - 3,33)	0,909
Palpable				
No	Ref.			
Sí	0,78 (0,46)	2,93	2,19 (0,98 - 4,54)	0,087

Tabla 37. Resultado de las variables en la indicación de la linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC independientemente de la técnica en la serie H&E. B: coeficiente de regresión; ET: error típico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Nº GC: número de ganglios centinela; Ref: valor de referencia.

Predicción de la indicación de la linfadenectomía basada en el resultado del análisis intraoperatorio del GC según criterios OSNA:

Análisis bivariante

En la **Tabla 38** se observa que ninguna de las *variables demográficas* mostraron una relación estadísticamente significativa con la predicción intraoperatoria de indicación de linfadenectomía.

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
Edad, media (DT)	56,54 (12,39)	57,07 (12,6)	1,00	0,98 - 1,03	0,772
IMC, media (DT)	27,68 (6,46)	27 (5,71)	0,98	0,93 - 1,04	0,546
Menopausia, n (%)					
No	101 (39,5)	22 (43,1)	Ref.		
Sí	155 (60,5)	29 (56,9)	0,86	0,47 – 1,58	0,624

Tabla 38. Resultado del análisis bivariante entre las variables demográficas y la indicación de la linfadenectomía en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal (kg/m²).

Al analizar las *variables clínico-radiológicas*, (**Tabla 39**) se observó que, tanto el *número de lesiones* como el *tamaño tumoral* resultaron ser estadísticamente significativas: los pacientes con más de una lesión (multifocal + multicéntrico) y con un tamaño tumoral ≥ 2 cm tenían 2,61 y 1,93 veces más probabilidad de indicación de LA tras el análisis intraoperatorio de la BSGC que los pacientes con lesiones únicas y < 2 cm ($p=0,006$ y $p=0,03$).

La *palpabilidad* tumoral mostró una tendencia con la indicación de ésta sin alcanzar la significación estadística ($p=0,064$).

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
BIRADS, media (DT)	4,43 (0,64)	4,47 (0,79)	1,10	0,63 - 1,93	0,744
Nº lesiones, n (%)					
Único	229 (86,4)	39 (70,9)			
Multifocal + Multicéntrico	36 (13,6)	16 (29,1)	2,61	1,32 - 5,15	0,006
Tamaño, n (%)					
< 2	185 (69,8)	30 (54,5)			
≥ 2	80 (30,2)	25 (45,5)	1,93	1,07 - 3,48	0,03
Palpable, n (%)					
No	107 (41,5)	14 (27,5)	Ref.		
Sí	151 (58,5)	37 (72,5)	1,87	0,97 - 3,63	0,064

Tabla 39. Resultado del análisis bivariante entre las variables radiológicas y la indicación de linfadenectomía en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LFN (BSGC IO): indicación linfadenectomía (biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria); Nº lesiones: número de lesiones.

En términos de *datos histopatológicos (Tabla 40)*, el *número GC*, la *ILV*, el *grado de diferenciación histológica* y el *porcentaje de CIS en la biopsia preoperatoria* se hallaron como factores predictores de la necesidad de indicación de linfadenectomía intraoperatoria tras el análisis del GC.

A mayor *número de ganglios centinelas*, mayor era la probabilidad de indicar la linfadenectomía ($p=0,013$). Aquellos pacientes con *ILV* tenían 7,37 veces más probabilidad de indicación de ésta que los pacientes sin *ILV* ($p < 0,001$). Los tumores *moderadamente diferenciados* presentaban 13,61 veces más probabilidad de indicación de LA con respecto a los pacientes con tumor bien diferenciado, siendo esta probabilidad de 68,20 veces mayor cuando el tumor fue mal diferenciado ($p < 0,001$).

Por otra parte, el porcentaje de *CIS* se comportó como factor protector con relación a la necesidad de LA, de forma que el aumento de su valor se correlacionaba con una disminución de la probabilidad de indicación de ésta tras el resultado del análisis intraoperatorio del GC ($p = 0,01$).

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
Nº GC, media (DT)	1,47 (0,68)	1,75 (0,84)	1,6	1,11 – 2,31	0,013
Tipo histológico n (%)					
CDI	228 (85,7)	46 (83,6)	Ref.		
CLI	35 (13,2)	9 (16,4)	1,28	0,57 - 2,83	0,551
ILV, n (%)					
No	221 (83,1)	22 (40)	Ref.		
Sí	45 (16,9)	33 (60)	7,37	3,93 - 13,80	< 0,001
Diferenciación, n (%)					
Bien	127 (47,7)	2 (3,6)	Ref.		
Moderado	112 (42,1)	24 (43,6)	13,61	3,15 - 58,87	< 0,001
Mal	27 (10,2)	29 (52,7)	68,20	15,34 - 303,20	< 0,001
CIS, media (DT)	21,8 (24,82)	12,24 (19,17)	0,98	0,96 - 1,00	0,01

Tabla 40. Resultado del análisis bivalente entre las variables histopatológicas con la predicción de indicación de linfadenectomía en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LFN (BSGC IO): indicación linfadenectomía (biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria; Ref.: valor de referencia; ILV: invasión linfoscavular.

En la **Tabla 41** se muestran los resultados del análisis bivalente entre las *variables inmunohistoquímicas y la clasificación molecular subrogada* con la indicación de LA basada en el análisis intraoperatorio de la BSGC. Aunque la variable HER2neu no fue significativa en la serie general, ni en la específica por H&E, tanto el análisis bivalente como el multivariante, en la serie por OSNA, demostró una relación estadísticamente significativa con la indicación de ésta: los pacientes con un HER2neu positivo tenían 2,63 veces más probabilidad de indicación de LA que los pacientes con HER2neu negativo ($p=0,028$). En el resto de los marcadores moleculares las relaciones no fueron estadísticamente significativas.

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	NO	SI	OR	IC 95% OR	p-valor
RE, media (DT)	72,64 (29,26)	73,91 (32,03)	1,00	0,99 - 1,01	0,773
Negativo n (%)	26 (10)	7 (12,7)	Ref.		
Positivo n (%)	234 (90)	48 (87,3)	0,76	0,31 - 1,86	0,549
RP, media (DT)	52,6 (37,22)	52,29 (37,37)	1,00	0,99 - 1,01	0,955
Negativo n (%)	67 (25,8)	14 (25,5)	Ref.		
Positivo n (%)	193 (74,2)	41 (74,5)	1,02	0,52 - 1,98	0,961
KI67, media (DT)	16,4 (16,83)	19,02 (17)	1,01	0,99 - 1,03	0,298
Negativo n (%)	189 (72,7)	37 (67,3)	Ref.		
Positivo n (%)	71 (27,3)	18 (32,7)	1,30	0,69 - 2,42	0,418
HER2NEU,					
Negativo n (%)	242 (93,1)	46 (83,6)	Ref.		
Positivo n (%)	18 (6,9)	9 (16,4)	2,63	1,11 - 6,22	0,028

	LFN (BSGC IO)		Regresión logística univariante		
	Negativo	Positivo	OR	IC 95% OR	p-valor
Clasificación subrogada, n (%)					
Luminal	223 (85,8)	42 (76,4)	Ref		
HER2neu	18 (6,9)	9 (16,4)	2,655	1,12 - 6,31	0,027
Triple negativo	19 (7,3)	4 (7,3)	1,118	0,36 - 3,45	0,847

Tabla 41. Resultado del análisis bivariante entre las variables inmunohistoquímicas y clasificación molecular subrogada con la indicación de linfadenectomía tras resultado intraoperatorio del GC en la serie OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media (desviación estándar) para las cuantitativas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LFN (BSGC IO): indicación linfadenectomía (biopsia selectiva del ganglio centinela intraoperatoria; Ref.: valor de referencia; C. Subrogada: clasificación subrogada.

Análisis multivariante

Las variables que mostraron una relación estadísticamente significativa fueron la *ILV*, la *clasificación subrogada* y el *grado de diferenciación* (Tabla 42).

En relación con la *ILV*, los pacientes con *ILV* tenían 3,62 veces más probabilidad de indicación de linfadenectomía que los que no presentaban *ILV* ($p=0,40$).

Según el *grado de diferenciación*, cuanto más desdiferenciado se presentaba el tumor, mayor probabilidad tenía de indicación de LA tras resultado intraoperatorio del GC usando la técnica OSNA, de manera que cuando el tumor fue moderadamente o mal

diferenciado presentó 9,96 y 72,35 más veces, respectivamente, de indicarla con respecto al bien diferenciado ($p=0,003$; $p<0,001$).

En la *clasificación molecular subrogada*, los tumores clasificados como Her2neu y triple negativo se mostraron como factores protectores en relación con la indicación de la linfadenectomía, sin embargo, el único que demostró significación estadística fue el triple negativo; de forma que la probabilidad de indicación de ésta fue 5 veces menor en los pacientes con diagnóstico triple negativo ($p=0,03$).

	B (ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
Nº GCs	0,20 (0,24)	0,704	1,22 (0,77 - 1,93)	0,402
ILV				
No				
Sí	1,29 (0,37)	12,091	3,62 (1,75 - 7,49)	0,001
Diferenciación				
Bien				
Moderado	2,30 (0,77)	8,963	9,96 (2,21 - 44,84)	0,003
Mal	4,28 (0,86)	24,617	72,35 (13,33 - 92,63)	< 0,001
CIS	-0,01 (0,01)	0,294	1,00 (0,98 - 1,01)	0,588
C. Subrogada				
Luminal				
HER2neu	-0,92 (0,62)	2,207	0,40 (0,12 - 1,34)	0,137
Triple negativo	-1,59 (0,73)	4,722	0,20 (0,05 - 0,86)	0,03
Nº lesiones				
Único				
Multifocal+Multicentrico	0,69 (0,44)	2,5	2,00 (0,85 - 4,69)	0,114
Tamaño				
< 2				
≥ 2	-0,18 (0,38)	0,218	0,84 (0,40 - 1,77)	0,641

Tabla 42. Resultado de las variables con relación a la indicación de linfadenectomía por resultado intraoperatorio de la BSGC según el método OSNA. B: coeficiente de regresión; ET: error típico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Nº GC: número de ganglios centinela; Nº lesiones: número de lesiones; C. Subrogada: clasificación subrogada; ILV: invasión linfovascular.

Tabla resumen de los resultados para la indicación de linfadenectomía tras el análisis intraoperatorio del GC.

Con la finalidad de compendiar los resultados expuestos, la **tabla 43** recoge de forma resumida las variables que mostraron significación en su relación con la indicación de LA tras el estudio intraoperatorio por BSGC, tanto el en el análisis bivariante como multivariante, de las tres series (la serie general, la específica por técnica H&E y la específica por método OSNA).

	GENERAL		H&E		OSNA	
	Biv	Multiv	Biv	Multiv	Biv	Multiv
Demográficas	Técnica*					
Clínico-Radiológicas	Tamaño Palpable Nº lesiones*	Palpable*	Tamaño Palpable	Palpable*	Tamaño Palpable* Nº lesiones	
N.º GCs y variables histopatológicas	Nº GC ILV Grado CIS	Nº GC ILV Grado	Nº GC ILV Grado CIS	Nº GC ILV Grado**	Nº GC ILV Grado CIS	ILV Grado
IHQ Perfil subrogado					Her2neu	Triple Negativo

Tabla 43. Resumen de los resultados de la predicción de indicación de linfadenectomía tras resultado intraoperatorio del GC. *: tendencia a la significación: $0,05 < p < 0,1$; **: sólo entre mal diferenciados y bien diferenciados. Biv: análisis bivariante; Multiv: análisis multivariante

Desarrollo de un modelo predictivo de la conveniencia del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva para la indicación de linfadenectomía axilar

Descripción del modelo predictivo estadístico

En el desarrollo de los tres modelos predictivos estadísticos estimados (en cada uno los criterios empleados para su clasificación), para calcular la probabilidad de indicación de LA basada en el análisis intraoperatorio del GC se empleó la fórmula²⁰⁹:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 * x_1 + \dots + \beta_n * x_n)}}$$

donde:

α es la constante

$x_1 \dots x_n$ son las variables presentes en el modelo

Una vez calculada la probabilidad se determinó:

Si $p \leq 0,5 \rightarrow$ No indicación de linfadenectomía

Si $p > 0,5 \rightarrow$ Indicación de linfadenectomía

Las variables que se utilizaron para el desarrollo de los modelos predictivos estadísticos fueron aquellas significativas tras el análisis de regresión logística multivariante: la ILV, el grado histológico, el nº de ganglios centinelas aislados y la clasificación molecular subrogada. Aplicándolas a las fórmulas para cada una de las series de estudio, los modelos probabilísticos son:

Para la serie general:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(5,021 + 0,422 * N^{\circ}GC + 1,487 * ILV(Sí) + 2,048 * Diferenciación=Moderado + 3,57 * Diferenciación=Mal)}}$$

Para la técnica H&E:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(6,312 + 0,747 * \text{N}^{\circ}\text{GC} + 1,957 * \text{ILV}(\text{Sí}) + 1,544 * \text{Diferenciación} = \text{Moderado} + 3,512 * \text{Diferenciación} = \text{Mal})}}$$

Para la técnica OSNA

$$p = \frac{1}{1 + e^{-A}}$$

$$A = -4,504 + 1,287 * \text{ILV}(\text{Sí}) + 2,298 * \text{Diferenciación} = \text{Moderado} + 4,282 * \text{Diferenciación} = \text{Mal} - 0,922 * \text{IHQ} = \text{HER2neu} - 1,592 * \text{IHQTriple negativo}$$

Evaluación del modelo estadístico predictivo de la necesidad de linfadenectomía axilar basada en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela

Para la serie general

Haciendo referencia a la evaluación del modelo, la prueba de significación de éste muestra resultado positivo y, por tanto, el modelo de regresión logística es válido ($\chi^2(6) = 141,91$; $p < 0,001$) con un coeficiente de determinación del 41,2% (r^2 Nagelkerke = 0,412). Para la evaluación del ajuste del modelo se realizó, en primer lugar, la prueba de *Hosmer* y *Lemeshow* (contrastando la hipótesis nula, la cual define que no existen diferencias significativas entre los valores observados y pronosticados) que, según el resultado obtenido, permite afirmar que el modelo es adecuado ($\chi^2(8) = 8,71$; $p = 0,367$); y, en segundo lugar, mediante la tabla de clasificación, con la que se comprobó cómo se clasifican los casos de la muestra en comparación con los datos observados. En este sentido, se puede concluir que el modelo general clasificó correctamente al 88,7% de los casos del estudio y, de forma más específica, lo hizo correctamente en 36 de los pacientes con indicación de linfadenectomía por criterios asociados a la positividad del ganglio centinela, lo que representa un 45,6% (36 de 79), mientras que identificó correctamente al 96,2% (435 de 452) de los pacientes sin esta indicación.

Para la técnica H&E

La prueba de significación del modelo estadístico muestra que éste fue significativo y, por tanto, el modelo de regresión logística es válido ($\chi^2(6) = 58,97$; $p < 0,001$) con un coeficiente de determinación del 48% (R^2 Nagelkerke = 0,48). La evaluación del ajuste del modelo se realizó, en primer lugar, mediante la prueba de *Hosmer y Lemeshow* (donde se contrastó la hipótesis nula definida como “la *no existencia de diferencias significativas entre los valores observados y pronosticados*”) que, según el resultado obtenido, se pudo afirmar que el modelo es adecuado ($\chi^2(8) = 11,04$; $p = 0,200$); y en segundo lugar mediante la tabla de clasificación, en el que se comprobó cómo clasificaba los casos de la muestra en comparación con lo observado.

De forma general el modelo de la serie por H&E, clasificó correctamente al 91,9% de los pacientes de la muestra, y, de forma específica, lo hizo en 11 de los pacientes con indicación de linfadenectomía por criterios asociados a la positividad del ganglio centinela, representando un 45,8% (11 de 24), y en 183 pacientes sin indicación, lo que representa un 97,9% (183 de 187).

Para la técnica OSNA

En relación con la evaluación del modelo, la prueba de significación de éste muestra que fue significativo y, por tanto, el modelo de regresión logística es válido ($\chi^2(9) = 95,11$; $p < 0,001$) con un coeficiente de determinación del 43,2% (R^2 Nagelkerke = 0,432). La evaluación del ajuste del modelo se realizó, en primer lugar, mediante la prueba de *Hosmer y Lemeshow* (la cual contrasta la hipótesis nula definida como “la *no existencia de diferencias significativas entre los valores observados y pronosticados*”) que, según el resultado obtenido, se puede afirmar que el modelo es adecuado ($\chi^2(8) = 4,32$; $p = 0,828$); y en segundo lugar mediante la tabla de clasificación, en el que se comprobó cómo se clasifican los casos de la muestra en comparación con lo observado.

Por lo que, de forma general, la serie específica por OSNA, clasificó de forma global a un 88,3% de los pacientes del estudio, siendo 25 pacientes los clasificados correctamente con indicación de linfadenectomía, representando un 45,5% (25 de 55), y un 97,3% (253 de 260) los clasificados correctamente sin esta indicación.

Validación del modelo predictivo

En la **Tabla 44** se muestra el resumen del número y porcentaje de pacientes para cada una de las series empleados para su clasificación. La primera columna (observado) corresponde a su clasificación observada, mientras que la siguiente (pronosticado) corresponde a la clasificación de los pacientes según el resultado del modelo de regresión logística planteado en cada caso. Como se puede observar, los porcentajes de la clasificación correctamente realizada, en el grupo de la *no indicación de linfadenectomía* en las tres series se supera el 90%. Por otro lado, en el grupo con *indicación de linfadenectomía*, en todas las series no se alcanza el 50%. Sin embargo, el porcentaje global supera el 70% mínimo exigido para el buen funcionamiento de los modelos.

Por tanto, se desarrollarán los nomogramas predictivos ya que los modelos se comportan de forma adecuada de manera global con respecto a la indicación de linfadenectomía basada en el resultado del análisis intraoperatorio del ganglio centinela.

Observado	Pronosticado, <i>n</i>		Porcentaje correcto
	NO	SI	
BSGC (General)			
No	<u>435</u>	17	96,2*
Sí	43	<u>36</u>	45,6
Porcentaje global			88,7
BSGC (H&E)			
No	<u>183</u>	4	97,9*
Sí	13	<u>11</u>	45,8
Porcentaje global			91,9
BSGC (OSNA)			
NO	<u>253</u>	7	97,3*
SI	30	<u>25</u>	45,5
Porcentaje global			88,3

Tabla 44. Clasificación de los pacientes según los modelos planteados para cada criterio.

Modelos predictivos

Las variables predictoras de riesgo seleccionadas tras los análisis previamente realizados se han utilizado para calcular un nomograma para cada uno de los métodos de análisis, y conocer la probabilidad de acierto en la indicación de LA. Si la realización o no de ésta depende del resultado del análisis intraoperatorio del GC, con este nomograma, se obtendría la probabilidad de que, utilizando las variables de riesgo preoperatorias, se indique o no la realización de este procedimiento con suficiente precisión diagnóstica.

El modelo predictivo en la serie general presentó un valor predictivo negativo (VPN) del 91% (88.3-93.7), siendo del 93.4% (89.6-97.1) cuando en análisis IO del GC se realizó mediante la técnica H&E. El valor predictivo positivo (VPP) fue del 67.9% (54.4-81.4), aumentado hasta el 78.1% (62.2 – 94.0) en el análisis por la técnica OSNA. Sin embargo, la sensibilidad (S) no llega al 50%, siendo del 45.8% en el mejor de los casos.

Por todo lo anterior cabe reseñarse que el modelo discrimina correctamente a pacientes, en los que, cumpliendo los criterios ACOSOG con baja carga metastásica, no estaría indicado realizar la LA, siendo la probabilidad de presentar baja carga tumoral en pacientes sin criterios de análisis IO del GC, del 89.4% al 93.4% dependiente de la técnica (Tabla 45).

	ÍNDICE, % (IC 95%)			
	Sensibilidad	Especificidad	VP+	VP -
BSGC (GENERAL)	45,6 (34,0 - 57,2)	96,2 (94,4 - 98,1)	67,9 (54,4 - 81,4)	91,0 (88,3 - 93,7)
BSGC (H&E)	45,8 (23,8 - 67,9)	97,9 (95,5 - 100,0)	73,3 (47,6 - 99,1)	93,4 (89,6 - 97,1)
BSGC (OSNA)	45,5 (31,4 - 59,5)	97,3 (95,2 - 99,5)	78,1 (62,2 - 94,0)	89,4 (85,6 - 93,2)

Tabla 45. Índices de validez diagnóstica. Índices de validación de la capacidad diagnóstica de los tres modelos predictivos, basados en la sensibilidad, especificidad, VP+ (valor predictivo positivo) y VP- (valor predictivo negativo). Los valores se expresan en porcentaje (%) y entre paréntesis el IC del 95%.

Capacidad discriminativa de los modelos predictivos. Área bajo la curva (AUC).

Para la validación correcta de los nomogramas se evaluó la discriminación del modelo. Este parámetro, fue cuantificado con el área bajo la curva (AUC) de las curvas ROC (receiver operating characteristic). Su rango de valores va desde 0.5, siendo este

valor el correspondiente a una prueba sin capacidad discriminante, hasta 1, que es cuando los dos grupos están perfectamente diferenciados por la prueba. Por tanto, podemos decir que cuando mayor sea el AUC, mayor será la capacidad discriminativa.

El criterio de Swets²¹⁰ dicta que un AUC por debajo de 0.7 tiene una baja capacidad discriminante y que por debajo de 0.9 puede ser útil par algunos propósitos, catalogando a las mayores de 0.9 con alta exactitud (**Tabla 46**).

Baja exactitud: (0.5-0.7)
Útiles para algunos propósitos: (0.7-0.9)
Exactitud alta: (0.9-1)

Tabla 46. Índices de la capacidad discriminativa de las curvas ROC (AUC). (Fuente; elaboración propia de los criterios de Swets).

Según esta clasificación los resultados obtenidos para los tres modelos predictores se clasificarían como útiles para la predicción de indicación de LA tras el análisis IO del GC:

- En la serie general, el AUC obtenida fue de 0.71 (IC95%: 0.64-0.78; $p < 0.001$).
- En la serie OSNA, el AUC obtenida fue de 0.71 (IC95%: 0.62-0.80; $p < 0.001$).
- En la serie por H&E, el AUC obtenida fue de 0.72 (IC95%: 0.59-0.85; $p < 0.001$)

(Figura 29).

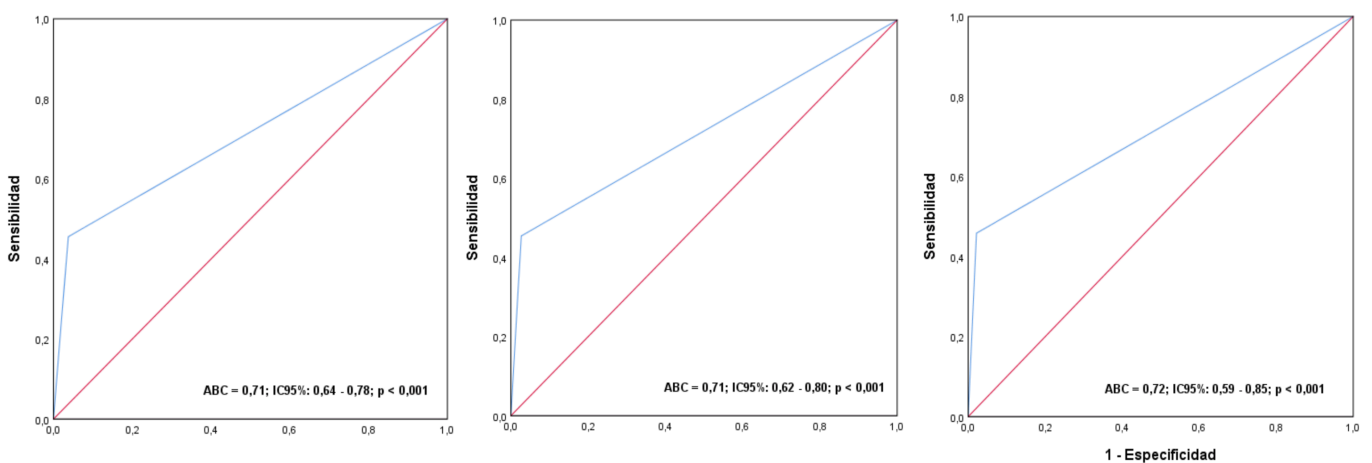


Figura 29. Curvas ROC y AUC de la serie general (izquierda), serie OSNA (centro) y serie H&E (derecha).

Caracterización de las variables determinadas según la especificidad del modelo.

Según las características tumorales

Como se comentó anteriormente, la ILV, el grado histológico, el número de ganglios centinelas aislados y la clasificación molecular subrogada, fueron las variables determinadas para el desarrollo de los modelos predictivos de indicación de LA. El conjunto de estas variables obtuvo una especificidad (E) por encima del 95% en las tres series, llegando al 97.9% en el análisis por H&E, así como valores predictivos por encima del 90% (89% para la serie OSNA). Debido a la alta capacidad discriminativa del modelo, se analizaron cada una de las variables predictoras independientes con el resultado IO del GC.

El GC macrometastásico se relacionó con la presencia de ILV de forma significativa ($p=0,000$), mientras que la carga sin valor pronóstico (GC negativo o presencia de CTA) con la ausencia de ILV ($p=0,000$). No se hallaron diferencias en la presencia de micrometástasis.

Con referencia al GH, el GC fue negativo en el 49.8% de los tumores G1 y en el 42.2% de los tumores G2 con diferencias significativas en comparación con el 20.8% de los tumores G3 ($p=0,000$ y $p=0,001$ respectivamente). El porcentaje de tumores G1 y G2 con CTA también fu significativamente mayor que en los tumores G3 ($p=0,000$; $p=0,004$). Sin embargo, el 60.4% de los tumores G3 presentaron macrometástasis en el GC, porcentaje significativamente mayor en comparación con los tumores G2 (17.3%) y G1 (4.2), ($p=0,000$). La diferencia entre el 17.3% y el 4.2% de macrometástasis en el GC, en los tumores G2 y G1, también fue significativa ($p=0,000$).

Entre el número de GCs aislados, el diagnóstico de macrometástasis en el GC, se relacionó significativamente con la presencia 3 o más ganglios centinelas, en comparación con el hallazgo de 1GC

Aunque no hubo diferencias significativas en la negatividad del GC o en la presencia de micro y macrometástasis entre los subtipos Luminal, HER2 y Triple negativo. El diagnóstico de CTA en el tumor luminal fue mayor que en los tumores TN, 25.8% frente al 5.7%, de manera significativa ($p=0,023$).

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

GC	ILV		p
	NO	SI	
Negativo	<u>194(46.9)</u>	27(22.5)	0.000
CTA	<u>106(25.6)</u>	8(6.7)	0.000
Micrometástasis	70(16.9)	23(19.2)	ns
Macrometástasis	44(10.6)	<u>62(51.7)</u>	0.000

Tabla 47. Relación entre la ILV y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC. Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes (%). GC: ganglio centinela; CTA: células tumorales aisladas; ILV (invasión linfovascular).

GC	GH			p
	G1	G2	G3	
Negativo	<u>106(49.8)</u>	<u>95(42.2)</u>	20(20.8)	0,000;0,001
CTA	<u>61(28.6)</u>	<u>47(20.9)</u>	6(6.3)	0,000;0,004
Micrometástasis	37(17.4)	44(19.6)	12(12.5)	ns
Macrometástasis	9(4.2)	<u>39(17.3)</u>	<u>58(60.4)</u>	0,000;0,000

Tabla 48. Relación entre el grado histológico (GH) y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC. Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes (%). GC: ganglio centinela; CTA: células tumorales aisladas; G1(bien diferenciado); G2(diferenciación moderada); G3 (mal diferenciado).

GC	Nº GC			p
	1	2	≥3	
Negativo	146(44.4)	56(35)	19(42.2)	ns
CTA	70(21.3)	37(23.1)	7(15.6)	ns
Micrometástasis	59(17.9)	30(18.8)	4(8.9)	ns
Macrometástasis	54(16.4)	37(23.1)	<u>15(33.3)</u>	0.018

Tabla 49. Relación entre el número de ganglios centinal (Nº GC) y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC. Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes (%). GC: ganglio centinela; CTA: células tumorales aisladas.

GC	IHQ			p
	Luminal	HER2	TN	
Negativo	141(35.3)	16(32)	19(40)	ns
CTA	<u>103(25.8)</u>	9(18)	2(5.7)	0.023
Micrometástasis	72(18)	10(20)	11(31.4)	ns
Macrometástasis	83(20.8)	15(30)	8(22.9)	ns

Tabla 50. Relación entre la inmunohistoquímica del tumor (IHQ) y el resultado diagnóstico intraoperatorio del GC. Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes (%). GC: ganglio centinela; CTA: células tumorales aisladas; TN: triple negativo.

Según la técnica utilizada

Con el método tradicional por H&E se halló un mayor número de pacientes con biopsia negativa de forma significativa, frente a la técnica OSNA; (115 vs 106) $p < 0,000$. Por otro lado, cuando se analizaron los resultados en relación con la carga tumoral detectada en los GCs, con el método OSNA se identificó un mayor número de pacientes con células tumorales aisladas y micrometástasis en comparación con el método tradicional de H&E (80 vs 34 y 72 vs 21 respectivamente) con diferencias estadísticamente significativas ($p: 0,013$; $p < 0,000$), sin hallar diferencias en el diagnóstico de macrometástasis (63 pacientes con OSNA y 43 con H&E), ($p > 0,05$).

GC	Técnica		
	OSNA	H&E	<i>p</i>
Negativo	106(33)	<u>115(54)</u>	0.000
CTA	<u>80(24.9)</u>	34(16)	0.013
Micrometástasis	<u>72(22.4)</u>	21(9.9)	0.000
Macrometástasis	63(19.6)	43(20.2)	ns

Tabla 51. Diferencias en el resultado del análisis IO del GC según el método utilizado: H&E u OSNA. Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje (%). GC: ganglio centinela. CTA: células tumorales aisladas.

Nomogramas de riesgo

Los modelos estadísticos han sido desarrollados solamente, con aquellas variables predictoras de riesgo estadísticamente significativas, obtenidas a partir del análisis de regresión logística realizado en cada una de las series analizadas:

En el **nomograma de la serie general, Figura 30**, se incluyen el *número de ganglios centinelas* aislados (0,1,2,3...), la *invasión linfocelular* (sí o no) y el *grado de diferenciación* (bien, moderadamente o mal diferenciado). Ejemplo: en el caso expuesto en la **Figura 30**, con 3 ganglios centinelas aislados y la presencia de invasión linfocelular y un tumor moderadamente diferenciado, obtenido por biopsia, no estaría indicado el análisis intraoperatorio del ganglio centinela.

En el **nomograma por método H&E, Figura 31**, se incluyen el *número de ganglios centinelas* aislados (0,1,2,3...), la *invasión linfovascular* (sí o no) y el *grado de diferenciación* (bien, moderadamente o mal diferenciado). Ejemplo: en el caso de un paciente con una biopsia tumoral con presencia de invasión linfovascular, mala diferenciación y el aislamiento de 2 ganglios centinelas, sí estaría indicado la realización del análisis intraoperatorio del GC.

En el **nomograma por método OSNA, Figura 32**, se incluyen la *invasión linfovascular* (sí o no), el *grado de diferenciación* (bien, moderadamente o mal diferenciado) y la *clasificación molecular subrogada* (luminal, HER2neu o triple negativo). Ejemplo: se expone el caso de un paciente con biopsia tumoral sin invasión linfovascular, moderadamente diferenciado y perfil molecular HER2neu, en el que no estaría indicado realizar el análisis intraoperatorio del ganglio centinela.

The figure displays two screenshots of a predictive nomogram interface. The top screenshot shows the input fields for 'Nº ganglios', 'ILV', and 'Diferenciación' are empty. To the right, a blue header reads 'VD GENERAL' above a yellow box containing the text 'Introducir datos'. The bottom screenshot shows the same interface with the following values entered: '3' for 'Nº ganglios', 'Sí' for 'ILV', and 'Moderado' for 'Diferenciación'. The yellow box now displays the text 'No análisis intraoperatorio'.

Figura 30. Nomograma predictivo para la indicación de biopsia de ganglio centinela intraoperatoria y simulación de caso con 3 ganglios centinelas aislados, invasión linfovascular y diferenciación tumoral moderada en la BAG.

Nº ganglios	<input type="text"/>	VD H&E
ILV	<input type="text"/>	Introducir datos
Diferenciación	<input type="text"/>	

Nº ganglios	<input type="text" value="2"/>	VD H&E
ILV	<input type="text" value="Sí"/>	Sí análisis intaoperatorio
Diferenciación	<input type="text" value="Mal"/>	

Figura 31. Nomograma predictivo para la indicación de biopsia de ganglio centinela intraoperatoria y simulación de caso con 2 ganglios centinelas aislados, invasión linfovascular y mala diferenciación tumoral en la BAG

The figure consists of two screenshots of a nomogram simulation interface. The top screenshot shows the input fields for ILV, Diferenciación, and IHQ, which are currently empty. To the right, a yellow box with a blue header 'VD OSNA' contains the text 'Introducir datos'. The bottom screenshot shows the same interface with the input fields filled: ILV is 'No', Diferenciación is 'Moderado', and IHQ is 'HER2neu'. The yellow box now contains the text 'No análisis intraoperatorio'.

Figura 32. Nomograma predictivo para la indicación de biopsia de ganglio centinela intraoperatoria y simulación de un caso sin invasión linfocelular, moderadamente diferenciado y perfil molecular HER2neu.

DISCUSIÓN

Hacia un ahorro progresivo de linfadenectomías axilares tras la evolución hacia la “cirugía axilar mínimamente invasiva”

El estado de los ganglios linfáticos axilares (conocido como la presencia o ausencia de enfermedad metastásica regional) se considera el factor pronóstico independiente más importante en los pacientes con CM^{38,211}. La presencia de ganglios axilares metastásicos, así como la cantidad o proporción de éstos afectados se relacionan con la SG y con la SLE, de forma que a los cinco años para cualquier tipo de CM, la tasa de SG es del 82% cuando los ganglios son negativos, cuando existen entre 1 y 3 ganglios con enfermedad metastásica ésta disminuye al 73%, al 46% con la presencia entre 4 y 12 y al 28% si existen más de 13 ganglios afectados⁴².

La LA se realizaba de forma sistemática como parte de la cirugía de CM desde la época de Halsted, debido a la información pronóstica, diagnóstica y terapéutica (control locorregional) aportada. La incidencia reportada sobre la recurrencia axilar tras la LA es baja, aproximadamente entre el 0%-2%²¹². En este contexto, Kiricuta CI et al²¹³ propusieron un modelo matemático en el que para alcanzar un VPN del 93% era necesario eliminar un mínimo de 10 ganglios linfáticos, siendo innecesarias en más del 70% de los casos. En este momento histórico, en esta muestra de 534 pacientes, se hubiese realizado la LA en el 100% de los casos.

Sin embargo, debido a la gran morbilidad asociada a ésta (linfedema, alteraciones psicológicas y disminución de la calidad de vida)^{110,214,215} con un beneficio limitado en la SG^{89,115}, empezaron a desarrollarse procedimientos mínimamente invasivos para el manejo quirúrgico axilar (BSGC). Además, tras los programas de detección precoz, se incrementó el porcentaje de CM en estadios iniciales sin afectación ganglionar^{216,217}. Algunos autores informan de que solo el 11.6% del CM diagnosticado por MX presenta ganglios metastásicos²¹⁸.

Tras los estudios de validación de la BSGC como técnica de estadificación ganglionar y control locorregional¹²⁸, y tras demostrar la seguridad oncológica en la omisión de la LA

tras una BSGC negativa^{110,130,219,220}, se consideró el *gold* estándar en pacientes con CMcN0²²¹.

En este estudio, se ahorraron 221 (48.5%) LA tras un resultado intraoperatorio negativo del GC (**Figura 33**).

Posteriormente otros estudios de validación demostraron que los pacientes con CM a los que se le había realizado la LA tras la presencia de células metastásicas ganglionares (resultado positivo del GC), solo mostraron afectación del GC en el 40-60% de los casos³¹. Además, las limitaciones de la técnica H&E, baja sensibilidad, el alto porcentaje de FN (5%-52%), junto con la información obtenida de forma subjetiva, propició el desarrollo del método OSNA¹⁴⁷. Su incorporación en la práctica clínica supuso un aumento de la capacidad de detección enfermedad mínima metastásica ganglionar axilar (CTA y micrometástasis)¹⁵⁵. El comportamiento biológico de las CTA y micrometástasis, desconocido hasta entonces, se dio a conocer tras los resultados publicados de los primeros estudios como el NSABP-B32¹³², el IBCSG 23-01¹⁶⁸ y el AATRM 048/12/2000¹⁶⁹, mostrando la seguridad oncológica tras la omisión de la LA cuando el GC presenta mínima enfermedad, con cifras de SG en todos los grupos > 90% y con una baja tasa de recidiva axilar (<2%). Además, no se hallaron diferencias ni en la recidiva local ni regional ni en la SLE.

En esta muestra se hallaron 114 casos diagnosticados con CTA, 80 casos (70%) por técnica OSNA vs 34 (30%) por técnica H&E y, 93 casos con diagnóstico de micrometástasis, 72 casos (77.4%) por técnica OSNA vs 21 (22.6%) por H&E. Por otro lado, se encontró un ahorro de 207 (45.5%) LA tras la presencia enfermedad metastásica mínima ganglionar: 152 (73.4%) BSGC analizado por el método OSNA y 55 (26.5%) por H&E (**Figura 33**)

Actualmente, los resultados publicados en el ensayo clínico ACOSOG-Z0011, sugieren que la observación clínica asistida de exploraciones complementarias de imagen como la ecografía, es una opción factible frente a la LA. Es decir, valoran la posibilidad de omitir la LA en pacientes con CM T1-T2cN0cM0, con indicación de CC, RT y QTA, en aquellas pacientes con axilas que presenten uno o dos GCs con incluso hasta enfermedad macrometastásica limitada, tras BSGC mediante la técnica H&E, sin compromiso de los resultados oncológicos^{171,222}.

Los resultados de este estudio junto con el ensayo AMAROS²²³, sugieren que la presencia de metástasis ganglionares no siempre va a tener una transcendencia clínica en pacientes con determinadas características, por lo que la presencia de dos ganglios positivos en el análisis IO o diferido del GC, se equipara a un resultado negativo en lo que respecta a su manejo clínico e implicación pronóstica. En este escenario el ensayo POSNOC¹⁷⁸, actualmente en curso, estudia si los pacientes con estas características pueden tratarse solo con terapia sistémica adyuvante y evitar un tratamiento axilar adicional (ya sea LA o RT).

Entre los 534 pacientes de esta muestra, aplicar de manera retrospectiva la estrategia sugerida por el ensayo ACOSOG y los criterios actuales de indicación de LA, habría supuesto una reducción adicional de 27 LA (5.9%), que sumado a las 428 LA anteriormente comentadas, suman un total de 455 LA innecesarias (**Figura 33**)

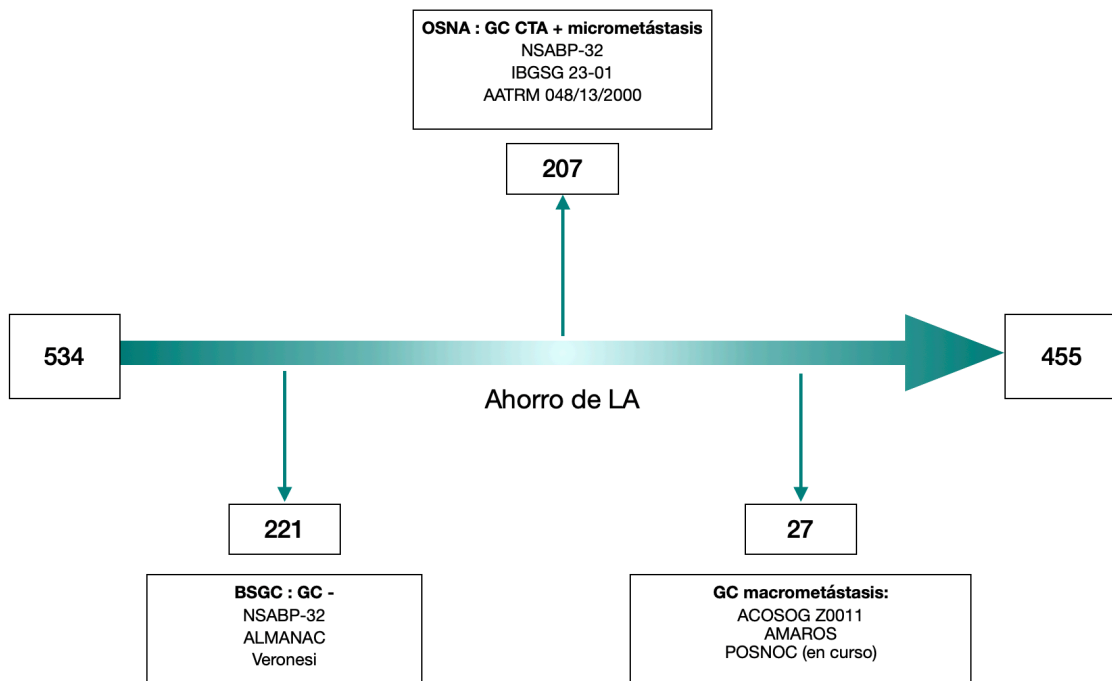


Figura 33. Ahorro progresivo de LA en nuestra serie tras la aplicación de los criterios de indicación a lo largo de historia hasta la actualidad. (Fuente: elaboración propia).

Justificación de la indicación razonada del análisis intraoperatorio del ganglio centinela.

A lo largo de las últimas décadas, la tendencia en el manejo del CM ha sido desescalar tratamientos: intentar conservar tanto el tejido mamario como la axila en la medida de lo que sea posible, con la intención de minimizar la morbilidad quirúrgica, disminuyendo la cirugía o incluso la RT en pacientes con una pequeña carga tumoral en sus ganglios centinela, incluso con presencia de macrometástasis^{114,222,224}. La posibilidad para de este cambio es posible ante surgen la creciente evidencia de que el control local de la enfermedad está determinado, principalmente, por la interrelación entre los distintos tratamientos, la carga tumoral, y la biología molecular^{159,219}.

Como dice Ismail Jatoi et al¹¹⁴, *“la cirugía axilar debe eliminar el número de ganglios suficientes que garanticen una carga tumoral residual en la axila controlable por terapias adyuvantes sin comprometer el pronóstico del paciente. Restringiendo la cirugía axilar y la radioterapia a pacientes con mayor riesgo de recaída locorregional, obtendremos un mayor beneficio en la población con CM, en términos de menor morbilidad y mayor calidad de vida, con una mejora progresiva en la supervivencia”*.

Característicamente, el valor pronóstico de la afectación axilar ha cambiado, incluso para algunos autores, la BSGC *sólo debe realizarse siempre y cuando su resultado implique un cambio en la actitud terapéutica*, planteándose no valorar la extensión axilar e incluso no realizar este procedimiento^{225,226}.

En este contexto, la Sociedad de Oncología Quirúrgica (SSO)²²⁷ de acuerdo con las tendencias recientes hacia la disminución de la intervención quirúrgica de la axila para el tratamiento del CM, publicó una guía en oncología quirúrgica considerando innecesaria el uso rutinario de la BSGC en pacientes con CM invasivo con ganglios axilares negativos (cNO) en ≥ 70 años con receptores hormonales positivos. Dos estudios publicados por Hughes et al²²⁸ y Martelli et al²²⁹ justificaron este argumento:

Hughes et al²²⁸ publicaron un ensayo clínico aleatorizado de 636 pacientes con CM , de ≥ 70 años y RE positivo, tratadas con CC+QT con y sin RT, informando de la ausencia del beneficio en la SG de la RT, y cuestionando la utilidad de la BSGC ya que la estadificación ganglionar no modificó los patrones de tratamiento, con solo un ligero aumento (3%) en el control local.

Martelli et al²²⁹ analizaron retrospectivamente 671 mujeres cN0 ≥ 70 años de edad con CM sometidas a CC y terapia hormonal adyuvante, y 172 pacientes sometidas a LA. Tras 15 años seguimiento informaron de bajas tasas de recurrencias regional tras la LA sin beneficio en la SG en comparación con la CC y tratamiento adyuvante, concluyendo que, si la LA se puede omitir con seguridad, por extensión, la BSGC también, ya que ninguno de los procedimientos proporcionó información que implicase un cambio terapéutico.

Un estudio publicado este año, por Sun James et al²²⁵ fue diseñado para valorar la omisión de la BSGC en pacientes ≥ 70 años, basándose en que la recomendación de omitir la BSGC en pacientes de edad avanzada se deducía de dos estudios que no fueron diseñados para investigar el beneficio de la BSGC. Los resultados obtenidos apoyaron más específicamente la recomendación de poder omitir la BSGC en pacientes con edad avanzada con CM-RH positivo en estadio temprano, sin embargo, consideraron que el estado del GC todavía proporcionaba información relevante que afecta a la toma de decisiones médicas para la terapia adyuvante y no debería omitirse de forma rutinaria en función de la edad del paciente.

Por otro lado, a pesar de que la BSGC sigue siendo el estándar en la estadificación del CM cN0, varios estudios están examinando si la BSGC se puede sustituir por otras exploraciones en pacientes de bajo riesgo. Entre ellos destaca el ensayo SOUND¹⁸², un estudio prospectivo aleatorizado en curso sobre la ecografía axilar, en el que analizan si la BSGC es necesaria en el CM temprano con axila clínica y ecográficamente libre de enfermedad. Los resultados de ese ensayo pueden aumentar aún más la importancia de los modelos predictivos no invasivos para la evaluación del riesgo combinado de la extensión de la enfermedad axilar.

Si se establece un paso más hacia delante en cuanto a un enfoque más conservador y al ahorro de procedimientos innecesarios, parece ser que según los criterios ACOSOGZ0011, pacientes con tumor T1-T2cN0 y que vayan a recibir tratamiento adyuvante con QT-RT, no estaría indicado una LA y por tanto no se tendría por qué realizar el análisis intraoperatorio del GC. Además, en casos con las características de los criterios del ensayo, la terapia adyuvante no depende ya tanto del número de ganglios afectados sino de otros factores de mal pronóstico^{225,228-230}. Sin embargo, hay situaciones en las que no se pueden seguir los criterios Z0011 y se plantean dudas sobre cuando tratar la axila, *como en pacientes mayores, carcinomas in situ, mastectomías, CM múltiple (multifocal o multicéntrico) y en neoadyuvancia*. En estos casos, no está bien definido qué importancia tiene y qué papel juega la BSGC y si obtener esa información realmente es fundamental en su manejo terapéutico. Además, la indicación del uso de las plataformas genómicas, la aplicación de los nomogramas de riesgo, la valoración de la respuesta patológica a terapias sistémicas primarias y la inclusión en ensayos clínicos precisan de la valoración del estatus axilar. Por todo lo anterior, en la actualidad, puede establecerse que sigue siendo necesario estudiar la afectación ganglionar y realizar una correcta estadificación a este nivel y, por tanto, el GC como representante del estatus axilar, sigue siendo una herramienta diagnóstica necesaria.

En otro orden de cosas, y ya estableciendo la conveniencia (en incluso la necesidad) de conocer el estado de afectación ganglionar en el CM, desde hace décadas algunos autores se han preguntado si es posible obtener información sobre la probabilidad de que la realización de una LA sea terapéutica, es decir, poder conocer la probabilidad de enfermedad metastásica en GNCs e indicar la LA. En este sentido, muchos autores^{157,188,239,231-238} han llevado a cabo estudios para poder crear modelos predictivos de los cuales obtener un porcentaje de probabilidad razonable con el cual poder tomar una decisión terapéutica. En el sentido contrario, Aitken E. et al 2010²⁴⁰ establecieron un estudio retrospectivo sobre 623 pacientes con CM invasivo intervenidas con el objetivo de hallar factores preoperatorios clínicos-histopatológicas que predijesen ganglios axilares negativos, con la intención de que sean relevantes y pragmáticos para la práctica diaria en un intento de determinar si hay un subgrupo de pacientes en los que se podría evitar la LA. Degnim et al²³⁸ llevaron a cabo un metaanálisis sobre múltiples

artículos publicados en los que intentaban identificar características clínico-patológicas del tumor primario que se asociasen con una mayor probabilidad de hallar GNCs positivos, concluyendo la existencia de concordancia general entre variables histológicas del tumor y metástasis de GNCs con GC positivo, sin embargo estos factores deberían evaluarse un bases de datos prospectivas para el desarrollo de un modelo predictivo.

Otros estudios fueron llevados a cabo para estudiar la relación existente entre factores biológicos ya conocidos y la posibilidad de afectación con el GC. En este escenario, Mittendorf E. A. et al²⁴¹ publicaron un estudio retrospectivo sobre 3475 pacientes con CM sometidas a BSGC, en el que hallaron una asociación significativa entre la histología lobulillar y la ILV con la presencia de CTA en el GC, concluyendo la necesidad de perfeccionar aún más un perfil de características clínico-patológicas que determinarán qué pacientes con CTA identificados en sus GC se beneficiarán de una LA.

Bevilacqua JL et al²⁰⁴ evaluaron las características clínicas-histopatológicas de 3786 pacientes con CM sometidas a BSGC, hallando factores predictores independientes con los que realizó un nomograma para predecir la probabilidad de metástasis en el GC. Estos factores predictivos fueron similares a los obtenidos en el nomograma publicado por M Klar et al²⁴².

Un enfoque más actual en la línea que justifica el presente estudio es definir criterios clínicos, histológicos o inmunohistoquímicos que definan el riesgo o porcentaje de afectación linfática para poder limitar el estudio solamente a aquellos casos en los que el análisis IO del GC puede tener repercusión en las indicaciones terapéuticas definitivas.

Como ya se ha comentado, en la actualidad, la mayoría de los artículos publicados^{195-197,230,232,240,242,243} se han basado en hallar factores clínico-histopatológicos predictores de afectación ganglionar que puedan ser útiles en la práctica clínica sin comprometer la seguridad oncológica y, principalmente dirigidas a la asociación de las variables con afectación de GNCs, bien tras un GC positivo o tras un GC negativo.

Son menos los estudios realizados que analicen esta relación de asociación con la afectación o no del GC, en pacientes con CM en estadios iniciales y sin indicación de QT

neoadyuvante, y sólo analizan la probabilidad de afectación del GC, pero no establecen ninguna relación con la indicación de LA según los criterios actualmente aceptados^{155,170}.

Por otro lado, en referencia al uso del método OSNA, aunque existen estudios dirigidos a analizar la utilidad del OSNA para predecir la afectación de GNCs ante un GC positivo^{198-201,244}, son escasos los que se centran en los parámetros clínico-patológicos del tumor primario que se relacionan con la positividad del GC^{204,245,246}.

Otras de las limitaciones que presentan la mayoría de los estudios de factores de riesgo de predicción es que, muchos de los datos obtenidos para el estudio de las variables a analizar (histopatológicas e inmunohistoquímicas fundamentalmente), son recogidas tras los resultados del estudio anatomopatológico definitivo y, por tanto, son datos que no se tienen de forma prequirúrgica, lo que impediría la toma de decisión intraoperatoria. En este sentido, el diseño del presente estudio se basa en variables cuya información se puede conocer durante la cirugía, lo que supondría entre otras ventajas, una mejor gestión del tiempo, un ahorro de recursos y una mejoría en la planificación terapéutica.

Entre los 534 pacientes a los que se realizó la BGSC que contiene este estudio, 335 (63%) biopsias fueron negativas, que junto a los criterios actuales de indicación de LA, en otros 120 (22%) pacientes, con biopsias con resultados basados en evidencias previas (ACOSOG) que desaconsejaban la LA, harían un total de 455 (85%) de pacientes sin indicación de LA, y por ende 455 biopsias intraoperatorias que se podrían haber ahorrado de disponer de un sistema que pudiese predecir este riesgo (**Figura 34**).

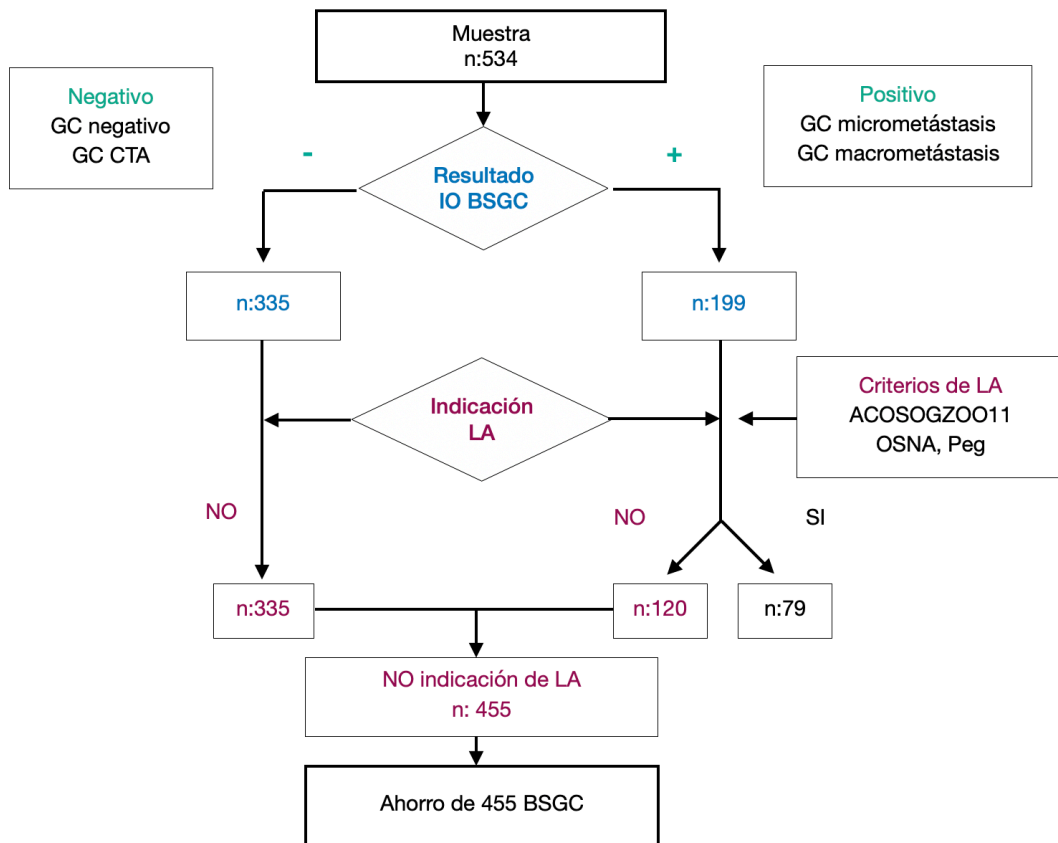


Figura 34. Ahorro de BSGC progresivo tras la variación de los criterios de la indicación de LA en el tiempo, hasta los criterios actualmente aceptados. (Fuente: elaboración propia).

Los resultados del presente estudio, sobre el análisis IO del GC variaron dependiendo de la técnica utilizada (**Figura 28**), corroborando la capacidad de sobrediagnóstico con el método OSNA, o visto de otra forma, la mayor capacidad de detección de menor carga tumoral en el GC. Así, con el método tradicional por H&E se halló un mayor número de pacientes con GC IO negativo de forma significativa, frente a la técnica OSNA; (115 vs 106) $p < 0,000$. Por otro lado, cuando se analizaron los resultados en relación con la carga tumoral detectada en los GCs, con el método OSNA se identificó un mayor número de pacientes con CTA y micrometástasis en comparación con el método tradicional de H&E sin hallar diferencias en el diagnóstico de macrometástasis.

En algunos de los estudios anteriormente comentados^{151,153-155,247,248}, se midió como variable el tiempo transcurrido en la realización de la técnica OSNA. Los resultados obtenidos variaron en un rango de 22-97 minutos según las series, estando justificado principalmente por las diferencias en el número de ganglios centinelas analizados. Así, Snook et al¹⁵¹ midieron el tiempo desde el principio de la preparación del ganglio hasta el final del análisis por la técnica OSNA para 193 pacientes, obteniendo un tiempo medio de 32 (22-97) minutos para 1 ganglio, 42 (30-73) minutos para 2 ganglios, 51(38-73) para 3 ganglios y 62(46-90) minutos para 4 ganglios. Estos estudios concluyeron que el tiempo medio estimado para la evaluación de un GC con la técnica OSNA, se aproxima a los 35-40 minutos, coincidiendo prácticamente con el análisis intraoperatorio histopatológico de secciones congeladas con una duración de 30-40 minutos²⁴⁹. Estas variables de ahorro en tiempo y en recursos, inciden más si cabe en la necesidad de estudiar la posibilidad del evitar la biopsia intraoperatoria del GC.

Si se consideran los datos publicados en referencia al tiempo de análisis del GC según la técnica, y aunque este análisis no se ha realizado en el estudio al no disponer del dato sobre el tiempo consumido específicamente en la BSGC, habría supuesto un ahorro total en tiempo intraoperatorio de 9754 minutos (162.56 horas) con OSNA y 5800 (96.66 horas) con H&E (**Tabla 52**), donde de los 455 pacientes sin indicación de análisis intraoperatorio del GC, a 266 pacientes se les realizó el análisis IO del GC por el método OSNA y a 189 pacientes por el método tradicional H&E (**Figura 35**).

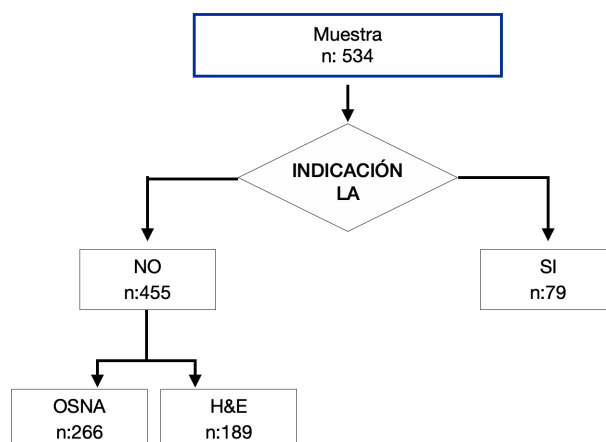


Figura 35. Clasificación de pacientes según los criterios de indicación de LA (Fuente: elaboración propia).

En referencia a los costes económicos de las técnicas de análisis de BSGC, en el entorno del Sistema Nacional de Salud de España, Guillén-Paredes et al²⁵⁰ publicaron un estudio retrospectivo unicéntrico español, en el que plantearon analizar la eficiencia económica del análisis del GC según el método OSNA frente al estudio histopatológico postoperatorio diferido.

Los costes globales medios por paciente publicados fueron de 1.452 € para el grupo con BSGC analizado con la técnica convencional H&E y 1.012 € para el grupo OSNA, incluyendo la estancia media hospitalaria, el coste por minuto de intervención (incluyendo sala quirúrgica, instrumental, personal intervenido) y el coste de la técnica (235 € / ganglio por H&E y 190 € hasta para 4 muestras por OSNA).

Si aplicamos los costes económicos de las técnicas (OSNA y H&E) a los 455 pacientes sin indicación de LA de forma correspondiente, habría supuesto un ahorro de 112.300 euros en total (50.730 € para OSNA y 61.570 para H&E) (**Tabla 52**).

Nº GC	OSNA				H&E			
	n	Ganglios	€	Tiempo	n	Ganglios	€	Tiempo
1	163	163	30970	5216	131	131	30785	3930
2	84	168	15960	3528	45	90	21150	1350
3	16	48	3040	816	11	33	7755	440
4	2	8	380	124	2	8	1880	80
5	1	5	380	70	0	0	0	0
Total	266	392	50730€	9754	189	262	61570€	5800

Tabla 52. Resultados de los datos en el análisis de coste económico y tiempo de análisis de GC según la técnica utilizada (H&E y OSNA) (Fuente: elaboración propia).

Análisis de los resultados obtenidos

A continuación, se describirán los aspectos más relevantes de los resultados obtenidos para las variables relacionadas con posibilidad de evitar la biopsia intraoperatoria del GC.

Invasión linfovascular

La invasión linfovascular (ILV) puesta de manifiesto en la biopsia (BAG o BAV) preoperatoria del tumor mamario, es una de las variables predictivas más importantes relacionada de forma estadísticamente significativa tanto con la afectación del GC como con la indicación de LA tras el análisis IO del GC: los pacientes con una biopsia tumoral con presencia de ILV presentaron en la *serie general* un probabilidad 4 veces mayor de que tras el resultado positivo del análisis IO del GC se indicase la LA, estando especialmente aumentada cuando el análisis IO del GC se realizó por el método tradicional H&E.

La ILV se ha considerado como un paso clave para la presencia de enfermedad metastásica ganglionar y, por lo tanto, la ILV se conoce como uno de los factores predictivos independientes de metástasis ganglionar^{235,236,251}.

Desde hace décadas la ILV se ha aceptado como un factor pronóstico importante en pacientes con CM invasor con ganglios linfáticos negativos^{57,62,233,252}, sin embargo el valor pronóstico en pacientes con CM invasivo y ganglios positivos ha sido controvertido²⁵³, de hecho, como ya se comentó en la introducción, actualmente, la ILV no está incluida en el sistema de estadificación internacional TNM⁴⁰. Sin embargo, son varios los estudios que informan sobre el mal pronóstico asociado a la presencia tumoral de ILV, el mayor comportamiento agresivo del tumor y la capacidad de metástasis ganglionares y a distancia²⁵⁴⁻²⁵⁶.

Mittendorf et al²⁴¹ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 3557 pacientes publicando datos de ILV en 487 (14.1%) de los pacientes, siendo una proporción menor de la que se encuentra en el presente estudio 120 (22.5%). En éste informaban de que el volumen tumoral creciente en el GC estaba relacionado con la presencia de ILV en el tumor primario de forma estadísticamente significativa: en 213 pacientes (8.5%) se halló ILV cuando el GC fue negativo, en 31 pacientes con CTA (18.3%), en 81 con micrometástasis (26.3%) y en 162 con macrometástasis (33.8%) ($p < 0,001$). Además, en estudios previos incluso informaban de la ILV como factor predictor independiente de la implicación de GNCs tras la presencia de enfermedad metastásica en el GC^{236,239,240}.

Viale et al²⁵⁷ informaron tras un estudio retrospectivo sobre 1228 pacientes, que el tamaño de las metástasis del GC, la afectación de más de un GC y la aparición de ILV peritumoral en el CM emergieron como predictores independientes de metástasis en los GNCs (todos $p < 0,0001$). La ILV estuvo presente en 476 pacientes (38.8%), de éstos un 248 (52.1%) presentaron metástasis en GNCs, y 236 (31.4%) de los pacientes sin ILV tumoral con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Aitken E. et al²⁴⁰ realizaron un estudio retrospectivo en 623 pacientes intervenidas de CM donde analizaron los factores que influían en el estatus ganglionar, hallando la ILV como uno de los factores predictores más fuertes de afectación ganglionar (OR:1,33, IC 95%(1,26, 1,4), $p < 0,000$), ya que su presencia aumentaba de forma significativa la probabilidad de enfermedad metastásica ganglionar como el número de ganglios afectados: la presencia de ILV sin ganglios afectados tuvo lugar en 70 de 398 pacientes (17,5%), siendo en 47 de 152 (31%) pacientes en presencia de 1-3 ganglios positivos y en 47 de 69 (68,1%) con ≥ 4 ganglios afectados ($p < 0,01$).

Debido a los resultados publicados y a la importancia de ILV para predecir la diseminación del tumor a los ganglios linfático, los investigadores del MSKCC han incorporado esta variable a modelos de predicción disponibles tanto de afectación de GNCs tras un GC positivo como del GC^{204,232}.

En relación con la técnica OSNA específicamente, Banerjee et al²⁰⁰ hallaron como factores predictores de riesgo independiente de afectación de GNCs tras el GC positivo, la ILV ($p=0.04$) y la CTT ($p=0,003$), incluyéndolas en un modelo predictivo. Aunque Peg V. et al¹⁹⁸ hallaron de la misma forma estas dos variables como predictoras independientes, no se incluyó la ILV en el nomograma debido a la variabilidad de su disponibilidad en el momento de la cirugía. De la misma forma que el grupo de Mittendorf et al²⁴¹ hallaron una relación significativa entre el aumento del volumen metastásico ganglionar y la presencia de ILV, Buglioni S. et al²⁴⁵ informaron de una relación similar con el aumento de la CTT en el GC tras el análisis con el método OSNA. Así, un resultado positivo en OSNA se correlacionó significativamente con la presencia de ILV ($p<0,0001$) y, esta correlación aumentaba de forma progresiva y significativa en pacientes con GC negativo a pacientes con GC macrometastásico (**Figura 37**).

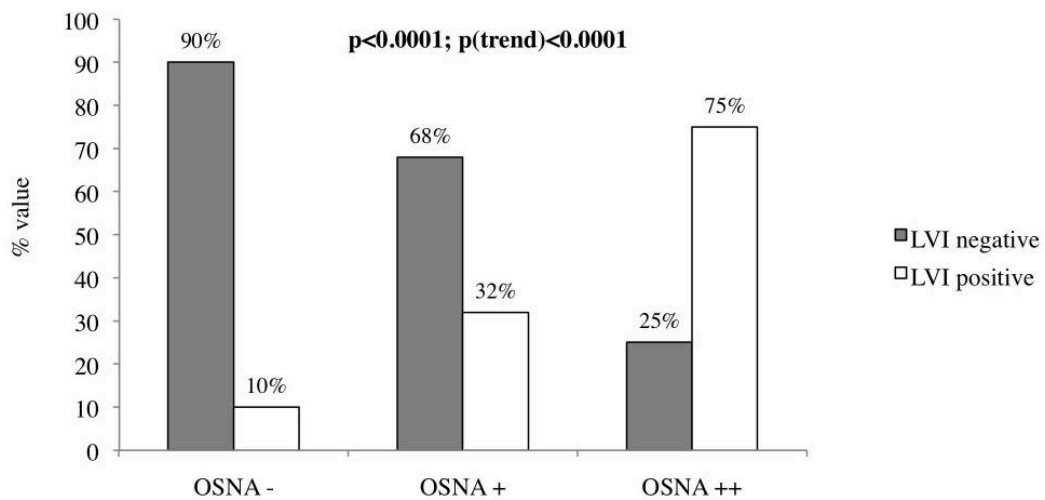


Figura 36. Relación entre el aumento de la CTT del GC y la presencia de ILV. (Fuente: Buglioni S. et al²⁴⁵).

La ILV, aparte de tener relación con la afectación ganglionar, también se ha correlacionado con otros factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral, la edad y el grado histológico^{57,256,258}. Además la ILV ha sido un predictor independiente de la SLE y SG^{58,63,259}, influyendo en la recidiva local y recaída a distancia²⁶⁰.

Song Y. et al²⁵⁶ realizaron un estudio retrospectivo unicéntrico de 967 pacientes con CM invasivo, informando que la ILV se relaciona con el número de ganglios afectados ($p < 0,001$), con la edad ≤ 40 años ($p = 0,009$), el grado histológico alto ($p = 0,007$), la expresión de RE ($p = 0,001$) y con el tamaño tumoral ≥ 2 cm ($p < 0,001$), siendo un factor pronóstico independiente significativo para la SLE ($p < 0,001$) y SG ($p = 0,006$).

Shen J. et al²⁵⁵ llevaron a cabo un estudio sobre los predictores de recurrencia sistémica y SLE tras la recurrencia ipsilateral en pacientes en 120 pacientes con CM previo, hallando la presencia de la ILV en el tumor recurrente como único factor predictor significativo e independiente de la SLE (RR, 4,6; IC del 95%, 1,5-14,1; $P = 0,008$).

Liu Y. L. et al²⁶⁰ analizaron retrospectivamente 166 pacientes con CM tratadas con QT neoadyuvante, observando en el análisis bivalente la presencia de ILV tumoral a una peor SLE (HR 3,37, IC del 95%: 1,87-6,06, $p < 0,01$) y SG (HR 4,35, IC del 95%: 1,61-11,79, $p < 0,01$), resultados que se mantuvieron estadísticamente significativos en el análisis multivariante en cuanto a la SLE (HR 3,76, IC del 95%, 2,07-6,83, $p < 0,01$) y a la SG (HR 5,70, IC del 95%, 2,08-15,64, $p < 0,01$). Cuando se estratificaron por subtipo, aquellos con RH o CM positivos para HER2 sin LVI tuvieron una SG y SLE más favorable.

Debido a que los factores pronósticos predicen la historia natural del CM en ausencia de tratamiento, la inclusión de la ILV por los antecedentes anteriormente comentados ayudaría a identificar qué pacientes presentan un mayor riesgo de metástasis en los ganglios axilares y metástasis a distancia^{66,261}, por lo que podría influir en la toma de decisiones terapéuticas, tanto en el tratamiento locoregional, como en el uso de la QTA en pacientes con CM. En las pautas de consenso de St. Gallen en 2005²⁶², ya sugirieron implicar la ILV como uno de los factores pronósticos en los que basar las decisiones del plan de tratamiento, sugerencias que se han ido confirmando con los resultados obtenidos publicados por distintos autores a lo largo de las últimas décadas^{25,57,253}.

Tras los resultados de este estudio, la ILV se ha identificado como una de las variables predictoras más relevantes, independientemente del método de análisis utilizado, siendo tal su influencia que se ha propuesto incluirse en los modelos matemáticos resultantes para la toma de decisiones prácticas de forma intraoperatoria.

Grado Histológico (GH)

Al igual que la ILV, el grado histológico o grado de diferenciación ha resultado ser uno de los factores predictivos más influyentes relacionados de manera estadísticamente significativa con la afectación IO del GC y con la indicación de la LA tras resultado IO del GC.

En la muestra de pacientes, tanto en el análisis bivariante de las tres series (general, H&E y OSNA) como en la regresión logística, se ha podido observar que conforme aumentaba el grado de dediferenciación mayor era la probabilidad de que el GC mostrase enfermedad metastásica (micro y macrometástasis) y mayor probabilidad de que se indicase la LA por afectación de éste.

Cuando se analizó si existía relación entre el grado histológico y la afectación del GC, en el análisis multivariante de la serie general, tanto en los tumores G2 como los tumores G3, se relacionaron de forma significativa con un resultado positivo IO del GC, con respecto a los tumores G1, siendo mayor la probabilidad de afectación cuando el tumor fue mal diferenciado. Además, estos resultados aumentaron su fuerza tanto en el análisis bivariante como multivariante cuando los 534 pacientes fueron clasificados según los criterios actuales de indicación de LA: siendo la probabilidad de indicación de ésta casi 8 veces y 35 veces cuando el tumor fue G2 y G3, respectivamente, en relación con el G1, con diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

En la serie del análisis por OSNA, los pacientes con un tumor G2 presentaron más probabilidad de afectación intraoperatoria del GC con respecto a los tumores G1, sin diferencias estadísticamente significativas ($p:0,26$). Sin embargo, esta diferencia si fue significativa cuando el tumor G2 predijo la indicación de la LA tras resultado IO del GC con respecto al tumor G1 ($p:0,006$). De manera inversa ocurrió cuando el análisis se

realizó en el grupo con BSGC con técnica H&E. Estas diferencias que presentan los pacientes con tumor G2 entre ambas técnicas, probablemente se deban al tamaño muestral, por la clasificación en cada serie.

En la literatura médica existente, se ha demostrado de forma sólida que el GH es un factor pronóstico independiente^{48,50,58,263} de otros factores como el tamaño tumoral y el número de ganglios linfáticos positivos. Tanto que ha sido propuesto para incluirse en la nueva clasificación de estadificación de la 8ª edición de la AJCC⁴⁰.

Song J. et al 2011²⁵⁶ revisaron retrospectivamente 967 pacientes con CM invasivo desde 2004-2007, incluyéndose 349 con ganglios positivos hallaron tras el análisis multivariado que LVI ($p = 0,003$), el número de ganglios linfáticos afectados (≥ 4 ; $p = 0,005$) y el alto grado histológico (G2 y G3; $p = 0,02$) fueron predictores significativos independientes de SLE y SG en todo el grupo de pacientes.

Sin embargo, actualmente es controvertida su relación con la afectación de los ganglios linfáticos. Aparte de ser un factor pronóstico independiente que se tenga en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas adyuvantes, no está clara su implicación con la afectación ganglionar. Son muchos los resultados hallados en la bibliografía en los que se establece la controversia si predice de manera independiente la carga metastásica ganglionar^{220,257,264,265}.

Tang et al²⁶⁶ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 380 pacientes intervenidas de CM en estadio temprano hallando una relación estadísticamente significativa entre el GH y la positividad de los ganglios de la LA, siendo el 50.5%, el 34.3% y el 21% para los tumores G3, G2 y G1 respectivamente ($p:0,0003$). Los tumores G2 presentaron casi el doble de probabilidad de afectación ganglionar, siendo hasta 4 veces en los tumores G3, con respecto al tumor G1. Sin embargo, no fue un factor independiente en el análisis multivariado posiblemente debido a la influencia del resto de covariables de confusión.

Los mismos resultados fueron hallados en un estudio previo retrospectivo sobre 194 pacientes intervenidas de CM acompañadas de LA, Tuner R. R. et al²³⁵, donde entre los tumores G1 un 23% presentaron enfermedad metastásica en ganglios no centinela, 43% en tumores G2 y 58% en tumores G3 con diferencias estadísticamente significativas, (p:0,009). De igual forma, en presencia de otras covariables de confusión como el tamaño de la metástasis por H&E y la ILV, el GH no se halló como factor de riesgo independiente.

En el estudio retrospectivo publicado por Viale et al²⁵⁷ sobre 1228 pacientes intervenidas por CM, aunque el grado histológico G2-G3 se relacionó con la presencia de enfermedad metastásica en el GC de manera significativa (p:0,0001), en el análisis multivariante mantuvieron la relación pero sin alcanzar la significación estadística (p=0,07). Sin embargo, los resultados publicados no son concluyentes, ya que no se analiza de forma independiente la relación del tumor G2 y G3 con la presencia de enfermedad metastásica ganglionar.

Otro estudio prospectivo llevado a cabo por Kohrt H.E. et al¹⁹⁷ sobre 784 pacientes con CM con BSGC y LA, hallaron que el GH estaba relacionada con la afectación de GNCs en presencia de BSGC positiva (p:0,001).

Previamente Goyal A. et al²⁶⁷, sobre 618 pacientes con CM estadio inicial sometidos BSGC y LA, mostraron que el aumento del tamaño T y el GH aumentaron significativamente la frecuencia de ganglios positivos adicionales en el análisis bivariante (p:0,002 y p:0,040) respectivamente. Los tumores G1 y G2 presentaron 41% y 42% de GNCs afectos, respectivamente, y esta proporción aumentó al 58% para los tumores G3.

Respecto a la relevancia específica con el tipo de metástasis, un grupo americano²⁶⁸ analizó 329 pacientes con CM invasor a los que se le había realizado BSGC, evidenciando que 131 pacientes (40%) tuvieron uno o más GC positivos, y que, el aumento de la desdiferenciación estaba relacionado con la presencia de macrometástasis $\geq 1\text{cm}$, (p:0,004).

En contraste con los resultados publicados por autores anteriormente comentados^{197,235,257,266–268}, un estudio más reciente publicado por Aitken E. et al²⁴⁰ en el que se analizaron de manera retrospectiva a 623 pacientes intervenidos por CM invasor, hallaron que la edad, el tamaño T, el GH, la histología y la ILV eran predictores independientes de positividad ganglionar. Además, el aumento de la desdiferenciación tumoral se relacionó con el número de ganglios afectados, siendo el G3 de nuevo, el más influyente.

Otro estudio retrospectivo unicéntrico de mayor tamaño muestral publicado por Kanumuri P. et al²⁶⁹ (1495 pacientes intervenidas por CM invasor), también hallaron al GH como factor de riesgo independiente relacionado con la afectación ganglionar.

En lo que respecta a la técnica utilizada para el análisis intraoperatorio, aunque algunos autores no hallaron relación entre la CTT del GC (OSNA) y el GH^{198,200}, Simonetta et al²⁴⁵ demostraron que la presencia de micrometástasis y macrometástasis en el GC analizado por método OSNA se relacionó con la presencia de un tumor G3 ($p=0.039$).

Estos resultados fueron similares a los encontrados en la serie que se presenta, donde el GH también fue como factor predictivo independiente tanto de la positividad del GC analizado intraoperatoriamente como de la indicación de LA tras la afectación de éste, siendo el tumor G3 el más influyente seguido del grado G2. Además, esta variable presenta suficiente importancia para ser incluida como un factor determinante en el modelo matemático propuesto.

Número de Ganglios Centinelas aislados intraoperatoriamente

En la muestra, aunque el número de ganglios centinelas aislados se correlacionó con el aumento de la probabilidad de hallar un resultado positivo tras el análisis IO del GC, esta relación no alcanzó la significación estadística, ni cuando el análisis de GC se realizó por H&E ni por el método OSNA. Sin embargo, cuando se analizó con la predicción de indicación de LA según el resultado IO del GC, el número de ganglios centinelas

aislados se halló como un factor predictivo e independiente aumentando casi el doble la probabilidad de indicación de la LA. En el grupo de pacientes analizado por el método H&E, el número de GC también fue un factor predictivo independiente de la indicación de LA, junto con la ILV y el GH, pero en el análisis multivariante del grupo de pacientes analizado por OSNA, esta variable se halló lejos de la significación estadística en presencia del resto de covariables (GH, ILV y la clasificación molecular subrogada). Probablemente, la gran fuerza de predicción de los tumores G3 (OR:72.35) influyó en la pérdida de significación de ésta en el análisis estadístico. Aunque no es descomulgable que dicha diferencia se deba a la mayor sensibilidad para el diagnóstico de bajas cargas tumorales con la técnica OSNA como técnica molecular, lo que explicaría el cambio del número de ganglios por el perfil IHQ.

En numerosas investigaciones el tamaño de la metástasis del GC se ha presentado como uno de los predictores independientes más poderosos de la afectación axilar^{157,235,270-272}, y los pacientes con GC micrometastásico, presentan un riesgo significativamente menor de afectación ganglionar axilar en otros GNCs que los pacientes con GC macrometastásico.

Con relación al número de GC afectados y a su asociación con GNCs con enfermedad, Viale G. et al²⁵⁷ informaron que del 39.4% (484 de 1228) de GNCs afectos tras un GC positivo, la afectación de más de un GC se asoció significativamente con un mayor número de GNCs positivos.

En el estudio multicéntrico publicado por Wong SL. et al²⁵¹ encontró una diferencia estadísticamente significativa en las metástasis de GNCs entre los pacientes que tenían un solo GC positivo y los que tenían múltiples GC positivos (≥ 2). Además, en el análisis multivariado demostraron que el aumento del número de GCs positivos eran predictores independientes de GNCs afectos. También comunicaron que la presencia ≥ 2 GCs positivos se asocia con un mayor riesgo de encontrar ≥ 4 GNCs positivos. En conjunto, estos resultados sugieren que el número de GC positivos afecta la presencia y frecuencia de metástasis de GNCs.

Por otro lado, Chu et al²⁷³ informaron que el número de GC con metástasis fue un predictor significativo de afectación axilar residual en el análisis bivariante ($p:0,011$), pero no fue un factor independiente significativo en el análisis multivariado debido a la covariable del tamaño T. Sin embargo, en otro análisis de los mismos investigadores²⁷⁴, el número de GC positivos fue un predictor independiente de metástasis en GNCs detectadas cuando el análisis se realizó por inmunohistoquímica (IHQ) en comparación con el método tradicional H&E.

Sun J. et al²²⁵, analizaron retrospectivamente 500 pacientes mayores de 70 años con CM invasivo T1-T2cN0M0 a los que se realizó BSGC y, hallaron que tanto el número de GCs aislados como el número de GCs afectados se relacionaron más con un resultado positivo tras el análisis del GC, concluyendo que los pacientes con BSGC positiva, fueran más propensos a someterse a una LA.

En referencia a los factores predictivos negativos, en un estudio reciente publicado por Zhou Y. et al²⁶⁵, identificaron que el 39.22% de los casos sólo presentó enfermedad limitada en el GC, concluyendo que para estos pacientes con GC positivo, la mayor carga tumoral y la mayor proporción de metástasis en el GC son factores de riesgo independientes para la metástasis en GNCs. Sin embargo, cuanto más GCs negativos fueron detectados, menor fue la posibilidad de afectación de GNCs, relación significativa e independiente de otros cofactores de confusión.

Gülben K. et al²⁷⁵ evaluaron retrospectivamente a pacientes con CM temprano con GC positivo sometidos a LA. Los análisis uni y multivariante informaron que el que el aumento de el número de GC positivos (≥ 1 GC +) fue un factor de riesgo significativo e independiente de metástasis en GNCs, OR:5.5: IC95% (1.9-16.1); $p:0,002$.

En referencia a los estudios que utilizaron el método OSNA como técnica de análisis IO del GC, dos publicaciones similares hallaron que el número de GCs aislados y afectados aumentaban la probabilidad de enfermedad de GNCs. Un estudio italiano²⁴⁵ retrospectivo en 709 pacientes concluía que el estado de LA se correlaciona con el estado del GC detectado por OSNA, de manera que el porcentaje de LA negativas fue mayor en

pacientes con un GC positivo frente a aquellos con 2 o más GC (65.8% vs 34.2%) y, el porcentaje de LA positivas fue mayor en pacientes con 2 o más GC positivos por OSNA (66,7%vs 33,3%), ($p=0.004$). Además, en el grupo de GC OSNA micrometastásico la mayoría presentaron 1 GC positivo siendo el único afecto.

También Peg V. et al¹⁹⁸ hallaron el número de GCs afectos como factor predictivo independiente de la afectación de GNCs (OR=1.30 IC95%: 1.02–1.66, $p=0.036$).

Ante los resultados expuestos y los hallados, existe acuerdo en que el aumento del número de GCs detectados de forma preoperatoria, predicen, de manera significativa e independiente el aumento de enfermedad en GNCs. Resulta interesante resaltar que esta variable presenta suficiente peso específico para integrarse en el modelo matemático propuesto sólo en la *serie general* y en los *casos analizados con H&E*. Esto podría explicarse bien por las diferencias en el número de casos analizados como en la relevancia de la variable IHQ en el modelo con el método OSNA, que llega a desplazar a otras variables, como se ha comentado al describir el apartado correspondiente.

Inmunohistoquímica y clasificación molecular subrogada del tumor

En el análisis de la serie estudiada, la IHQ, aunque de forma generalizada la IHQ no mostró relación con la afectación IO del GC ni con la indicación de LA, cabe destacar la tendencia hacia la significación entre la positividad IO del GC y la media del índice de proliferación determinado con Ki67, al igual que la tendencia entre expresión de RE (de forma cuantitativa como cualitativa) con una menor probabilidad de hallar un resultado positivo tras el análisis IO del GC.

Cuando se realizó el análisis utilizando los subtipos de la clasificación molecular subrogada, tanto los tumores HER2 como los TN aumentaron casi al doble la probabilidad de afectación IO del GC, sin alcanzar la significación estadística, aunque los TN mostraron una clara tendencia hacia ésta. La mitad de los pacientes con HER2neu no presentaron afectación del GC IO. Sin embargo, en la serie analizada con OSNA, el tumor HER2neu

aumentó casi tres veces la probabilidad de indicación de LA tras el resultado positivo IO del GC en comparación con los luminales, haciéndose significativa la relación.

En el análisis multivariante de la serie OSNA, el tumor TN se halló como factor predictivo independiente negativo de la indicación de LA tras un resultado positivo IO del GC ($p=0,03$). Es lógico este resultado si se considera que el 83% (19) de los TN no presentaron indicación de LA. Además, esta variable se relaciona con suficiente potencia como para integrarse en el modelo matemático predictivo resultante para el grupo analizado con OSNA.

Aunque estudios previos han demostrado que la expresión de RE, RP y la sobreexpresión de HER2neu predecían la afectación ganglionar^{234,276,277}, por controversia, en los resultados encontrados en la serie, ni la clasificación molecular subrogada ni la inmunohistoquímica específica de los tumores se hallaron como factor predictivo independiente de la afectación del GC IO.

En este sentido un artículo reciente publicado por Sun J. et al²²⁵ con una serie de pacientes con CM de características similares a las de esta serie, tampoco hallaron que el estatus de RE, RP y HER2neu fuera significativamente diferente entre el grupo de afectación y no afectación de la BSGC IO ($p=0.92$, $p=0.44$, $p=0.17$).

Viale G. et al²⁵⁷ hallaron al analizar los factores predictivos de afectación de GNCs axilares, que los factores biológicos (RE, RP, HER2neu y Ki67%) no se correlacionaron con la presencia de metástasis ganglionares axilares.

En el mismo sentido el ensayo clínico randomizado publicado por Veronesi U. et al²²⁰ comparan los resultados a 10 años de la BSGC frente a la LA en términos de SG y SLE en 516 pacientes y, tampoco hay una relación significativa entre el RE (92%) y el Ki67 ($\geq 20\%$ un 34.6% de los pacientes) y la presencia de enfermedad metastásica del GC.

En referencia los estudios predictivos con método OSNA, Banerjee et al²⁰⁰ informaron de que la negatividad del estado RE/ RP / HER2 no se identificaron como un

factor de riesgo para la presencia de metástasis ganglionares más allá de GC. Sagara et al²⁷⁸ tampoco encontró una relación significativa entre la cantidad de ARNm de citoqueratina 19 en los GCs y el subtipo inmunohistoquímico del cáncer de mama.

Sin embargo, existen series en el sentido contrario, así, Dihge L. et al²⁴⁴ hallaron, al subtipo molecular como el factor predictor más fuertemente relacionado con la presencia de metástasis ganglionares en el GC. Sin embargo, en el análisis multivariante sólo se halló como factor predictivo independiente el subtipo triple negativo (OR:5.06, IC95% 1.89-13.50, p=0,031). Curiosamente estos resultados fueron contrarios a los presentados aquí, donde el perfil TN no se halló como factor independiente de la afectación del GC, sino que se presentó como factor protector con relación a la predicción de la indicación de la LA, en el modelo con OSNA.

En este contexto, en el estudio llevado a cabo por Peg V¹⁸⁰, el único subtipo tumoral de la clasificación subrogada que se mostró ser factor de riesgo independiente de la afectación de GNCs fue la sobreexpresión de receptor HER2 (p=0.007). El subtipo TN, no se identificó como grupo de riesgo, sino mas bien, como factor protector, en la misma línea que se presenta con los resultados obtenidos en la serie de pacientes con GC analizados con OSNA en este estudio. Estos resultados están en consonancia con un estudio epidemiológico publicado recientemente, que sugiere que los CM TN se propagan principalmente a través de vía hematógica a sitios distantes²⁷⁹.

CM múltiple (multifocal y multicéntrico)

Los resultados en esta serie de casos muestran que los pacientes en los que se halló más de un tumor (multifocal o multicéntrico) presentaron casi el doble de posibilidades de que tras resultado positivo del análisis IO del GC, se indicase la LA. Esta relación no alcanzó la significación estadística ni en su relación con el resultado IO del GC ni con la indicación de LA tras el resultado de éste, aunque sí mostró una tendencia en ambos casos. Sin embargo, en el grupo de pacientes en los que se realizó el análisis por método OSNA, esta relación fue estadísticamente significativa con la afectación IO del GC

y con la indicación de LA, siendo casi tres veces la probabilidad de se indicase la LA tras un resultado positivo IO del GC, aunque no se mantuvo en el análisis multivariante.

El bajo tamaño muestral puede justificar que el CM múltiple no haya sido una de las variables predictivas independientes posiblemente por el bajo % de pacientes con un único tumor.

La presencia de un CM múltiple (multifocal o multicéntrico) supone un debate abierto en referencia a la correcta indicación de la BSGC, ya que no está claro el origen, si son varios tumores o es un único tumor con metástasis asociadas y por tanto haya más de un tronco linfático implicado en el drenaje ese tumor, lo cual algunos autores plantearían un LA de entrada²⁸⁰⁻²⁸³.

Corso G. et al ²⁸⁴ informan sobre estudios en los que el CM múltiple se correlacionó con otros factores de riesgo conocidos que sugieren una biología tumoral más agresiva, como la edad joven, el alto grado histológico, estado de RH, estado el HER2, la ILV y la afectación ganglionar.

Varios estudios han demostrado sistemáticamente que el CM múltiple se asocia con un mayor riesgo de afectación ganglionar en comparación con el tumor unifocal^{281-283,285-290}. Coombs N. J. et al²⁸⁶ examinaron los informes histológicos de cada paciente con cáncer de mama multifocal encontrando que el 52.1% tenía compromiso de los ganglios axilares en comparación con el 37.5% con CM unifocal ($p = 0,007$).

Cabioglu N. et al ²⁸¹ compararon los pacientes con CM múltiple con los pacientes de CM unifocal en términos de características patológicas y clínicas, concluyendo que los CM múltiples presentan una biología diferente al CM unifocal, con mayor potencial metastásico a los ganglios linfáticos axilar, independientemente del tamaño del tumor.

Lynch S. P. et al²⁸³ publicaron un estudio en el que en comparación con las pacientes con CM unifocal, los CM múltiple presentaron una mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos (43.1% versus 27.3%, $p < 0,001$). Los tumores MF y MC también

se asociaron con un estadio N más alto y, con un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad N2 (3.8% versus 2.3%) y N3 (3.2% versus 1.1%) ($p < 0.001$).

Esto se confirma en otro estudio prospectivo llevado a cabo por Chua B. et al²⁰³ donde los CM múltiples fueron un factor de riesgo independiente para la presencia enfermedad metastásica ganglionar, con una OR:2.85, $p:0,0005$.

De forma específica, en el estudio retrospectivo de Kanumuri P. et al²⁶⁹ al estudiar por separado la importancia pronóstica del carcinoma MF y MC, encontraron que la multicentricidad era un factor predictivo independiente de la positividad de los ganglios linfáticos (OR:2.6 IC95% 1.4-4.8, $p:0,002$) en comparación con el tumor unifocal y multifocal.

Además es una de las variables predictoras independiente que forma parte de los nomogramas para predecir tanto la afectación del GC como de GNCs, publicados por el MSKCC^{204,232}.

En los estudios revisados que analizan el GC por método OSNA, no se ha incluido la variable multifocal o múlticéntrico, por lo que no se ha podido analizar si un determinado punto de corte de la CTT se relaciona con la presencia de más de un foco tumoral.^{198-200,245,278}

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se relacionó de forma estadísticamente significativa con la predicción de indicación de LA tras el resultado del análisis IO del GC y con el resultado de éste, de forma que los pacientes con un tamaño tumoral ≥ 2 cm presentaban el doble de probabilidad de indicarse ésta que un resultado positivo del análisis IO del GC, tanto analizado por técnica OSNA como por H&E. No obstante, en el análisis multivariante, perdió su significación estadística como factor predictivo independiente de la indicación

de LA y del resultado del análisis IO del GC, probablemente debido, en parte, a la presencia de otras covariables como el grado histológico y la ILV.

Hoy en día, debido al nuevo conocimiento sobre la biología molecular^{47,291-293}, el pronóstico del CM de mama no está relacionado sólo con la extensión anatómica de la enfermedad, sino que depende de algunas características biológicas relacionadas con el comportamiento intrínseco del tumor. En este nuevo contexto, se ha justificado una reflexión sobre el papel de el T y establecer cómo ha evolucionado su papel pronóstico con el uso de las clasificaciones biológicas en la práctica, ya que muchos autores opinan que el diámetro del tumor puede que no sea representativo de la carga tumoral real²⁹⁴. Del mismo modo que puede que no sea representativo o no sea factor predictivo independiente de la carga metastásica ganglionar^{188,257,267,295}.

Viale G. et al²⁵⁷ publicaron un estudio en cuyo análisis bivariante hallaron que la probabilidad de metástasis en GNCs fue significativamente mayor para los tumores >2cm ($p=0,0029$) pero no para los tumores de 1-2cm ($p=0.32$), sin embargo, no se encontró asociación como factor predictivo independiente para los tumores > 2cm ($p=0,31$).

Goyal A. et al²⁶⁷ analizaron 618 pacientes con CM sometidos a BSGC con LA, encontrando que un aumento del tamaño tumoral incrementó el número de GNCs positivos de forma significativa ($p=0,002$) pero no cuando se analizó con el resto de covariables de confusión.

Sin embargo, Jinno H. et al²⁹⁵ no hallaron un relación significativa con la presencia de metástasis en GNCs dependiente del tamaño tumoral ($p:0,65$) y, un estudio similar llevado a cabo por Abdessalam SF et al¹⁸⁸, tampoco encontraron una relación significativa entre el tamaño tumoral y la presencia de metástasis en GNCs en pacientes con GC positivo.

En la serie que se presenta el tamaño medio fue menor que el que comunican estas series, siendo de 1.86 cm con un rango de 0.2-9 cm, donde más de la mitad pacientes (69.6%) presentaron un tamaño tumoral T1. Cuando se comparó el tamaño en

la serie general según la indicación de LA, los pacientes sin indicación de LA presentaron 1.7 cm de media tumoral, frente a los 2.46 cm que presentaron los tumores con indicación de ésta.

Hay razones que parecen justificar la pérdida de la “influencia” del tamaño tumoral en relación con la afectación linfática, a favor de otros factores biológicos (predictivos y pronósticos) ya conocidos y otros en investigación, especialmente si se considera la evolución en el diagnóstico del CM.

La promoción de la autopalpación mamaria, seguida del desarrollo del programa de cribado junto con la innovación de las pruebas de imagen en las últimas décadas, ha supuesto un descenso en el diagnóstico de tumores en estadios avanzados, con menor afectación ganglionar y menor tamaño tumoral. Como ya informaba Gill PG et al²⁹⁶, desde la década de 1980 se había triplicado la detección de CM por debajo de los 15 mm.

El aumento del diagnóstico de los tumores T1-T2 se ha visto reflejado en artículos publicados, donde la media tumoral es más baja y el porcentaje de pacientes con tumores por encima de 5 cm es menos frecuente²⁹⁷. Por lo que la controversia existente a cerca de la relación del tamaño tumoral con la enfermedad metastásica ganglionar parece estar explicada, al menos en parte, por la semejanza entre los tamaños de los pacientes con ganglios axilares (centinelas o no centinelas) metastásicos y no metastásicos.

En el estudio de Aitken E. et al²⁴⁰ de 623 pacientes intervenidas de CM con BSGC y LA, hallaron el tamaño tumoral >5 cm como el factor predictivo independiente más fuerte relacionado con la afectación ganglionar axilar y, los tumores de < 3 cm se identificaron como factores predictivos negativos (se relacionaron con la ausencia de afectación ganglionar).

Por el contrario hay numerosos estudios en los que el tamaño tumoral se relaciona de forma independiente con la afectación ganglionar en el análisis del GC por H&E^{220,225,264,265,275} y, también cuando se analiza por método OSNA: Banerjee et al²⁰⁰ hallaron un aumento de la probabilidad de positividad ganglionar adicional en tumores

por encima de los 2 cm ($p=0.08$), y Peg V. et al¹⁹⁸ vieron que el tamaño tumoral medio de 1.8 cm era un factor predictivo independiente de la afectación de GNCs. Sin embargo, debido al valor de su OR (1.03 ;1.02–1.04, $p<0.001$), podría considerarse como un factor casi neutro.

Uno de los motivos por los que actualmente en el diagnóstico inicial se hayan tumores >5 cm, puede explicarse por el comportamiento más agresivo de un tumor con respecto a otro, de manera que el tamaño tumoral sea una consecuencia de las características intrínsecas del tumor representadas por determinados factores biológicos (conocidos y no conocidos), y que sean estos los cuales sean los originarios factores predictivos responsables de la carga tumoral y de la potencial carga metastásica ganglionar. Estos factores biológicos, como la ILV, el grado histológico y los subtipos moleculares, explicaría que, aunque el tamaño tumoral se haya relacionado con la afectación ganglionar, pueda perder su fuerza de asociación de manera independiente en presencia de éstos^{47,48,58,253,258,291–293}.

Palpabilidad tumoral

En la serie de casos, la palpabilidad del tumor primario se comportó de forma paralela a como lo hizo el tamaño del tumor primario, lo cuál es lógico, aunque el tumor palpable se asoció de forma más consistente con la positividad intraoperatoria del GC y con la indicación de la LA tras la presencia de enfermedad metastásica en el GC IO. Sin embargo, tras perder su significación, no se incluyó entre los factores predictivos independientes asociados a la enfermedad metastásica del GC ni con la indicación de la LA.

Más de la mitad (58.3%) presentaron tumor palpable, similar al estudio publicado por Anees et al²⁶⁴, en el que además, los pacientes con tumor palpable (62%) se relacionaron estrechamente con la positividad del GC ($p<0,001$), perdiendo también, su significación en el análisis multivariante. Martínez M. et al²⁹⁸ hallaron una relación entre una lesión palpable al diagnóstico y la probabilidad de alta carga metastásica axilar ($p<0,001$).

En la publicación de Gill P. et al²⁹⁶ además de la relación comentada se evidenció la palpabilidad como factor predictivo independiente de afectación del GC.

No se han hallado estudios que analicen la relación entre la palpabilidad tumoral y la afectación de GC y GNCs por método OSNA^{198-200,245,278}.

Tipo histológico

Los subtipos histológicos (CDI y CLI) no se identificaron como factores predictores de metástasis en el resultado IO del GC ni de indicación de LA tras el resultado IO del G, en el análisis de regresión logística bivalente, y por lo tanto no se incluyeron en los análisis de regresión logística multivariable ni como variable predictora en el modelo matemático.

Cuando se realizó el análisis según la indicación de LA, el subtipo CLI presentó casi el doble de probabilidad de que se indicase la LA tras resultado positivo IO del GC en comparación con el CDI, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa probablemente por el bajo número de pacientes con CM tipo CLI (48 frente a 439). Estos resultados fueron coincidentes con los hallados en el estudio publicado por Martínez M. et al²⁹⁸, donde el CLI presentó el doble de probabilidad de asociar alta carga metastásica sin alcanzar la significación estadística ($p=0,160$).

En contra de estos resultados, Mittendorf E. et al⁵⁹ publicaron un estudio donde hallaron una mayor asociación de CTA y micrometástasis en el CM tipo CLI (8.6%:300), ($p=0.003$, $p=0.007$), que tras el análisis multivalente confirmaron al CLI como factor predictivo independiente asociado a una mayor incidencia de CTA en el GC ($p<0,001$). Sin embargo, no analizaron la asociación de manera independiente con las micro y macrometástasis.

Los resultados de la serie presentada incluyeron la presencia de CTA como GC negativo debido a la repercusión pronóstica y en el manejo clínico similar a la ausencia de metástasis ganglionares.

Estudios previos y posteriores, donde analizan la presencia de enfermedad metastásica ganglionar axilar en el GC y en los GNCs (micro y macrometástasis) con el tipo histológico, no han hallado relación entre el aumento de la carga tumoral y el CM tipo CLI^{225,236,239,244,257,264,299}.

El MSKCC publicó un estudio en el año 2003¹⁸⁹ con el objetivo de hallar predictores de afectación de GNCs tras un GC positivo, donde ni el tipo de tumor ni el GH tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de metástasis en GNCs ($p=0.7$). En el 2007, este mismo grupo²⁰⁴, en un intento de hallar factores predictores de afectación del GC, concluyeron en la ausencia de diferencia en la frecuencia de metástasis del GC entre los tipos de tumor ductal y lobulillar ($p > 0,25$).

En relación con los artículos que incluyen el método OSNA, Banerjee et al²⁰⁰, hallaron una distribución similar a esta serie en la que tampoco encontraron ningún tipo de relación con la afectación metastásica de GNCs. Un estudio multicéntrico español¹⁹⁸ en el que el CDI representó el 84% de la muestra y el CLI el 10% hallaron que ambos presentaban mayor posibilidad de hallar GNCs positivos cuando se compararon con otros subtipos de mama (4%). En otro estudio unicéntrico de 709 pacientes²⁴⁵, donde el CDI representó el 92% de la muestra y el CLI EL 6.6%, no se halló relación ni en análisis univariante ni multivariante con la afectación de GNCs.

Edad y menopausia

La edad de la paciente en el momento del diagnóstico no se relacionó de forma significativa con la afectación del intraoperatoria del GC, aunque las mujeres menopáusicas mostraron un menor riesgo significativo de afectación de éste con respecto a las mujeres no menopáusicas.

La menopausia estuvo presente en un 61% (307) de los pacientes por lo que estos datos nos indican que posiblemente en una estratificación por edades, las mujeres de

edad avanzada hubiesen estado menos relacionadas con la afectación IO del GC. Tal y como comunicaron Gill P. et al²⁹⁶, la proporción de CM con metástasis ganglionares se redujo con el incremento de la edad al diagnóstico desde el 28.6% en los 40-49 años al 15.3% en mujeres con 70 años o más ($p < 0,001$), siendo el aumento de edad (>60) un factor predictivo independiente negativo de la afectación metastásica ganglionar. Sin embargo, en los resultados del presente estudio, tanto el estado menopáusico como la edad del paciente no se hallaron como factores predictores independientes de la afectación IO del GC ni de la indicación de la LA.

Por otro lado y conforme con los resultados encontrados, en un estudio retrospectivo³⁰⁰ el estado menopáusico se halló como factor predictivo independiente de metástasis ganglionares axilares: las mujeres premenopáusicas presentaron mayor riesgo de presentar un enfermedad metastásica ganglionar ($OR=2.7$, $p < 0,0001$).

Mittendorf et al⁵⁹ no encontraron relación entre la edad y la presencia de CTA ganglionares axilares, por lo que la edad no se incluyó en el análisis multivariante.

En los estudios publicados por el MSKCC, en el año 2003¹⁸⁹ el primer nomograma para la predicción de metástasis en GNCs incluye entre las variables analizadas la edad, pero no se halló como factor de riesgo independiente. Estos resultados resultan interesantes, ya que en la publicación del nomograma para predecir la presencia de metástasis en el GC²⁰⁴, la edad figura como una variable de importancia significativa.

Otros estudios también han analizado la posible asociación entre la edad y la afectación ganglionar axilar, micrometastásica y macrometastásica, y tampoco hallaron una relación significativa entre la edad y la presencia de enfermedad metastásica^{189,197,236,238,239}.

Carcinoma ductal in situ

El porcentaje de carcinoma ductal in situ (%CIS) obtenido tras el estudio por la biopsia tumoral (BAG o BAV) preoperatoria se relacionó de forma significativa con tanto con la afectación IO del GC como con la indicación de la LA tras el resultado de éste. El aumento significativo de la media de el %CIS en los pacientes sin afectación del GC IO y sin indicación de LA, se relacionaría con un comportamiento tumoral menos agresivo (menor afectación ganglionar), aunque, esta relación no es concluyente debido a la proximidad a uno de su odds ratio (OR:0.98).

En la literatura revisada no se ha hallado que se analice si existe relación entre el porcentaje del CDIS en la biopsia tumoral con la afectación ganglionar axilar, ni por técnica convencional ni por método OSNA.

Análisis sobre la capacidad predictiva de las variables analizadas, relacionadas significativamente, con el resultado del análisis intraoperatorio del ganglio centinela y el modelo resultante.

Establecido que el análisis IO del GC puede ser evitable en el 84.6% de los pacientes de esta muestra, se cuestionó si era posible conocer variables de las que se dispusieran antes de a la cirugía que predijesen de la forma lo más precisa posible en qué pacientes es seguro evitar el análisis IO del GC.

Dado que la mayoría de los pacientes (40-70%) con CM no presentan enfermedad ganglionar,²⁶⁸ la BSGC podría evitarse si se dispusiera de una evaluación diagnóstica fiable axilar previa a la cirugía. La evaluación preoperatoria recomendada incluye la ecografía axilar con biopsia de aquellos ganglios sospechosos, además de la información obtenida de la biopsia del tumor primario, los cuales nos permiten una orientación diagnóstica y pronóstica. Varios estudios están examinando si la BSGC puede omitirse en pacientes de bajo riesgo, incluido los estudios que evalúan las imágenes preoperatorias axilares.

Así, el estudio SOUND¹⁸² (ensayo prospectivo aleatorizado sobre el uso de la ecografía axilar) también contribuirá a responder a la pregunta de si la BSGC es necesaria en el CM temprano con axilar clínica y ecográficamente negativa. Sin embargo, el uso de la ECO axilar como evaluación preoperatoria puede diferir considerablemente entre los examinadores (evaluador-dependiente), su precisión general sigue siendo controvertida^{184,301,302} y, especialmente para evaluar la enfermedad ganglionar de baja carga metastásica. Todo esto hace que, actualmente, no pueda reemplazar a la BSGC como procedimiento de estadificación axilar.

Los datos de ECO axilar no se incluyeron en este estudio, ya que no se registraron en todos los pacientes incluidos y, por otro lado, se excluyeron a todos los pacientes con diagnóstico preoperatorio de metástasis ganglionar o sospecha de los mismos.

Al igual que el tamaño tumoral y otros factores biológicos intrínsecos del tumor primario, el estado axilar ganglionar actúa como un factor pronóstico principal independiente que refleja la biología del CM. Por lo que, evaluando estas características, se podría mejorar la toma de decisiones en el tratamiento axilar.

En este contexto, la mayoría de estudios publicados se han centrado en crear nomogramas o modelos predictivos para calcular el riesgo de enfermedad metastásica axilar adicional que implique una cirugía axilar de estadificación^{189,194,306,196-198,200,244,303-305}.

Aunque éstos hayan sido validados y se haya confirmado una precisión satisfactoria, se han mostrado insuficientes y limitados cuando se aplican en otras instituciones^{233,307-310}.

El nomograma MSKCC¹⁸⁹ en la actualidad es el más utilizado internacionalmente ya que presenta la mayor capacidad para predecir la probabilidad de metástasis en GNCs en pacientes con BSGC positiva. Sin embargo, una de las limitaciones actuales que presenta es que no se valora el papel del subtipo molecular, al incluir solamente los RE y no la expresión HER2neu, o inmunofenotipos concretos.

El mismo centro, y otros autores, han ideado sistemas de puntuación que proporcionen riesgo estimado de metástasis en GCs^{202,204,311,312}. Sin embargo, son casi inexistentes los estudios analíticos sobre qué factores disponibles preoperatorios (clínicos, demográficos, histopatológicos y radiológicos) permiten predecir cuándo no es necesario valorar la afectación axilar (estadificación ganglionar), con una enfermedad oncológica residual insuficiente para indicar una LA y, por tanto, sin comprometer la seguridad oncológica del paciente.

Para evaluar la capacidad discriminativa de los modelos predictivos, en general, la mayoría de los autores cuantifican el área bajo la curva ROC. En esta serie, en cada uno de los modelos predictivos, se ha cuantificado el AUC de la curva ROC.

Estos valores se encuentran dentro de los límites de un valor razonable de discriminación, consistente con los mejores nomogramas publicados hasta la fecha. Los valores razonablemente aceptados, publicados hasta ahora, varían entre el 0.65-0.81^{189,198,199,244,278,306,313}. Estos datos han sido confirmados por una publicación reciente de Van Den Hoven³¹⁴, quien informó una comparación "one-to-one" de nueve herramientas predictivas. La mayoría de los nomogramas incluyen el tamaño del tumor, la invasión linfovascular y el tamaño de las metástasis del GC. En las series con OSNA, los valores varían entre 0.65-0.73¹⁹⁸⁻²⁰⁰, donde la mayoría incluyen la CTT y la ILV.

Sin embargo, estos modelos están relacionados con la predicción de afectación de GNCs y no con la predicción de GCs. En este contexto, hasta la fecha, no ha sido publicado ningún modelo predictivo en relación con la afectación del GC, que haya estudiado la relación entre las distintas variables con el resultado del GC mediante el análisis método OSNA.

En relación con la afectación del GC, el único nomograma predictivo disponible y ampliamente difundido es el publicado por Bevilacqua et al²⁰⁴. Este incluye 9 variables: la edad, el tamaño T, el tipo de tumor, la ILV, multifocalidad, grado nuclear, localización tumoral y el estado de RE y RP, con una capacidad discriminatoria del 0.75.

El AUC es conveniente realizarlo para identificar los verdaderos positivos, es decir, pacientes con riesgo de metástasis en GNCs en los que se no se pueda omitir la LA. Sin embargo, una de las propiedades del AUC es que es invariable al umbral de clasificación (mide la calidad de las predicciones del modelo, sin tener en cuenta qué umbral de clasificación se elige), por lo que en aquellos casos en los que hay amplias discrepancias en las consecuencias de los FN frente a los FP, es posible que sea fundamental minimizar un tipo de error de clasificación (modificación del umbral). Es por ello que el AUC no permite clasificar a un grupo de pacientes de bajo riesgo ($\leq 10\%$ de metástasis GNCs)¹⁹⁹ en el cual poder omitir la LA.

Entre los estudios previos que analizaron la predicción de afectación del GC, algunos ya establecieron combinaciones de características tumorales, principalmente histológicas, de bajo riesgo de afectación de éste.

Así, Viale G²⁰², informó de un 9.5% de probabilidad de metástasis en el GC en tumores sin ILV, y un riesgo $>77\%$ cuando la ILV estuvo presente en pacientes con tumores $>2\text{cm}$. Sin embargo, no halló ninguna combinación de variables que tuviese un riesgo menor del 9.5% para evitar la realización de la BSGC, por lo que recomendó de forma categórica el análisis a todos los pacientes. Silverstein et al³¹¹, hallaron un riesgo $\leq 6\%$ de metástasis en los GNCs axilares para tumores sin ILV, $\leq 15\text{ mm}$ y bien diferenciados. Chua et al³¹² identificaron a un grupo de pacientes de bajo riesgo, sin ILV, entre los que no se halló metástasis ganglionares axilares.

Por un lado, todos estos estudios no diferenciaron entre el tipo de metástasis ganglionar (CTA, micro o macrometástasis) y por otro, en todos se realizó el análisis por el método tradicional (H&E). En este sentido, los resultados que aquí se presentan incluyendo un 60.1% de los análisis IO del GC realizados por técnica OSNA, lo que podría justificar el aumento discriminatorio de la carga metastásica ganglionar.

En el estudio de Canavese G. et al³⁰⁵, en el que estudió la predicción de afectación de GNCs, sugirió que podría evitarse la LA, en un grupo de pacientes de bajo riesgo ($\leq 15\%$ de probabilidad de tener ≥ 1 GNCs adicional tras una BSGC positiva), entre los que se

encontraban pacientes con tumores G2-G1, con 1 y/o 2 GCs afectos, respectivamente, independientemente del estado HER2neu. Por otro lado, también identificó tumores G3/G2+ 2 GCs positivos, como pacientes de alto riesgo.

En el presente estudio, la capacidad de predicción de indicación o no de LA tras el resultado del análisis IO del GC, fue calculada basándose en las variables significativas del modelo de regresión logística multivariante, incluyéndose la ILV, el GH, el número de GC aislados y la clasificación molecular subrogada. Si la realización o no de la LA depende del resultado del análisis IO del GC, con el conjunto de variables preoperatorias obtendríamos la probabilidad de que se indique o no la realización de este procedimiento con suficiente precisión diagnóstica.

La capacidad discriminativa de los modelos predictivos presentó una alta probabilidad (>95%) de identificar correctamente a aquellos pacientes con baja carga metastásica (menos o igual a 2 GC con macrometástasis) que no van a tener indicación de LA, y por tanto pacientes en los que podría evitarse el análisis IO del GC.

Cuando se analizó como influían éstas con el resultado del GC, se halló que el 72.5% de los pacientes sin ILV tumoral, presentaron significativamente ausencia o mínima enfermedad metastásica en el GC (GC negativo o CTA), mientras que el 51.7% de los pacientes con presencia de ILV se relacionó de forma significativa con el resultado macrometastásico, por lo que el 10.6% de los pacientes sin ILV con macrometástasis, podría justificarse por la presencia de otras características biológicas tumorales de mal pronóstico. De esta manera, y debido a que la ILV fue una de las variables más fuertemente relacionadas con el resultado diagnóstico en la biopsia IO del GC, la ausencia de ILV podría establecerse como factor de bajo riesgo predictivo de indicación de LA y su presencia como de alto riesgo.

El GH fue otra de las variables más poderosas relacionadas con el resultado del análisis IO de la BSGC. Según los resultados analizados, solo un 4.2% de los pacientes con GH G1 presentaron afectación macrometastásica en comparación con el 60.4% de los pacientes con GH G3. Estas diferencias significativas junto a la ausencia de enfermedad

metastásica del GC de los tumores G1 (78.4%), clasifica a éstos como factor de bajo riesgo y a los tumores G3 como factor de alto riesgo predictivo de indicación de LA. Aunque existe una tendencia significativamente mayor de los tumores G2 a presentar ausencia de enfermedad metastásica en el GC (63,1%), otro porcentaje no despreciable se relacionó con la presencia de macrometástasis, por lo que nos sugiere que en su capacidad predictora van a influir la presencia de otras variables.

El aumento del número de GCs aislados intraoperatoriamente, aumentó la probabilidad de hallar macrometástasis, siendo significativa cuando se detectaron 3 o más GCs. Sin embargo, más del 50% de los pacientes con 1,2 y 3 o más GC aislados presentó ausencia de enfermedad metastásica ganglionar o mínima sin empeoramiento pronóstico.

Cuando el análisis IO del GC se realizó mediante la técnica OSNA, el aumento de la capacidad diagnóstica de la enfermedad metastásica ganglionar asociada a ésta influyó en la capacidad significativa predictiva independiente de la clasificación molecular subrogada, no presente en la técnica tradicional. En este estudio el tumor HER2neu es el que presentó una mayor tendencia con el resultado de macrometástasis, pero sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a los tumores luminal y TN. Aunque, en el 61.1% de los tumores luminales, el 50% de los HER2 y el 45.7% de los TN presentaron GC negativo o CTA, sólo los luminales se relacionaron significativamente con la presencia de CTA.

En resumen, entre las variables del modelo que se analizaron para estudiar la relación con el resultado del análisis IO del GC, el diagnóstico de macrometástasis fue significativo en los tumores con ILV, con un grado histológico G3- G2 y la detección de 3 o más GCs. Incluso con estas variables que presentan una mayor tendencia a la enfermedad macrometastásica, siempre y cuando esté limitada a dos 2 GCs, la LA no estará indicada.

Con la intención de definir de una mejor forma el enfoque terapéutico individual, teniendo en cuenta las variables predictoras relacionadas con el resultado IO del GC, se

identificaron grupos de características tumorales probabilísticas de que, en un paciente dentro de los criterios ACOSOG, pueda evitarse la indicación de LA y con ello el análisis IO del GC. Para la identificación de estos grupos, se usaron los VP negativo y positivo, así como la tabla de clasificación entre lo observado y lo pronosticado por el modelo.

Según los resultados obtenidos, se identificaron diferentes conjuntos de características tumorales que, difirieron en la capacidad de predecir la indicación o no de LA. Las variables predictoras de baja carga metastásica (menos o 2 GCs macrometastásicos) o de la **NO indicación de LA**, presentaron una probabilidad <4% de indicar la LA en pacientes con baja carga tumoral (menos o 2 GCs con macrometástasis).

En la serie general o en los tumores analizados por H&E, los grupos de características tumorales identificados fueron:

- o tumores G1/G2 sin ILV o tumores con ILV y G1, independientemente del número de GCs detectados, y,
- o tumores G2 con ILV o tumores G3 sin ILV con hasta 1 GC aislado.

En la serie OSNA, se identificaron como predictores de NO indicación de LA:

- o tumores G1/G2 con o sin ILV independientemente del subtipo de la clasificación molecular subrogada, y,
- o tumores G3 sin ILV del tipo Luminal o TN.

Entre el conjunto de variables tumorales identificadas y clasificadas como predictores de alta carga metastásica (>2 GCs macrometastásicos) o de la **indicación de LA**, se hallaron:

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

En la serie general o H&E:

- o tumores G3 con ILV independientemente del número de GCs aislados y,
- o tumores G2 con ILV o tumores G3 sin ILV con 2 o más GC aislados.

En la serie por método OSNA:

- o tumores G3 con ILV independientemente de la clasificación molecular subrogada y,
- o tumores G3 sin ILV con perfil molecular HER2 neu.

Estos hallazgos se resumen en las **figuras 37 y 38**.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

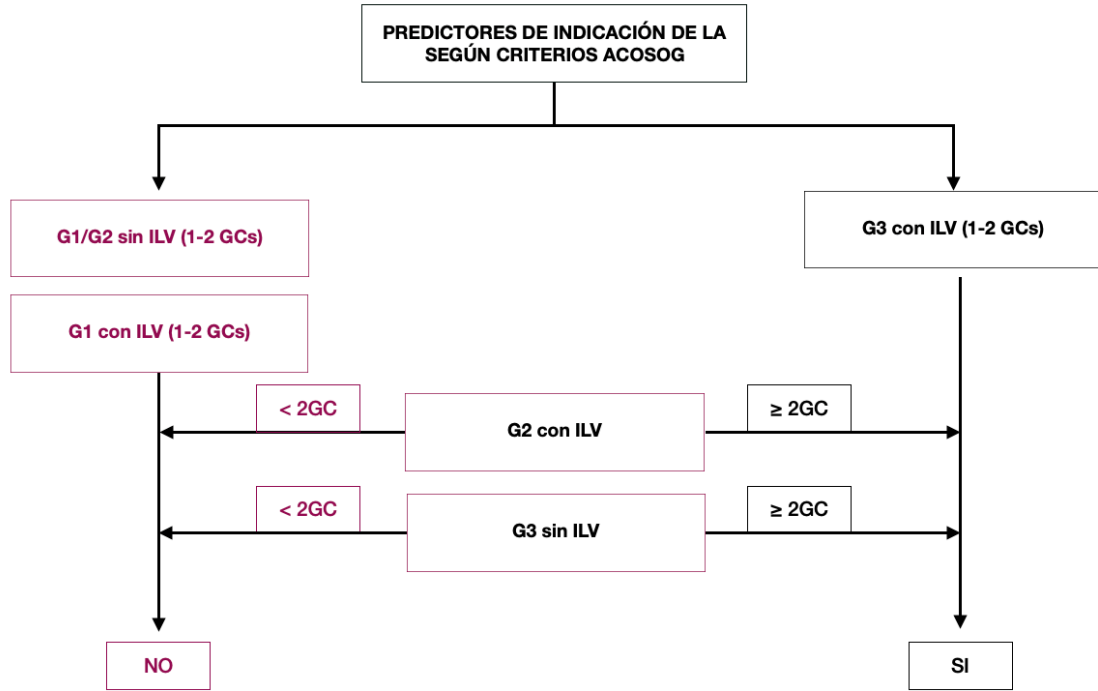


Figura 37. Factores predictivos histológicos de la indicación de la LA según criterios ACOSOG. (Fuente; elaboración propia).

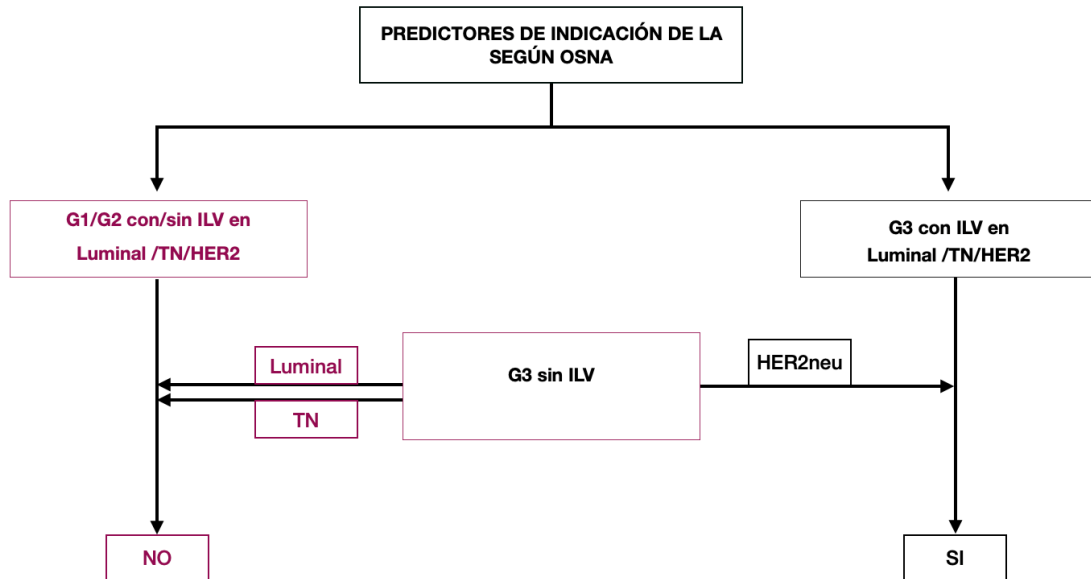


Figura 38. Factores predictivos histológicos de la indicación o no de LA (Fuente; elaboración propia).

Entre los índices de validación diagnóstica de los modelos, se halló una especificidad mayor del 95% en las tres series, siendo los VPN por encima del 90% (89,4% en el caso de la serie OSNA), de forma que en aquellos pacientes que presenten alguna de las combinaciones de las características tumorales clasificadas como predictoras de la NO indicación de LA, podría omitirse el análisis IO del GC, con una seguridad >90% o, dicho de otro modo, sin comprometer la seguridad oncológica de la paciente, con una probabilidad error de entre 2.1%-3.8%, dependiendo de la técnica utilizada.

Sin embargo, los pacientes con características tumorales predictoras de indicación de LA, según los índices de validación diagnóstica, solamente indicaron correctamente la LA en el 45% de los pacientes con alta carga metastásica (o que no cumplieron criterios ACOSOG), aunque por encima del 70% (67.9% en la serie general) de los pacientes con indicación de LA, fueron diagnosticados correctamente de alta carga metastásica (>2 GC macrometastásicos). De todas formas, las diferencias entre los resultados hallados sugieren pensar en la existencia de variables o factores intrínsecos tumorales desconocidos que influyan en el comportamiento de las ya conocidas hasta el momento.

Los modelos que se plantean en este estudio son imperfectos ya que, en la serie general, el VPN fue del 91% y el VPP del 67.9%. Esto significa que, si se seleccionan dos mujeres al azar, una con alta carga metastásica que implique la LA y otra sin criterios de indicación de ésta (≤ 2 GCs macrometastásicos), existe una probabilidad del 91% que el modelo prediga con una probabilidad más alta a la mujer que sin indicación de LA tenga realmente dos o menos GCs con macrometástasis, y una probabilidad del 67.9% de que el modelo prediga correctamente a la mujer que con indicación de LA realmente tenga criterios para ello (>2 GCs con macrometástasis). Sin embargo, esta probabilidad aumenta de forma significativa (78.1%) cuando en análisis IO del GC se realiza por técnica OSNA. Una de las ventajas que presenta esta técnica, frente al análisis por H&E, es su utilidad para guiar la toma de decisiones en los pacientes que no cumplan completamente con los criterios ACOSOGZ0011, o para los grupos infrarrepresentados como los HER2neu o TN.

Los estudios publicados en la literatura a cerca del análisis por método OSNA, se centran en determinar si la CTT (carga tumoral total) del GC predice metástasis en GNCs^{155,198,200,206,315}. Hasta ahora no se ha hallado ningún estudio específicamente diseñado y dirigido a conocer aquellas variables que predigan o se relacionen con la afectación del GC, en el contexto de la técnica OSNA. Por lo que este estudio sería pionero en analizar estas variables, el método OSNA y su repercusión en indicar la necesidad de la biopsia IO.

Aunque clásicamente el estado axilar ha sido considerado como el factor pronóstico más poderoso de la supervivencia de los pacientes en el CM, así como la LA y, posteriormente la BCG, la herramienta para estimar el pronóstico y elegir el tratamiento adyuvante, recientemente, ensayos clínicos han demostrado que el manejo terapéutico (terapia sistémica adyuvante) se ha ofrecido a pacientes de acuerdo con las características primarias del tumor e independientemente del estado axilar con un beneficio equivalente de la supervivencia^{316,317}. En este contexto, ya no sería necesario determinar el número exacto de ganglios afectados, de forma que en pacientes con CM T1-T2cN0M0, que cumplan con los criterios ACOSOG Z0011 (CC + RT + tratamiento adyuvante), y presenten características tumorales de predicción de NO LA, podría plantearse evitar el análisis IO del GC. Esto sugiere un cambio en la clínica práctica, al suponer un riesgo $\leq 3.8\%$, con un VPN de más del 90%. Además, en aquellos centros donde se disponga del método OSNA como método de análisis IO del GC, también se debe tener en cuenta la clasificación molecular subrogada del tumor.

Aportaciones, limitaciones del estudio y perspectivas futuras

Con este estudio se ha pretendido aportar cierta evidencia a la hora de aumentar la eficiencia de un procedimiento diagnóstico, tan extendido como demostradamente útil en la estadificación del cáncer de mama, como es la BSGC. La posibilidad de ahorrar tiempo y recursos intraoperatorios al poder evitar el análisis intraoperatorio del GC, se ve refrendada por un modelo matemático, objetivo, en el que se utilizan variables

concretas que coinciden, de manera amplia, con las encontradas en otras series y modelos, por otros autores, especialmente en lo referente a evaluar variables de la BAG relacionadas con el estado de RH, HER2neu y el subtipo molecular^{318,319}.

La aportación más reseñable radicaría, sobre todo, en la sustentación del modelo en el valor predictivo negativo del mismo, aportando una información relevante a la hora de conocer los casos en que no fuese imprescindible la realización del citado análisis, más que para conocer su indicación.

En este contexto, hay autores que han hallado limitaciones en los nomogramas propuestos (no solo en el que se presenta en este estudio) debido, en concreto, a dificultades en la detección de la ILV, habiéndose publicado discrepancias hasta en un 30%, lo que obliga a una adecuada valoración e interpretación de los resultados tras la BAG^{320,321}. El presente modelo deriva de los resultados en un solo centro, considerando exclusivamente la actividad de un grupo de profesionales (cirujanos, médicos nucleares, patólogos) muy homogéneo. Esto imprime un alto grado de validez interna al mismo pero, por contra, necesita de futuros estudios de validación externa con series procedentes de centros distintos al que describe el modelo.

También el hecho de ser un estudio retrospectivo con una muestra definida por la experiencia clínica derivada de la asistencia, con una selección no probabilística, limita la evidencia de las conclusiones a las que se llega, e implica la recomendación de futuros estudios prospectivos diseñados a tal efecto validatorio.

En relación con las perspectivas futuras de la técnica de la BSGC, podría argüirse que, el desarrollo de diferentes métodos de diagnóstico por imagen, así como la experiencia con otros que se encuentran en fase de estudio (como la ecografía en el estudio SOUND) vayan a limitar en un futuro la indicación de la BSGC como procedimiento estadificador. A esto hay que añadir el aumento cada vez más importante de evidencias sobre la utilidad pronóstica de nuevas variables de índole biológico (marcadores tumores, expresión de receptores, activaciones o inhibiciones génicas...), que podrían llegar a hacer innecesaria esta técnica. Sin embargo, este mismo desarrollo

en el conocimiento biológico de esta enfermedad tumoral ha impulsado de forma muy importante modalidades terapéuticas hasta hace pocos años desconocidas en su vertiente práctica (si bien conocidas en el ámbito de la investigación) como es la inmunoterapia.

La clave de la inmunoterapia reside en conocer los mecanismos con los que el sistema inmunitario puede atacar a las células tumorales, cómo estas evaden la respuesta inmune y cómo se puede actuar desde el punto de vista clínico para facilitar lo primero y evitar lo segundo, consiguiendo un tratamiento efectivo de la enfermedad, ya no solo local/regional, sino a distancia.

Resulta trascendente en este contexto que uno de los puntos principales de encuentro entre el sistema inmunitario y la enfermedad tumoral es, precisamente, el GC. Conocer los cambios biológicos que acontecen y sus repercusiones ya han sido objeto de recientes estudios³¹⁸. Estos hallazgos, que están ampliando los diferentes protocolos diagnósticos y terapéuticos basados en la combinación de la inmunoterapia con otros tratamientos (terapias dirigidas a dianas moleculares, radioterapia,...), precisarían de un conocimiento muy preciso de esta interrelación entre tumor y sistema inmunitario del paciente, y esta información podría obtenerse, al menos teóricamente, del estudio del GC.

De esta forma puede observarse que, al menos de una forma hipotética, la finalidad del uso de la BSGC pueda desplazarse en un futuro no muy lejano de un sentido estadificador o pronóstico a otro predictivo, para conocer la eficacia de diferentes tratamientos. Este cambio puede requerir un análisis más detenido y complejo (molecular o no) de un material biológico que, de utilizarse durante la cirugía, no sería posible tener en el estudio diferido. De nuevo, éste sería otro argumento para reconocer la utilidad (¿futura?) de la BSGC pero evitando, en especial si su resultado no conlleva un cambio de actitud durante la cirugía, el análisis intraoperatorio del GC en pacientes con cáncer de mama.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

CONCLUSIONES

El grado histológico, la invasión linfovascular y el número de ganglios centinelas aislados, constituyen variables preoperatorias con relevancia predictiva de la necesidad de LA basada en el resultado del análisis IO de la BSGC, y por tanto en la indicación de dicho análisis.

En el estudio intraoperatorio del GC con H&E aplicando los criterios ACOSOGZ0011, muestra como variables preoperatorias predictivas de la necesidad de la biopsia IO del GC para indicar la LA: el grado de diferenciación, la invasión linfovascular y el número de ganglios centinelas aislados.

El estudio intraoperatorio del GC con OSNA, muestra como variables preoperatorias predictivas de la necesidad de la biopsia IO del GC para la indicación de LA: la clasificación molecular subrogada, el grado histológico y la invasión linfovascular.

Fundamentado en lo anterior, es posible elaborar modelos matemáticos predictivos específicos para cada metodología, con suficiente capacidad discriminativa para decidir la necesidad del análisis IO del GC.

Estudio de los factores predictivos del resultado del análisis intraoperatorio de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y su implicación en la indicación del mismo.

CONCLUSIONS

The histological grade, lymphovascular invasion and the number of isolated sentinel nodes, are preoperative variables with predictive relevance of the need for LA based on the result of the IO analysis of the BSGC, and therefore in the indication of such analysis.

In the intraoperative study of the GC with H&E applying the criteria ACOSOGZ0011, it shows as predictive preoperative variables of the need of the IO biopsy of the GC to indicate the LA: the differentiation degree, the lymphovascular invasion and the number of isolated sentinel nodes.

The intraoperative study of the GC with OSNA, shows as predictive preoperative variables of the necessity of the IO biopsy of the GC for the indication of LA: the subrogated molecular classification, the histological grade and the lymphovascular invasion.

According to this, it is possible to elaborate specific predictive mathematical models for each methodology, with enough discriminative capacity to decide the need of IO analysis of GC.

BIBLIOGRAFÍA

1. ECIS. European Cancer Information System. Incidence and mortality estimates 2020. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-AEE%2-All%4-1,2%3-All%6-0,14%5-2008,2008%7-7,8%CEstByCancer%X0_8-5%CEstRelativeCanc%X1_8-3%X1_9-AE28. Published 2020. Accessed November 14, 2019.
2. Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed November 14, 2019.
3. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>. Accessed October 26, 2020.
4. Esteller M. Molecular origins of cancer: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11). doi:10.1056/NEJMra072067
5. César A. Rodríguez Sánchez, Roberto Escala Conejo AOH. Factores de riesgo en cáncer de mama. In: *Manual de Práctica Clínica En Senología 2019*. ; 2019:585.
6. Rodríguez CA, Gómez A, Del Barco E et al. Oncología Clínica 6ª Ed. In: ; 2019:p.131-148.
7. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):123-139. doi:10.1007/s10549-007-9632-6
8. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis H V., Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg*. 2017;69(3):313-317. doi:10.1007/s13304-017-0424-1
9. Gentilini O, Veronesi U. Staging the Axilla in Early Breast Cancer: Will Imaging Replace Surgery? *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1031-1032. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2337
10. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;230:208-211. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.05.018
11. V B, D B, R D, R P, G R. Breast cancer and abortion: Collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet*. 2004;363(9414):1007-1016. doi:10.1016/S0140-6736(04)15835-2
12. Pike MC, Wu AH, Spicer D V., Lee S, Pearce CL. Estrogens, Progestins, and Risk of Breast Cancer. In: *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings*. Ernst Schering Found Symp Proc; 2008:127-150. doi:10.1007/2789_2007_059
13. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229-237. doi:10.1056/NEJMoa044383

14. Guray M, Sahin AA. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management. *Oncologist*. 2006;11(5):435-449. doi:10.1634/theoncologist.11-5-435
15. Castells X, Domingo L, Corominas JM, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(1):237-244. doi:10.1007/s10549-014-3208-z
16. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978;42(2):737-769. doi:10.1002/1097-0142(197808)42:2<737::AID-CNCR2820420247>3.0.CO;2-T
17. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):290-303. doi:10.3322/caac.21393
18. Lewis JL, Lee DY, Tartter PI. The significance of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4124-4128. doi:10.1245/s10434-012-2538-5
19. Fu FM, Gilmore RC, Jacobs LK. Ductal Carcinoma In Situ. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):725-745. doi:10.1016/j.suc.2018.03.007
20. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(4):227-238. doi:10.1038/nrclinonc.2015.8
21. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: Ten-year results of european organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853 - A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3381-3387. doi:10.1200/JCO.2006.06.1366
22. Agustsson AS, Birgisson H, Agnarsson BA, et al. In situ breast cancer incidence patterns in Iceland and differences in ductal carcinoma in situ treatment compared to Sweden. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-74134-5
23. Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, De Boniface J. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2014;101(5):488-494. doi:10.1002/bjs.9404

24. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: Clinical syndrome and molecular determinants. *Breast Cancer Res.* 2000;2(6):423-429. doi:10.1186/bcr89
25. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): A review of the literature. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2113-2122. doi:10.1200/JCO.2005.02.8035
26. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: Comparison of observed with predicted mortality. *BMJ.* 2000;321(7262):665-669. doi:10.1136/bmj.321.7262.665
27. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AGH, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2003;163(10):1194-1199. doi:10.1001/archinte.163.10.1194
28. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: Bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology.* 2002;224(2):569-576. doi:10.1148/radiol.2242011215
29. Drukteinis JS, Gombos EC, Raza S, Chikarmane SA, Swami A, Birdwell RL. MR imaging assessment of the breast after breast conservation therapy: Distinguishing benign from malignant lesions. *Radiographics.* 2012;32(1):219-234. doi:10.1148/rg.321115016
30. Pisano EP, Fajardo LL, Caudry DJ, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: Results from the Radiologic Diagnostic Oncology Group V. *Radiology.* 2001;219(3):785-792. doi:10.1148/radiology.219.3.r01jn28785
31. Parker SH, Dennis MA, Kaske TI. Identification of the sentinel node in patients with breast cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(4):809-823. doi:10.1016/S0033-8389(05)70202-5
32. Park H-L, Hong J. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. *Gland Surg.* 2014;3(2):120-127. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2014.02.03
33. Hofvind S, Vacek PM, Skelly J, Weaver DL, Geller BM. Comparing screening mammography for early breast cancer detection in Vermont and Norway. *J Natl*

- Cancer Inst.* 2008;100(15):1082-1091. doi:10.1093/jnci/djn224
34. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet.* 2000;355(9203):528-533. doi:10.1016/S0140-6736(99)06341-2
 35. Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol.* 2015;26(5):1019-1025. doi:10.1093/annonc/mdv062
 36. Rakha EA, Patel A, Powe DG, et al. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(10):1472-1479. doi:10.1097/PAS.0b013e3181f01916
 37. Abner AL, Collins L, Peiro G, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer.* 1998;83(12):2502-2508. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19981215)83:12<2502::AID-CNCR14>3.0.CO;2-I
 38. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187. doi:10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cnrcr2820630129>3.0.co;2-h
 39. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):309-330. doi:10.1007/s10549-007-9556-1
 40. American College of Surgeons. Breast Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. In: ; 2017.
 41. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: Population based study in 173 797 patients. *BMJ.* 2015;351. doi:10.1136/bmj.h4901
 42. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983;52(9):1551-1557. doi:10.1002/1097-0142(19831101)52:9<1551::AID-CNCR2820520902>3.0.CO;2-3
 43. HALSTED WS. THE RESULTS OF RADICAL OPERATIONS FOR THE CURE OF CARCINOMA OF THE BREAST.*. *Ann Surg.* 1907;46(1):1-19. doi:10.1097/00000658-190707000-00001

44. Dawson PJ, Ferguson DJ, Karrison T. The pathologic findings of breast cancer in patients surviving 25 years after radical mastectomy. *Cancer*. 1982;50(10):2131-2138. doi:10.1002/1097-0142(19821115)50:10<2131::AID-CNCR2820501027>3.0.CO;2-A
45. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 1991;68(10):2142-2149. doi:10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142::AID-CNCR2820681010>3.0.CO;2-D
46. Pinder SE, Murray S, Ellis IO, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer*. 1998;83(8):1529-1539. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1529::AID-CNCR7>3.0.CO;2-V
47. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4). doi:10.1186/bcr2607
48. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER program. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(8):1048-1052. doi:10.5858/arpa.2013-0435-OA
49. Natrajan R, Lambros MBK, Geyer FC, et al. Loss of 16q in high grade breast cancer is associated with estrogen receptor status: Evidence for progression in tumors with a luminal phenotype? *Genes Chromosom Cancer*. 2009;48(4):351-365. doi:10.1002/gcc.20646
50. ELSTON CW, ELLIS IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-410. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
51. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3153-3158. doi:10.1200/JCO.2007.15.5986
52. Anderson TJ, Alexander FE, Lamb J, Smith A, Forrest APM. Pathology characteristics

- that optimize outcome prediction of a breast screening trial. *Br J Cancer*. 2000;83(4):487-492. doi:10.1054/bjoc.2000.1286
53. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;22(3):207-219. doi:10.1007/BF01840834
54. Green AR, Soria D, Stephen J, et al. Nottingham prognostic index plus: Validation of a clinical decision making tool in breast cancer in an independent series. *J Pathol Clin Res*. 2016;2(1):32-40. doi:10.1002/cjp2.32
55. Böcker W. [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 2002;86:116-119. doi:14143445
56. Lee AKC, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1457-1465. doi:10.1200/JCO.1990.8.9.1457
57. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):357-362. doi:10.1016/j.ejca.2005.10.021
58. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670-3680. doi:10.1002/cncr.26711
59. Mittendorf EA, Sahin AA, Tucker SL, et al. Lymphovascular invasion and lobular histology are associated with increased incidence of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes from early-stage breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3369-3377. doi:10.1245/s10434-008-0153-2
60. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):357-362. doi:10.1016/j.ejca.2005.10.021
61. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: Analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg*. 2000;191(1):1-6. doi:10.1016/S1072-7515(00)00310-0
62. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of

- peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007;18(10):1632-1640. doi:10.1093/annonc/mdm268
63. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg*. 2004;240(2):306-312. doi:10.1097/01.sla.0000133355.48672.22
64. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer*. 1995;76(10):1772-1778. doi:10.1002/1097-0142(19951115)76:10<1772::AID-CNCR2820761014>3.0.CO;2-O
65. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):729-735. doi:10.1093/jnci/djp090
66. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol*. 1985;16(12):1212-1218. doi:10.1016/s0046-8177(85)80033-2
67. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017;75:284-298. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.017
68. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-1557. doi:10.1093/annonc/mdz235
69. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-2795. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529
70. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
71. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical

- determination of oestrogen receptor: Comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1996;74(9):1445-1451. doi:10.1038/bjc.1996.563
72. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (80-)*. 1987;235(4785):182-191. doi:10.1126/science.3798106
73. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383
74. Moasser MM, Krop IE. The evolving landscape of HER2 targeting in breast cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1154-1161. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2286
75. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. doi:10.1038/35021093
76. Sørilie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-8423. doi:10.1073/pnas.0932692100
77. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-536. doi:10.1038/415530a
78. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-1546. doi:10.1093/annonc/mdv221
79. Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J. Breast cancer cell line classification and Its relevance with breast tumor subtyping. *J Cancer*. 2017;8(16):3131-3141. doi:10.7150/jca.18457
80. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
81. Petkov VI, Miller DP, Howlander N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: A SEER population-based study. *npj Breast Cancer*. 2016;2(1). doi:10.1038/npjbcancer.2016.17

82. Veronesi U, Zurrída S. Preserving life and conserving the breast. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):736. doi:10.1016/S1470-2045(09)70117-2
83. HALSTED WS. THE RESULTS OF OPERATIONS FOR THE CURE OF CANCER OF THE BREAST PERFORMED AT THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL FROM JUNE, 1889, TO JANUARY, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555. doi:10.1097/00000658-189407000-00075
84. Urban JA. Extended radical mastectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 1963;106(3):399-404. doi:10.1016/0002-9610(63)90122-3
85. Kaae S. Mastectomy and Irradiation in Breast Cancer. In: Springer, Berlin, Heidelberg; 1982:187-209. doi:10.1007/978-3-642-95377-4_2
86. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2(1):7-13. doi:10.1038/bjc.1948.2
87. Madden JL, Kandalajt S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972;175(5):624-634. doi:10.1097/00000658-197205000-00002
88. AUCHINCLOSS H. SIGNIFICANCE OF LOCATION AND NUMBER OF AXILLARY METASTASES IN CARCINOMA OF THE BREAST. *Ann Surg.* 1963;158(1):37-46. doi:10.1097/00000658-196307000-00008
89. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567-575. doi:10.1056/NEJMoa020128
90. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med.* 1981;305(1):6-11. doi:10.1056/NEJM198107023050102
91. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1990;26(6):668-670. doi:10.1016/0277-5379(90)90113-8
92. Sarrazin D, Lê M, Rouëssé J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer.* 1984;53(5):1209-1213. doi:10.1002/1097-0142(19840301)53:5<1209::aid-cnrcr2820530531>3.0.co;2-y

93. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 1985;312(11):665-673. doi:10.1056/NEJM198503143121101
94. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 1989;320(13):822-828. doi:10.1056/NEJM198903303201302
95. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-1232. doi:10.1056/NEJMoa020989
96. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1143-1150. doi:10.1093/jnci/92.14.1143
97. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2240-2246. doi:10.1200/JCO.2001.19.8.2240
98. Recht A, Solin LJ. Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: The Importance of Local Control. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21(1):3-9. doi:10.1016/j.semradonc.2010.08.001
99. Poortmans P, Aznar M, Bartelink H. Quality Indicators for Breast Cancer: Revisiting Historical Evidence in the Context of Technology Changes. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(1):29-39. doi:10.1016/j.semradonc.2011.09.007
100. Fisher B. Laboratory and Clinical Research in Breast Cancer. *Cancer Res.* 1980;(40):3863-3874. doi:10.1158/0008-5472.can-07-6871
101. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer.* 2013;119(7):1402-1411. doi:10.1002/cncr.27795

102. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014;149(3):267-274. doi:10.1001/jamasurg.2013.3049
103. Fisher S, Gao H, Yasui Y, Dabbs K, Winget M. Survival in stage I-III breast cancer patients by surgical treatment in a publicly funded health care system. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015;26(6):1161-1169. doi:10.1093/annonc/mdv107
104. Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3836-3845. doi:10.1245/s10434-015-4441-3
105. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):412-419. doi:10.1016/S1470-2045(12)70042-6
106. Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 1985;5(1):17-21. doi:10.1007/bf01807645
107. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):143-149. doi:10.1200/JCO.1999.17.1.143
108. Shen H, Yuan J, Yang Y, et al. Prognostic analysis in a Chinese population with T1-2N1 breast cancer: Did patients with 1 or 2, and 3 positive axillary lymph nodes have similar survival outcomes? *J Surg Oncol.* 2015;112(6):569-574. doi:10.1002/jso.24062
109. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg.* 2001;25(6):767-772. doi:10.1007/s00268-001-0003-x
110. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early

- breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279-293. doi:10.1007/s10549-005-9025-7
111. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and Psychological Morbidity After Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):143-143. doi:10.1200/JCO.1999.17.1.143
112. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3657-3663. doi:10.1200/JCO.2006.07.4062
113. Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V, Klein SR, Vargas HI. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. *Am Surg.* 1999;65(10):995-998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10515551>. Accessed April 19, 2020.
114. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):e430-e441. doi:10.1016/S1470-2045(16)30311-4
115. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer.* 1981;48(8):1863-1872. doi:10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1863::aid-cncr2820480825>3.0.co;2-u
116. Gardner B, Feldman J, Wood WC, et al. Are positive axillary nodes in breast cancer markers for incurable disease? In: *Annals of Surgery.* Vol 218. ; 1993:270-278. doi:10.1097/00000658-199309000-00006
117. Van De Water W, Markopoulos C, Van De Velde CJH, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(6):590-597. doi:10.1001/jama.2012.84
118. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: Results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med.* 2006;3(3):321-328. doi:10.1371/journal.pmed.0030025
119. Bastiaannet E, Liefers GJ, De Craen AJM, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival

- in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(3):801-807. doi:10.1007/s10549-010-0898-8
120. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam C-M, Zahrieh D, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):337-344. doi:10.1200/JCO.2005.01.5784
121. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet.* 1966;123(1):10-14.
122. WEINBERG JA. Identification of regional lymph nodes in the treatment of bronchiogenic carcinoma. *J Thorac Surg.* 1951;22(5):517-526. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14889590>. Accessed April 15, 2020.
123. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456-466. doi:10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I
124. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399. doi:10.1001/archsurg.1992.01420040034005
125. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993;2(3):137-143. doi:10.1016/0960-7404(93)90001-f
126. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-Access Surgery for Staging of Malignant Melanoma. *Arch Surg.* 1995;130(6):654-658. doi:10.1001/archsurg.1995.01430060092018
127. van der Veen H, Hoekstra OS, Paul MA, Cuesta MA, Meijer S. Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg.* 1994;81(12):1769-1770. doi:10.1002/bjs.1800811220
128. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-340. doi:10.1016/0960-7404(93)90064-6
129. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.*

- 1996;349(9069):1864-1867. doi:10.1016/S0140-6736(97)01004-0
130. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The Sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339(14):941-946. doi:10.1056/NEJM199810013391401
131. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1720-1726. doi:10.1200/JCO.1999.17.6.1720
132. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg.* 2005;241(1):48-54. doi:10.1097/01.sla.0000149429.39656.94
133. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. In: *Annals of Surgery.* Vol 220. Lippincott Williams and Wilkins; 1994:391-401. doi:10.1097/00000658-199409000-00015
134. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1996;349(9069):1864-1867. doi:10.1016/S0140-6736(97)01004-0
135. Giménez J, Botella-Estrada R, Hernández D, et al. Anaphylaxis after peritumoral injection of sulpham blue 1% for identification of the sentinel node in lymphatic mapping of the breast: Case report. *Eur J Surg.* 2001;167(12):921-923. doi:10.1080/110241501753361622
136. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15(8). doi:10.1016/S1470-2045(13)70590-4
137. Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: The SentiMAG multicentre trial. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1237-1245. doi:10.1245/s10434-013-3379-6
138. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: A meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(9):2239-2251. doi:10.1007/s00268-012-1623-z
139. Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos K, Bonatsos VG, Bonatsos G. Prospective

- comparison of peritumoral and subareolar injection of blue dye alone, for identification of sentinel lymph nodes in patients with early stage breast cancer. *J Surg Oncol*. 2011;104(1):37-40. doi:10.1002/jso.21897
140. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. 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*. 2003;39(12):1654-1667. doi:10.1016/S0959-8049(03)00203-X
141. Van Diest PJ, Torrenge H, Borgstein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology*. 1999;35(1):14-18. doi:10.1046/j.1365-2559.1999.00667.x
142. Veronesi U, Zurrada S, Mazzarol G, Viale G. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. *World J Surg*. 2001;25(6):806-808. doi:10.1007/s00268-001-0009-4
143. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer*. 2009;115(7):1555-1562. doi:10.1002/cncr.24182
144. Hunt KK, Ballman K V., McCall LM, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: Results of the ACOSOG Z0010 trial. In: *Annals of Surgery*. Vol 256. Ann Surg; 2012:428-436. doi:10.1097/SLA.0b013e3182654494
145. L. BV. Avances y controversias en el manejo de la enfermedad ganglionar en cáncer de mama precoz. Estudio de ganglio centinela y OSNA. In: ; 2012.
146. Tanis PJ, Boom RPA, Koops HS, et al. Frozen Section Investigation of the Sentinel Node in Malignant Melanoma and Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(3):222-226. doi:10.1007/s10434-001-0222-2
147. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13(16):4807-4816. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2512
148. Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast

- cancer. *Int J Cancer*. 2008;122(11):2562-2567. doi:10.1002/ijc.23451
149. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, et al. One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; Results of the German study group. *Virchows Arch*. 2009;454(2):203-210. doi:10.1007/s00428-008-0703-9
150. Yasuhiro Tamaki, Akiyama F, Iwase T, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid file:///Volumes/TOSHIBA EXT/BIBLIOGRAFÍA TD DISCUSIÓN/jbh-13file:///Volumes/TOSHIBA EXT/BIBLIOGRAFÍA TD DISCUSIÓN/jbh-13-4. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2879-2884. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1881
151. Snook KL, Layer GT, Jackson PA, et al. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98(4):527-535. doi:10.1002/bjs.7347
152. Khaddage A, Berremila SA, Forest F, et al. Implementation of molecular intraoperative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(2):585-590. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378342/>. Accessed August 23, 2020.
153. Bernet L, Cano R, Martinez M, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: A reproducible molecular method: A multicentric Spanish study. *Histopathology*. 2011;58(6):863-869. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03836.x
154. Choi Y-L, Ahn SK, Bae YK, et al. One-step Nucleic Acid Amplification (OSNA): Intraoperative Rapid Molecular Diagnostic Method for the Detection of Sentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients in Korean Cohort. *J Breast Cancer*. 2010;13(4):366. doi:10.4048/jbc.2010.13.4.366
155. Osako T, Iwase T, Kimura K, et al. Intraoperative molecular assay for sentinel lymph node metastases in early stage breast cancer: A comparative analysis between one-step nucleic acid amplification whole node assay and routine frozen section histology. *Cancer*. 2011;117(19):4365-4374. doi:10.1002/cncr.26060
156. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol*. 2012;65(3):193-199. doi:10.1136/jclinpath-2011-200301
157. Cserni G. Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer

- metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(6):532-538. doi:10.1053/ejso.2001.1138
158. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
159. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(6):546-553. doi:10.1056/NEJMoa012782
160. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Dissection in Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: 15-Year Follow-Up Update of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(8):2494-2500. doi:10.1245/s10434-016-5177-4
161. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004561. doi:10.1002/14651858.CD004561.pub3
162. Wang Z, Wu L-C, Chen J-Q. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(3):675-689. doi:10.1007/s10549-011-1665-1
163. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008;247(2):207-213. doi:10.1097/SLA.0b013e31812e6a73
164. Tjan-Heijnen VC, de Boer M. Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study. *Discov Med.* 2009;8(42):137-139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833061/>. Accessed October 6, 2020.
165. ASCO. No Title.
166. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. In: *Annals of Oncology.* Vol 20. Ann

- Oncol; 2009;1319-1329. doi:10.1093/annonc/mdp322
167. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg.* 2005;241(1):48-54. doi:10.1097/01.sla.0000149429.39656.94
 168. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305. doi:10.1016/S1470-2045(13)70035-4
 169. Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):120-127. doi:10.1245/s10434-012-2569-y
 170. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;305(6):569-575. doi:10.1001/jama.2011.90
 171. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-420. doi:10.1097/SLA.0000000000001863
 172. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive breast cancer version 1.2016. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2016;14(3):324-354. doi:10.6004/jnccn.2016.0037
 173. Güth U, Myrick ME, Viehl CT, Schmid SM, Obermann EC, Weber WP. The post ACOSOG Z0011 era: Does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(8):645-650. doi:10.1016/j.ejso.2012.04.018
 174. Ngui NK, Elder EE, Jayasinghe UW, French J. Relevance of the american college of surgeons oncology group z0011 trial to breast cancer in the australian setting. *ANZ*

- J Surg.* 2013;83(12):924-928. doi:10.1111/ans.12388
175. Zhu Y, Zhou W, Zhou J, et al. Axillary Staging of Early-Stage Invasive Breast Cancer by Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology. *J Ultrasound Med.* 2016;35(5):885-893. doi:10.7863/ultra.15.06019
176. Delpech Y, Bricou A, Lousquy R, et al. The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: A multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2556-2561. doi:10.1245/s10434-013-2917-6
177. Ainsworth RK, Kollias J, Blanc A Le, Silva P De. The clinical impact of the American college of surgeons oncology group Z-0011 trial - Results from the BreastSurgANZ national breast cancer audit. *Breast.* 2013;22(5):733-735. doi:10.1016/j.breast.2012.11.005
178. Protocol 14PRT/0519. <https://www.thelancet.com/doi/story/10.1016/html.2014.12.08.1563>. Accessed September 13, 2020.
179. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Consensus on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Review of the Spanish Society of Senology and Breast Pathology 2013. *Rev Senol y Patol Mamar.* 2014;27(1):43-53. doi:10.1016/j.senol.2013.11.003
180. Peg V, Sansano I, Vieites B, et al. Role of total tumour load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. *Breast.* 2017;33:8-13. doi:10.1016/j.breast.2017.02.011
181. Piñero-Madróna A, Ripoll-Orts F, Sánchez-Méndez JI, et al. External validation of a prognostic model based on total tumor load of sentinel lymph node for early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* June 2020. doi:10.1007/s10549-020-05623-4
182. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast.* 2012;21(5):678-681. doi:10.1016/j.breast.2012.06.013
183. Khan A, Sabel MS, Nees A, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann*

- Surg Oncol.* 2005;12(9):697-704. doi:10.1245/ASO.2005.09.007
184. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, MacAskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: Meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg.* 2011;254(2):243-251. doi:10.1097/SLA.0b013e31821f1564
185. Rouzier R, Extra J-M, Klijanienko J, et al. Incidence and Prognostic Significance of Complete Axillary Downstaging After Primary Chemotherapy in Breast Cancer Patients With T1 to T3 Tumors and Cytologically Proven Axillary Metastatic Lymph Nodes. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1304-1310. doi:10.1200/jco.2002.20.5.1304
186. Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(12):1541-1552. doi:10.1002/bjs.10986
187. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-1078. doi:10.1200/JCO.2015.64.0094
188. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, et al. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg.* 2001;182(4):316-320. doi:10.1016/s0002-9610(01)00719-x
189. Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(10):1140-1151. doi:10.1245/ASO.2003.03.015
190. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: Assessment of an existing and a new predictive nomogram. In: *American Journal of Surgery.* Vol 190. Am J Surg; 2005:543-550. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.06.008
191. Kocsis L, Svébis M, Boross G, et al. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. In: *American Surgeon.* Vol 70. Am Surg; 2004:1019-1024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15586519/>. Accessed October 25, 2020.

192. Alran S, De Rycke Y, Fourchotte V, et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2195-2201. doi:10.1245/s10434-006-9331-2
193. Gur AS, Unal B, Ozbek U, et al. Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(1):30-35. doi:10.1016/j.ejso.2009.05.007
194. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(2):113-119. doi:10.1007/s10549-004-5781-z
195. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Pumshotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg.* 2008;95(3):302-309. doi:10.1002/bjs.5943
196. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: Assessment of an existing and a new predictive nomogram. In: *American Journal of Surgery.* Vol 190. Elsevier; 2005:543-550. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.06.008
197. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2008;8(1):1-15. doi:10.1186/1471-2407-8-66
198. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: A new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):87-93. doi:10.1007/s10549-013-2524-z
199. Di Filippo F, Di Filippo S, Ferrari AM, et al. Elaboration of a nomogram to predict nonsentinel node status in breast cancer patients with positive sentinel node, intraoperatively assessed with one step nucleic amplification: Retrospective and validation phase. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1). doi:10.1186/s13046-016-0460-6
200. Banerjee SM, Williams NR, Davidson TI, et al. The use of onestep nucleic acid

- amplification (OSNA) and tumour related factors in the treatment of axillary breast cancer: A predictive model. In: *European Journal of Surgical Oncology*. Vol 42. W.B. Saunders Ltd; 2016:641-649. doi:10.1016/j.ejso.2016.02.245
201. Fung V, Kohlhardt S, Vergani P, Zardin GJ, Williams NR. Intraoperative prediction of the two axillary lymph node macrometastases threshold in patients with breast cancer using a one-step nucleic acid cytokeratin-19 amplification assay. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(5):755-762. doi:10.3892/mco.2017.1404
202. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*. 2005;103(3):492-500. doi:10.1002/cncr.20809
203. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg*. 2001;71(12):723-728. doi:10.1046/j.1445-1433.2001.02266.x
204. Bevilacqua JLB, Kattan MW, Fey J V., Cody HS, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3670-3679. doi:10.1200/JCO.2006.08.8013
205. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. Byredefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast*. 2013;22(6):1114-1118. doi:10.1016/j.breast.2013.06.004
206. Piñero-Madróna A, Ruiz-Merino G, Bernet L, et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *Breast*. 2014;23(6):859-864. doi:10.1016/j.breast.2014.09.005
207. American College of Radiology. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS. In: D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB ME, ed. 5th ed. Richmond, Virginia: Reston; 2013.
208. Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition*. IARC Press. Lyon, France; 2012.
209. Joseph F. HAIR, Jr., Rolph E. ANDERSON, Ronald L. TATHAM WCB. *ANALISIS MULTIVARIANTE, 5ª Ed*. PRENTICE H. Madrid; 1999.
210. Swets JA, Swets JA. Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems Linked references are available on JSTOR for this article : Measuring the Accuracy of

- Diagnostic Systems. *Science* (80-). 1988;240(4857):1285-1293.
211. Samphao S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1282-1296. doi:10.1245/s10434-008-9863-8
212. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: Risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol*. 1988;14(5):407-412. <https://europepmc.org/article/med/3181444>. Accessed September 9, 2020.
213. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1992;69(10):2496-2501. doi:10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2496::aid-cnrcr2820691018>3.0.co;2-t
214. Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(8):991-999. doi:10.1016/S0959-8049(01)00067-3
215. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):143-149. doi:10.1200/jco.1999.17.1.143
216. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for t1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer*. 1994;73(3):664-667. doi:10.1002/1097-0142(19940201)73:3<664::AID-CNCR2820730326>3.0.CO;2-S
217. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol*. 1997;66(1):7-10. doi:10.1002/(SICI)1096-9098(199709)66:1<7::AID-JSO3>3.0.CO;2-8
218. Nagasue N, Kohno H, Yamanoi A, et al. Resection of the caudate lobe of the liver for primary and recurrent hepatocellular carcinomas. *J Am Coll Surg*. 1997;184(1):1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989293>.
219. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet*

- Oncol.* 2006;7(12):983-990. doi:10.1016/S1470-2045(06)70947-0
220. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Ten-year results: Of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251(4):595-600. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a
221. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: Highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1133-1144. doi:10.1093/annonc/mdm271
222. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American college of surgeons oncology group z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(3):426-432. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f08f32
223. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-1310. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7
224. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American college of surgeons oncology group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-419. doi:10.1097/SLA.0000000000001863
225. Sun J, Mathias BJ, Sun W, et al. Is it Wise to Omit Sentinel Node Biopsy in Elderly Patients with Breast Cancer? *Ann Surg Oncol.* July 2020. doi:10.1245/s10434-020-08759-1
226. Five Things Physicians and Patients Should Question 2016. Accessed 16 Apr 2019.
227. Society of Surgical Oncology | Choosing Wisely. <https://www.choosingwisely.org/societies/society-of-surgical-oncology/>. Accessed October 27, 2020.
228. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-2387.

doi:10.1200/JCO.2012.45.2615

229. Martelli G, Miceli R, Daidone MG, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: Results after 15 years of follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(1):125-133. doi:10.1245/s10434-010-1217-7
230. Katz A, Smith BL, Golshan M, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2093-2098. doi:10.1200/JCO.2007.11.9479
231. Tapia G, Ying V, Di Re A, Stellin A, Cai TY, Warriar S. Predicting non-sentinel lymph node metastasis in Australian breast cancer patients: are the nomograms still useful in the post-Z0011 era? *ANZ J Surg.* 2019;89(6):712-717. doi:10.1111/ans.15173
232. Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(10):1140-1151. doi:10.1245/ASO.2003.03.015
233. Yildirim E, Berberoglu U. Lymph node ratio is more valuable than level III involvement for prediction of outcome in node-positive breast carcinoma patients. *World J Surg.* 2007;31(2):276-289. doi:10.1007/s00268-006-0487-5
234. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(3):263-267. doi:10.1097/00000478-199903000-00003
235. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer.* 2000;89(3):574-581. doi:10.1002/1097-0142(20000801)89:3<574::AID-CNCR12>3.0.CO;2-Y
236. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(3):248-254. doi:10.1245/ASO.2003.05.020
237. Mignotte H, Treilleux I, Faure C, Nessah K, Bremond A. Axillary lymph-node dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(6):623-626. doi:10.1053/ejso.2002.1272

238. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, et al. Clinicopathologic Features of Metastasis in Nonsentinel Lymph Nodes of Breast Carcinoma Patients: A Metaanalysis. *Cancer*. 2003;98(11):2307-2315. doi:10.1002/cncr.11803
239. Rivers AK, Griffith KA, Hunt KK, et al. Clinicopathologic features associated with having four or more metastatic axillary nodes in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(1):36-44. doi:10.1245/ASO.2006.03.080
240. Aitken E, Osman M. Factors affecting nodal status in invasive breast cancer: a retrospective analysis of 623 patients. *Breast J*. 2010;16(3):271-278. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00897.x
241. Mittendorf EA, Sahin AA, Tucker SL, et al. Lymphovascular invasion and lobular histology are associated with increased incidence of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes from early-stage breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3369-3377. doi:10.1245/s10434-008-0153-2
242. Klar M, Foeldi M, Markert S, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D. Good prediction of the likelihood for sentinel lymph node metastasis by using the MSKCC nomogram in a German breast cancer population. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1136-1142. doi:10.1245/s10434-009-0399-3
243. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al. Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg*. 2012;255(1):109-115. doi:10.1097/SLA.0b013e318238f461
244. Dihge L, Bendahl PO, Rydén L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer. *Br J Surg*. 2017;104(11):1494-1505. doi:10.1002/bjs.10583
245. Buglioni S, Di Filippo F, Terrenato I, et al. Quantitative Molecular Analysis of Sentinel Lymph Node May Be Predictive of Axillary Node Status in Breast Cancer Classified by Molecular Subtypes. *PLoS One*. 2013;8(3). doi:10.1371/journal.pone.0058823
246. Heilmann T, Mathiak M, Hofmann J, et al. Intra-operative use of one-step nucleic acid amplification (OSNA) for detection of the tumor load of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(10):1649-1655.

doi:10.1007/s00432-013-1481-6

247. Feldman S, Krishnamurthy S, Gillanders W, et al. A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer*. 2011;117(12):2599-2607. doi:10.1002/cncr.25822
248. Laia BV, Marcos MB, Refael CM, et al. Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer: one step ahead for standardization. *Diagn Mol Pathol*. 2011;20(1):18-21. doi:10.1097/PDM.0b013e3181eb9b30
249. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer*. 1999;85(11):2433-2438. doi:10.1002/jso.20024
250. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto Á, Carrillo A, Aguayo-Albasini JL. El análisis molecular intraoperatorio (one-step nucleic acid amplification) del ganglio centinela como alternativa al estudio histopatológico diferido en el cáncer de mama: análisis coste-beneficio. *Cir Esp*. 2011;89(7):456-462. doi:10.1016/j.ciresp.2011.04.013
251. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: A multicenter study. *Arch Surg*. 2001;136(5):563-568. doi:10.1001/archsurg.136.5.563
252. de Mascarel I, Bonichon F, Durand M, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):58-65. doi:10.1016/s0959-8049(97)00344-4
253. Zhang S, Zhang D, Yi S, et al. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(2):2863-2873. doi:10.18632/oncotarget.13752
254. Gurleyik G, Gurleyik E, Aker F, et al. Lymphovascular invasion, as a prognostic marker in patients with invasive breast cancer. *Acta Chir Belg*. 2007;107(3):284-287. doi:10.1080/00015458.2007.11680057
255. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer*. 2005;104(3):479-490. doi:10.1002/cncr.21224
256. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ. The role of lymphovascular

- invasion as a prognostic factor in patients with lymph node-positive operable invasive breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011;14(3):198-203. doi:10.4048/jbc.2011.14.3.198
257. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005;241(2):319-325. doi:10.1097/01.sla.0000150255.30665.52
258. Shen S-D, Zhong S-Z, Wang C-Z, Huang W-H. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17789-17795. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770370>. Accessed August 31, 2020.
259. Vleugel MM, Bos R, Van Der Groep P, et al. Lack of lymphangiogenesis during breast carcinogenesis. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):746-751. doi:10.1136/jcp.2003.014480
260. Liu YL, Saraf A, Lee SM, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(3):555-564. doi:10.1007/s10549-016-3837-5
261. Woo CS, Silberman H, Nakamura SK, et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg*. 2002;184(4):337-340. doi:10.1016/s0002-9610(02)00950-9
262. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol*. 2005;16(10):1569-1583. doi:10.1093/annonc/mdi326
263. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat*. 1994;32(3):281-290. doi:10.1007/BF00666005
264. Chagpar AB, McMasters KM, Edwards MJ. Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? *Ann Surg*. 2009;249(3):455-460. doi:10.1097/SLA.0b013e318194d16b
265. Zhou Y, Huang X, Mao F, et al. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in

- patients with breast cancer with metastasis in the sentinel node. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e13916. doi:10.1097/MD.00000000000013916
266. Tan LGL, Tan YY, Heng D, Chan MY. Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore. *Singapore Med J*. 2005;46(12):693-697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308642>.
267. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(11):1731-1737. doi:10.1016/j.ejca.2004.04.006
268. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J*. 2004;10(5):392-397. doi:10.1111/j.1075-122X.2004.21446.x
269. Kanumuri P, Hayse B, Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2475-2482. doi:10.1245/s10434-015-4430-6
270. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al. Lymphovascular Invasion Enhances the Prediction of Non-Sentinel Node Metastases in Breast Cancer Patients With Positive Sentinel Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2):145-149. doi:10.1007/s10434-001-0145-y
271. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1720-1726. doi:10.1200/jco.1999.17.6.1720
272. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):248-254. doi:10.1245/ASO.2003.05.020
273. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg*. 1999;229(4):536-541. doi:10.1097/00000658-199904000-00013
274. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):756-761. doi:10.1007/s10434-999-0756-2

275. Gülben K, Berberoğlu U, Aydoğan O, Kınaş V. Subtype is a predictive factor of nonsentinel lymph node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):370-375. doi:10.4048/jbc.2014.17.4.370
276. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2705-2710. doi:10.1245/s10434-009-0606-2
277. Crabb SJ, Cheang MCU, Leung S, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(3):249-256. doi:10.3816/CBC.2008.n.028
278. Sagara Y, Ohi Y, Matsukata A, et al. Clinical application of the one-step nucleic acid amplification method to detect sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Breast Cancer*. 2013;20(2):181-186. doi:10.1007/s12282-011-0324-z
279. Holm-Rasmussen EV, Jensen MB, Balslev E, Kroman N, Tvedskov TF. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(1):229-236. doi:10.1007/s10549-014-3225-y
280. Weissenbacher T, Hirte E, Kuhn C, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: Differences in the expression of E-cadherin suggest differences in tumor biology. *BMC Cancer*. 2013;13. doi:10.1186/1471-2407-13-361
281. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208(1):67-74. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.09.001
282. Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94(5):1383-1390. doi:10.1002/cncr.10331
283. Lynch SP, Lei X, Chavez-Macgregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3063-3069. doi:10.1093/annonc/mds136
284. Corso G, Magnoni F, Provenzano E, et al. Multicentric breast cancer with heterogeneous histopathology: A multidisciplinary review. *Futur Oncol*. 2020;16(8):395-412. doi:10.2217/fon-2019-0540
285. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast*. 2011;20(3):259-263.

doi:10.1016/j.breast.2011.01.005

286. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7497-7502. doi:10.1200/JCO.2005.02.1147
287. Fish EB, Chapman JAW, Link MA. Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998;5(5):442-446. doi:10.1007/BF02303863
288. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ, et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(8):581-587. doi:10.1007/BF02725337
289. Brenin DR, Morrow M, Moughan J, Owen JB, Wilson JF, Winchester DP. Management of axillary lymph nodes in breast cancer: A national patterns of care study of 17,151 patients. *Ann Surg.* 1999;230(5):686-691. doi:10.1097/00000658-199911000-00011
290. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of Tumor Volume and Surface Area with Lymph Node Status in Patients with Multifocal/Multicentric Breast Carcinoma. *Cancer.* 2004;100(1):20-27. doi:10.1002/cncr.11880
291. Fidalgo F, Rodrigues TC, Pinilla M, et al. Lymphovascular invasion and histologic grade are associated with specific genomic profiles in invasive carcinomas of the breast. *Tumor Biol.* 2015;36(3):1835-1848. doi:10.1007/s13277-014-2786-z
292. Singh K, He X, Kalife ET, Ehdavand S, Wang Y, Sung CJ. Relationship of histologic grade and histologic subtype with oncotype Dx recurrence score; retrospective review of 863 breast cancer oncotype Dx results. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):29-34. doi:10.1007/s10549-017-4619-4
293. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(2):125-133. doi:10.1007/s10585-015-9697-2
294. Kasangian AA, Gherardi G, Biagioli E, et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLoS One.* 2017;12(12). doi:10.1371/journal.pone.0189127
295. Jinno H, Sakata M, Asaga S, et al. Predictors to assess non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis. *Breast J.* 2008;14(6):551-555. doi:10.1111/j.1524-4741.2008.00646.x
296. Gill PG, Luke CG, Roder DM. Clinical and pathological factors predictive of lymph

- node status in women with screen-detected breast cancer. *Breast*. 2006;15(5):640-648. doi:10.1016/j.breast.2006.01.009
297. Luke C, Nguyen A-M, Priest K, Roder D. Female breast cancers are getting smaller, but socio-demographic differences remain. *Aust N Z J Public Health*. 2004;28(4):312-316. doi:10.1111/j.1467-842x.2004.tb00435.x
298. Gálvez MM, Jiménez JA, Gil Izquierdo JI, et al. Ultrasound staging in breast cancer: A decision-making oriented approach to axillary metastatic burden prediction. *Surg Oncol*. 2020;35. doi:10.1016/j.suronc.2020.08.020
299. Kondov B, Isijanovska R, Milenkovic Z, et al. Impact of size of the tumour, persistence of estrogen receptors, progesterone receptors, HER2Neu receptors and Ki67 values on positivity of axillary lymph nodes in patients with early breast cancer with clinically negative axillary examination. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(7):825-830. doi:10.3889/oamjms.2017.213
300. Greer LT, Rosman M, Charles Mylander W, et al. A prediction model for the presence of axillary lymph node involvement in women with invasive breast cancer: A focus on older women. *Breast J*. 2014;20(2):147-153. doi:10.1111/tbj.12233
301. Diepstraten SCE, Sever AR, Buckens CFM, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):51-59. doi:10.1245/s10434-013-3229-6
302. Kramer GM, Leenders MWH, Schijf LJ, et al. Is Ultrasound-Guided Fine-Needle aspiration cytology of adequate value in detecting breast cancer patients with three or more positive Axillary lymph nodes? *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(2):271-278. doi:10.1007/s10549-016-3755-6
303. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Pumshotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95(3):302-309. doi:10.1002/bjs.5943
304. Gur AS, Unal B, Johnson R, et al. Predictive Probability of Four Different Breast Cancer Nomograms for Nonsentinel Axillary Lymph Node Metastasis in Positive Sentinel Node Biopsy. *J Am Coll Surg*. 2009;208(2):229-235. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.029

305. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al. A risk score model predictive of the presence of additional disease in the axilla in early-breast cancer patients with one or two metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):835-842. doi:10.1016/j.ejso.2014.03.005
306. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al. Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg*. 2012;255(1):109-115. doi:10.1097/SLA.0b013e318238f461
307. Moghaddam Y, Falzon M, Fulford L, Williams NR, Keshtgar MR. Comparison of three mathematical models for predicting the risk of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Br J Surg*. 2010;97(11):1646-1652. doi:10.1002/bjs.7181
308. Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM, et al. Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer. *Arch Surg*. 2011;146(9):1035-1040. doi:10.1001/archsurg.2011.201
309. Zhu L, Jin L, Li S, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3):783-795. doi:10.1007/s10549-012-2360-6
310. Dingemans SA, de Rooij PD, van der Vuurst de Vries RM, Budel LM, Contant CM, van der Pool AEM. Validation of Six Nomograms for Predicting Non-sentinel Lymph Node Metastases in a Dutch Breast Cancer Population. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):477-481. doi:10.1245/s10434-015-4858-8
311. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting Axillary Nodal Positivity in 2282 Patients with Breast Carcinoma. *World J Surg*. 2001;25(6):767-772. doi:10.1007/s00268-001-0003-x
312. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg*. 2001;71(12):723-728. doi:10.1046/j.1445-1433.2001.02266.x
313. Espinosa-Bravo M, Navarro-Cecilia J, Ramos Boyero M, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second

- surgery for axillary lymph node dissection *. 2016. doi:10.1016/j.breast.2016.10.002
314. Van Den Hoven I, Kuijt G, Roumen R, Voogd A, Steyerberg EW, Vergouwe Y. A head to head comparison of nine tools predicting non-sentinel lymph node status in sentinel node positive breast cancer women. *J Surg Oncol*. 2015;112(2):133-138. doi:10.1002/jso.23992
315. Espinosa-Bravo M, Navarro-Cecilia J, Ramos Boyero M, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second surgery for axillary lymph node dissection. *Breast*. 2017;31:40-45. doi:10.1016/j.breast.2016.10.002
316. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1992;339(8784):1-15. doi:10.1016/0140-6736(92)90139-t
317. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9114):1451-1467. doi:10.1016/S0140-6736(97)11423-4
318. Shukla GS, Pero SC, Sun YJ, Carman CL, Harlow S, Krag DN. Characterization of sentinel node-derived antibodies from breast cancer patients. *J Immunol Methods*. 2018;455:14-23. doi:10.1016/j.jim.2018.01.010

