



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Validación de la Disección Axilar Dirigida
por Clip y Radiotrazador como Técnica
de Estadificación Axilar del Cáncer de
Mama tras Quimioterapia Neoadyuvante**

D. Diego Flores Funes

2020

UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO



TESIS DOCTORAL

**Validación de la Disección Axilar Dirigida por clip y
radiotrazador como técnica de estadificación axilar del cáncer
de mama tras quimioterapia neoadyuvante.**

AUTOR

Diego Flores Funes

DIRECTORES

José Aguilar Jiménez

José Luis Aguayo Albasini

Julio 2020

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. José Aguilar Jiménez**, Director de esta tesis doctoral, cuya fe y dedicación absoluta en el tema, junto con ese perfeccionismo propio de las mentes brillantes, han hecho posible la consecución y culminación de este trabajo. Has sido y sigues siendo un ejemplo para mí como profesional, y sobre todo, como persona.

Al **Dr. José Luis Aguayo Albasini**, Director y Tutor Académico de esta tesis doctoral, y mi Jefe de Servicio durante 5 años. Gracias por inculcarme desde el principio de la residencia el interés por la docencia y la investigación, temas a veces ensombrecidos y olvidados por la gran carga asistencial, y especialmente, por la confianza que has depositado siempre en mí, y los ánimos en los momentos más bajos.

A la **Dra. María Martínez Gálvez**, radióloga de mama, y gran promotora de esta tesis. Ya desde hace años, en mi rotación de radiología, me transmitiste tu gran interés y pasión por lo que haces, lo que fue el germen para el comienzo de este trabajo. Aunque no pudieras ser Directora por motivos burocráticos, muchas veces, las personas más importantes son aquellas que menos se ven, y sin duda este trabajo es un buen ejemplo de ello.

A toda la **Unidad de Mama del Hospital Universitario Morales Meseguer**, ya que gracias a vuestra dedicación, inestimable colaboración, y cumplimiento estricto del protocolo a seguir, ha sido posible la realización de este estudio.

A **todos los residentes de Cirugía General, mayores y pequeños**, del Hospital Universitario Morales Meseguer. Por esos momentos de risas, de desayunos en la cafetería, esos días interminables de poner guardias, de "rajar", de cenas, fiestas, y también por estar siempre ahí cuando nos hemos necesitado, y haber sido el hombro en el que apoyarse en los peores momentos. Sois los mejores compañeros de residencia que uno puede desear.

A las **pacientes con cáncer de mama** en general, y de forma especial a aquellas que han participado en el estudio. Vuestra entereza, esperanza y capacidad de superación solo es superada por vuestra solidaridad y altruismo al colaborar con nosotros en evitar sufrimiento a futuras pacientes. Todo esto es por y para vosotras.

A **todos los que ya no están**, porque todos y cada uno de vosotros habéis influido de gran manera en la persona que soy. Gracias por lo todos los valores que me habéis transmitido y por haberme enseñado que la vida hay que vivirla y

disfrutarla. Aunque ya no pueda hacerlo con vosotros, siempre os llevaré conmigo e intentaré tener el optimismo que vosotros teníais. Nunca os olvidaré.

A **K, mi compañera de viaje**, porque a pesar de la distancia, siempre has estado conmigo, riendo en lo bueno y llorando en lo malo. Y ahora que compartimos vida (y perro), no puedo sentirme más afortunado de que me hayas elegido a mí. Gracias por disfrutar conmigo esas pequeñas cosas, por soportarme, y sobre todo, GRACIAS por ser como eres. No cambies nunca.

Y, por último, **a mis padres y mi hermana**. GRACIAS por vuestro cariño incondicional, por haberme dado TODO sin pedir nada a cambio, y por haber estado ahí SIEMPRE, desde niño hasta ahora. Habéis sido y seguís siendo mi soporte, mi base vital, mis grandes referentes, y mi ejemplo a seguir. No podría haber llegado aquí sin vosotros.

Aunque por supuesto, como citó el Dr. Pascual Parrilla en su clase magistral sobre Historia de la Cirugía “***Son todos los que están, pero no están todos los que son***”.

GRACIAS.

“Hacen falta 3 MESES para aprender A HACER una operación, 3 AÑOS para saber CUANDO HACERLA y 30 AÑOS para saber cuándo NO HACERLA”

Henry Marsh, neurocirujano británico, autor del libro: “Ante todo no hagas daño”

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	15
RESUMEN/ABSTRACT	19
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	21
ABSTRACT AND KEYWORDS.....	23
1. INTRODUCCIÓN	25
1.1 INTRODUCCIÓN INICIAL: VISIÓN GENERAL DEL PROBLEMA	27
1.2 ANATOMÍA QUIRÚRGICA AXILAR.....	27
1.3 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DESCRITAS EN LA AXILA	35
1.3.1 Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC)	35
1.3.2 Linfadenectomía axilar (LA) (46)	39
1.4 MORBILIDAD A LARGO PLAZO DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR	44
1.4.1 Linfedema del miembro superior.....	44
1.4.2 Trastornos de la movilidad del miembro superior	47
1.4.3 Dolor y alteraciones de la sensibilidad axilar y del miembro superior	48
1.4.4 Prevención de las complicaciones crónicas de la LA	49
1.5 MANEJO DE LA AXILA EN EL CÁNCER DE MAMA	49
1.5.1 Clasificación TNM del cáncer de mama.....	50
1.5.2 Manejo actual de la axila.....	56
1.6 PERSPECTIVA HISTÓRICA. EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA MAMARIA Y AXILAR	60
1.6.1 Tratamiento quirúrgico radical del cáncer de mama	60
1.6.2 Cirugía conservadora del cáncer de mama	63
1.6.3 Desescalaje del tratamiento quirúrgico axilar	64
1.7 DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA.....	70
1.7.1 Concepto y evolución	70
1.7.2 Técnicas de marcaje ganglionar axilar.....	71
1.7.3 Técnica de la DAD.....	74
1.7.4 Localización intraoperatoria del ganglio clipado	76
1.7.5 Justificación de la necesidad de validación de la DAD	78
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	79
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	81
2.2 OBJETIVOS	81
3. MATERIAL Y MÉTODO	83
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	85
3.2 PARTICIPANTES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	86
3.3 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	87
3.4 MATERIAL UTILIZADO.....	89

3.5	MÉTODO DE MARCAJE AXILAR, QUIRÚRGICO Y DE ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO	91
3.6	MÉTODO ESTADÍSTICO.....	93
3.6.1	Variables recogidas	93
3.6.2	Primer objetivo: Determinar la factibilidad, reproducibilidad y dificultades técnicas de la DAD.	96
3.6.3	Segundo objetivo: Conocer la validez como técnicas de reestadificación axilar de la BSGC y la BCLIP de manera aislada, y de la DAD a la hora de descartar afectación metastásica en la axila tras QTNA.	97
3.6.4	Tercer objetivo: Conocer factores predictivos del resultado de la LA tras la QTNA, de cara a identificar un grupo de pacientes en las que se pueda omitir la LA de manera segura.	98
3.6.5	Programas informáticos empleados.....	100
3.7	DIRECTRICES EMPLEADAS	100
4.	RESULTADOS	101
4.1	PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.....	103
4.2	PRIMER OBJETIVO: Estadística descriptiva. Factibilidad, reproducibilidad y dificultades técnicas de la DAD.....	104
4.2.1	Características pacientes y variables patológicas del tumor al diagnóstico.	104
4.2.2	Régimen y duración de la QTNA y evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia.	106
4.2.3	Dificultades técnicas, complicaciones, y características de la técnica de colocación del clip y arpón, y de la cirugía posterior de las pacientes incluidas.	107
	<i>Nota.</i> Datos expresados como frecuencia absoluta (%).	109
4.2.4	Parámetros de evaluación de la BSGC, BCLIP, DAD y pieza de linfadenectomía, junto con la estadificación final y los criterios de respuesta patológica RCB.	109
4.3	SEGUNDO OBJETIVO: Validez de la BSGC, la BCLIP y la DAD a la hora de descartar afectación metastásica en la axila tras QTNA.	113
4.3.1	Validez de la BSGC a la hora de descartar afectación metastásica axilar tras QTNA.	117
4.3.2	Validez de la BCLIP a la hora de descartar afectación metastásica axilar tras QTNA.	120
4.3.3	Validez de la DAD a la hora de descartar afectación metastásica axilar tras QTNA.	122
4.3.4	Validez de la DAD en función del número de ganglios biopsiados.....	125
4.4	TERCER OBJETIVO: Estudiar factores predictivos del resultado de la LA tras la QTNA	126
4.4.1	Análisis univariante comparando las pacientes sin afectación metastásica en la LA (Grupo 1) y las pacientes con afectación (Grupo 2).	126
4.4.2	Análisis multivariante (regresión logística binaria) de factores predictivos del resultado de la LA.....	133
4.4.3	Análisis univariante comparando las pacientes con DAD positiva, pero sin afectación metastásica en la LA (Grupo 3) y las pacientes con afectación (Grupo 4).	140

4.4.4	Análisis multivariante (regresión logística binaria) de factores predictivos del resultado falso positivo de la DAD.	142
5.	DISCUSIÓN	145
5.1	FACTIBILIDAD Y DIFICULTADES TÉCNICAS DE LA DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA.....	147
5.1.1	Factibilidad de la colocación de clips de marcaje en ganglios afectados.	147
5.1.2	Factibilidad de la localización preoperatoria de los ganglios marcados.	147
5.1.3	Factibilidad recuperación intraoperatoria ganglio centinela y marcado.	149
5.1.4	Concordancia entre el ganglio clipado y el ganglio centinela	150
5.2	VALIDEZ DE LA DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA PARA PREDECIR EL RESULTADO DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.	152
5.2.1	Validez de la BSGC para predecir el resultado de la linfadenectomía axilar....	152
5.2.2	Validez de la BCLIP para predecir el resultado de la linfadenectomía axilar ...	154
5.2.3	Validez de la BSGC + BCLIP (DAD) para predecir el resultado de la linfadenectomía axilar	155
5.3	FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA COMPLETA A LA QTNA.	158
5.3.1	Factores de riesgo de obtener la LA con afectación metastásica	158
5.3.2	Factores protectores de obtener la LA con afectación metastásica	159
5.4	HACIA UN DE-ESCALAMIENTO AXILAR: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON AXILA METASTÁSICA AL DIAGNÓSTICO SUSCEPTIBLES DE OMITIR LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.	161
5.4.1	Propuesta de score predictivo de LA positiva	162
5.4.2	Variables relacionadas con el resultado falso positivo de la DAD	165
5.5	DESARROLLO DE NUEVOS ALGORITMOS DE MANEJO DE LA AXILA EN PACIENTE N+ SOMETIDAS A QTNA.	167
5.6	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	171
5.7	NUEVAS HIPÓTESIS Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	171
6.	CONCLUSIONES	173
6.1	CONCLUSIONES.....	175
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	177
8.	ANEXOS	195
	ANEXO I. CARTA APROBACIÓN ESTUDIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MORALES MESEGUER	197
	ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE ENTREGADA A TODAS LAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	199
	ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO.....	203
	ANEXO IV: PROTOCOLO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA.	205
9.	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	215
9.1	ÍNDICE DE TABLAS.....	217
9.2	ÍNDICE DE FIGURAS	219

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A

ACOSOG: • American College of Surgeons Oncology Group
AJCC: • American Joint Committee on Cancer
APA: • American Psychological Association
ASCO: • American Society of Clinical Oncology

B

BAG: • Biopsia con aguja gruesa
BCLIP: • Biopsia del ganglio clipado
BSGC: • Biopsia selectiva del ganglio centinela

C

CCP: • Coeficiente de probabilidad positivo
CEIC: • Comité de Ética de Investigaciones Clínicas
CK19: • Citoqueratina-19
cm: • Centímetros
CM: • Cáncer de mama
CPN: • Coeficiente de probabilidad negativo

D

DAD: • Disección axilar dirigida
DE: • Desviación estándar

E

ESMO: • European Society for Medical Oncology

F

FDA: • Food and Drug Administration
FLARE: • Fluorescence-Assisted Resection and Exploration

G

G: • Gauge

H

HER2: • Receptores del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2

I

IC95%: • Intervalo de confianza del 95%

L

LA: • Linfadenectomía axilar

M

MARI: • Marking Axillary lymph nodes with Radioactive Iodine seeds
Mhz: • Megahertzios

mm: • Milímetros
MRM: • Mastectomía Radical Modificada

N

NCCN: • National Comprehensive Cancer Network

O

OR: • Odds Ratio
OSNA: • One-Step Nucleic Acid Amplification

P

PAAF: • Punción-Aspiración con aguja fina
pCR: • Complete pathological response
PCR: • Reacción en cadena de la polimerasa

Q

QT: • Quimioterapia
QTNA • Quimioterapia neoadyuvante

R

RECIST: • Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RH: • Receptores hormonales
RIC: • Rango intercuartil
RMN: • Resonancia Magnética Nuclear

S

SESPM: • Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria
SEOM: • Sociedad Española de Oncología Médica
STARD: • Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
STROBE: • Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

T

TAD: • Targeted Axillary Dissection
TFN: • Tasa de falsos negativos
TFP: • Tasa de falsos positivos
TNM: • Tumor, Node, Metastasis

V

VPN: • Valor predictivo negativo
VPP: • Valor predictivo positivo

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción y objetivos: El tratamiento axilar estándar del cáncer de mama (CM) con ganglios metastásicos al diagnóstico (cN1-3) y quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es la linfadenectomía axilar (LA). Para evitarla, se idearon nuevas técnicas de estadificación axilar post-QTNA, como la localización pre-QTNA del ganglio afecto con un marcador, realizando posteriormente una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y del tejido ganglionar marcado (BCLIP), denominado “Dissección Axilar Dirigida” (DAD). El objetivo de este trabajo es estudiar la factibilidad y la validez de dicha técnica en pacientes con CM cN1 sometidas a QTNA, y determinar factores predictivos del resultado de la LA, para identificar casos en los que pudiera omitirse.

Material y método: Estudio prospectivo observacional entre enero 2016-agosto 2019. Se incluyeron pacientes con CM y estadificación cN1 confirmada histológicamente, tratadas con QTNA, sometidas a marcaje pretratamiento con clip, y con posterior realización de DAD y LA. Se realizó: (1) Un análisis de factibilidad de variables clínicas, radiológicas, anatomopatológicas, dificultades y complicaciones de las técnicas empleadas. (2) Un estudio de pruebas diagnósticas de la BSGC, la BCLIP, y la combinación de sus resultados (DAD), tomando como *Gold Standard* la LA. (3) Un estudio de casos y controles entre las pacientes con y sin afectación metastásica en la LA, y entre aquellas con un resultado “falso” y “verdadero” positivo en la DAD, realizándose un análisis univariante y multivariante (regresión logística) con las variables mencionadas, para conocer factores predictores del estado axilar tras QTNA.

Resultados: 60 pacientes fueron incluidas. 22 pacientes (36,7%) tuvieron respuesta clínica completa a la QTNA, y 43 pacientes (71,7%) fueron ycN0 (en la reevaluación clínico-ecográfica postneoadyuvancia). No hubo dificultades ni complicaciones en la colocación del clip. 3 pacientes (5%) presentaron problemas en la colocación del arpón por dificultades en la visualización ecográfica postneoadyuvancia. La localización intraoperatoria del ganglio clipado fue problemática en 7 casos (11,7%). La tasa de respuesta patológica completa (pCR) fue de 30,5% (18 pacientes) y la de respuesta patológica axilar completa (ypN0) fue de 38,3% (23 pacientes). La sensibilidad (BSGC: 80,9% (IC95% 61,8-100); BCLIP: 80,8% (IC95% 63,7-97,8); DAD: 92,6% (IC95% 80,9-100)) y el valor predictivo negativo (BSGC: 84,6% (IC95% 68,8-100); BCLIP: 81,0% (IC95% 63,7-97,8); DAD: 91,3% (IC95% 77,6-100), figura 4.9) fueron superiores a la especificidad (BSGC: 68,7% (IC95% 51,1-86,4); BCLIP: 63,6% (IC95% 45,7-81,6); DAD: 63,6% (IC95% 45,7-81,6)) y valor predictivo positivo (BSGC: 62,9% (IC95% 42,9-83,0); BCLIP: 63,6% (IC95% 45,7-81,6); DAD: 67,6% (IC95% 51,1-84,0)). El

tamaño del tumor al diagnóstico (Odds Ratio (OR) = 1,67; IC95% 1,02-2,74), el número de ganglios ecográficamente sospechosos al diagnóstico (OR = 2,20; IC95% 1,01-4,77), el HER2 positivo (OR 0,04; IC95% 0,003-0,54), la respuesta clínico-radiológica completa a la QTNA (OR = 0,07; IC95% 0,01-0,75), y la DAD positiva (OR 15,48; IC95% 1,68-142,78) fueron factores predictores independientes del resultado positivo en la LA. A partir del modelo de regresión logística, se realizó un *score predictivo de LA positiva*, con una buena calibración (test Hosmer-Lemeshow: $p = 0,65$), y discriminación (área bajo la curva = 0,93; IC95% 0,87-0,99), y con el mayor índice de Youden (0,7) en el 17% de riesgo de LA positiva (sensibilidad = 100%; especificidad = 70%). El único factor predictor independiente de un resultado falso positivo en la DAD fue el HER2 positivo (OR = 22,63; IC95% 1,14-450,98).

Conclusiones: La DAD es factible y válida para descartar afectación metastásica axilar en pacientes con CM cN1 con respuesta a QTNA. En pacientes con bajo tamaño tumoral y número de ganglios sospechosos ecográficamente al diagnóstico, HER2 positivas, respuesta clínico-radiológica completa a la QTNA, DAD negativa, o más de uno de estos factores, se podría plantear la omisión de la LA.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Quimioterapia neoadyuvante; Biopsia del ganglio linfático centinela; Biopsia del ganglio clipado; Disección axilar dirigida; Linfadenectomía axilar.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction and aims: The standard treatment of the axilla in breast cancer (BC) with affected lymph nodes at diagnosis (cN1-3) and neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an axillary lymph node dissection (ALND). In order to avoid it, new (post-NACT) axillary staging techniques were developed, such as the localization of the affected lymph node prior to NACT with a marker, subsequently performing a sentinel lymph node biopsy (SLNB) and the marked node biopsy (MNB), named as “Targeted Axillary Dissection” (TAD). The aim of this research is to study the feasibility and value of this technique in patients with BC cN1 undergoing NACT, and to determine predictive factors of the result of the ALND, in order to identify patients in which it could be omitted.

Material and method: Prospective observational study between January 2016 and August 2019. Patients with BC, and histologically confirmed cN1 staging, treated with NACT, and marked with a metallic clip prior to neoadjuvant treatment were included. We performed: (1) A feasibility analysis of clinical, radiological, pathological variables, difficulties and complications of the TAD. (2) A diagnostic test study of the SLNB, MNB and the combination of their results (TAD), using ALND as *Gold Standard*. (3) A case-control study between patients with and without metastatic involvement in ALND, and between those with a “false” and “true” positive result in TAD, performing univariate and multivariate analysis (logistic regression) with the mentioned variables, in order to know predictive factors of axillary state after NACT.

Results: 60 patients were included. 22 patients (36.7%) had a complete clinical response to NACT, and 43 patients (71.7%) were ycN0 (in the post-neoadjuvant clinical and ultrasound evaluation). Neither limitations nor complications in clip placement were found. 3 patients (5%) presented problems in wire placement due to difficulties in post-neoadjuvant ultrasound imaging. Intraoperative location of the clipped node was problematic in 7 cases (11.7%). The pathological complete response rate (pCR) was 30.5% (18 patients) and the pathological axillary complete response rate (ypN0) was 38.3% (23 patients). Sensitivity (SLNB: 80.9% (95% CI 61.8-100); MNB: 80.8% (95% CI 63.7-97.8); TAD: 92.6% (95% CI 80.9- 100)) and negative predictive value (SLNB: 84.6% (95% CI 68.8-100); MNB: 81.0% (95% CI 63.7-97.8); TAD: 91.3% (95% CI 77.6-100), figure 4.9) were higher than specificity (SLNB: 68.7% (95% CI 51.1-86.4); MNB: 63.6% (95% CI 45.7-81 , 6); TAD: 63.6% (95% CI 45.7-81.6)) and positive predictive value (SLNB: 62.9% (95% CI 42.9-83.0); MNB: 63.6 % (95% CI 45.7-81.6); TAD: 67.6% (95% CI 51.1-84.0)). The tumor size at diagnosis (Odds Ratio (OR) = 1.67; 95% CI 1.02-2.74), the number of suspected nodes in

ultrasound at diagnosis (OR = 2.20; 95% CI 1.01-4.77), HER2 positive (OR 0.04; 95% CI 0.003-0.54), a complete clinical-radiological response to NACT (OR = 0.07; 95% CI 0.01-0.75), and a positive TAD (OR 15.48; 95% CI 1.68-142.78) were independent predictors of a positive result in LA. Based on the logistic regression model, we developed a “*positive ALND predictive score*”, with a good calibration (Hosmer-Lemeshow test: $p = 0.65$), and discrimination (area under the curve = 0.93; 95% CI 0.87-0.99), and with the highest Youden index (0.7) at cut-point of 17% risk of positive ALND (sensitivity = 100%; specificity = 70%). The only independent predictor of a false positive result in the TAD was the presence of HER2 (OR = 22.63; 95% CI 1.14-450.98).

Conclusion: TAD is a feasible and valid technique to rule out axillary metastatic involvement in patients with BC cN1 with response to NACT. In patients with a small tumor and low number of suspected lymph nodes in ultrasound at diagnosis, HER2 positive, complete clinical-radiological response to NACT, a negative result in TAD, or more than one of these factors, omission of ALND could be considered.

Keywords: Breast Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Sentinel Lymph Node Biopsy; Clipped Node Biopsy; Targeted Axillary Dissection; Axillary Lymph Node Dissection.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN INICIAL: VISIÓN GENERAL DEL PROBLEMA

Los objetivos de la cirugía axilar en el cáncer de mama (CM) son el control de la enfermedad regional ganglionar, la estadificación precisa del CM que permita guiar el tratamiento sistémico y radioterápico y la mejora de la supervivencia a la enfermedad. La linfadenectomía axilar (LA), una intervención con una importante morbilidad para estas mujeres, ha sido, hasta hace pocos años, la técnica necesaria para conseguir estos objetivos. Aunque actualmente se han incorporado tecnologías de imagen, plataformas genómicas y diversas innovaciones técnicas que permiten omitir esta intervención y, además, existen suficientes evidencias que permiten que podamos omitir la linfadenectomía axilar en pacientes con axila negativa (sin afectación clínica) al diagnóstico (1–3), las recomendaciones actuales de tratamiento axilar en pacientes con ganglios axilares metastásicos al diagnóstico y sometidas a quimioterapia neoadyuvante (QTNA) suponen la realización de una LA en la mayor parte de ellas (4).

Sin embargo, con el desarrollo y la ampliación de las indicaciones del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, se ha observado una tasa de respuesta completa axilar de hasta un 40-50% (5–7). Esto ha llevado a considerar la posibilidad de evitar la LA en este grupo de pacientes, objetivo evaluado por múltiples ensayos clínicos actualmente en marcha (NSABP B-51, ALLIANCE A11202 como ejemplos más representativos). El intento inicial de aplicar la a biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), técnica ya perfectamente validada en el ámbito de la estadificación de las pacientes con axila clínicamente negativa y que se someten a tratamiento quirúrgico inicial, para reestadificar a estas pacientes tras la quimioterapia no resultó completamente satisfactorio: la mayoría de las series iniciales publicaron tasas entre el 15 y el 20% de falsos negativos (TFN) (6,8–10) en el subgrupo de pacientes evaluadas. Tras el fracaso de esta técnica, se estudiaron otros métodos que pudieran reducir la TFN, como la localización pre-QTNA del ganglio afecto con un marcador (un clip, un radiotrazador u otros), complementando la BSGC durante la cirugía post-QTNA con la biopsia-extirpación asociada de este ganglio metastásico previamente marcado, lo que se ha denominado “*Targeted Axillary Dissection*” o, en español, “*Dissección Axilar Dirigida (DAD)*” (11). Su factibilidad y validación es el principal motivo de este trabajo.

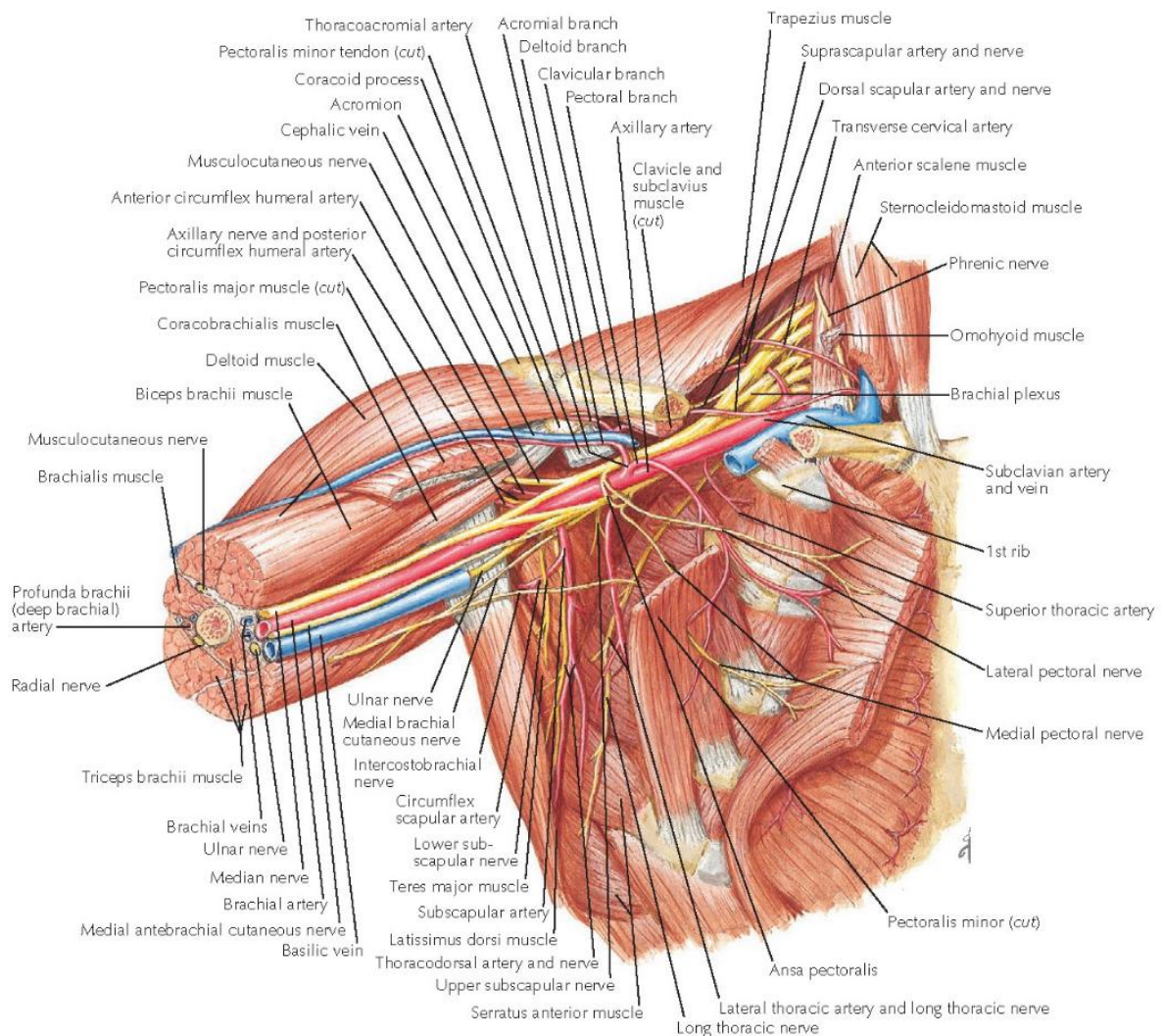
1.2 ANATOMÍA QUIRÚRGICA AXILAR

La axila, en su descripción anatómica, constituye un espacio adiposo, linfovascular, y nervioso con forma de pirámide, que se encuentra entre el miembro superior y el tórax (figura 1.1). Dicha pirámide contiene las siguientes estructuras (12):

- **Pared anterior:** músculos pectorales mayor y menor.
- **Pared posterior:** músculos subescapular, redondo mayor y dorsal ancho.
- **Base:** Piel y fascia axilar (que une las fascias del músculo pectoral mayor y músculo dorsal ancho).
- **Cúspide:** vena axilar.
- **Cara medial:** músculo serrato anterior y pared torácica.
- **Cara lateral:** cara medial de miembro superior (hueso húmero, músculos bíceps braquial y coracobraquial).

Figura 1.1

Dibujo de una visión anterior de la anatomía axilar derecha

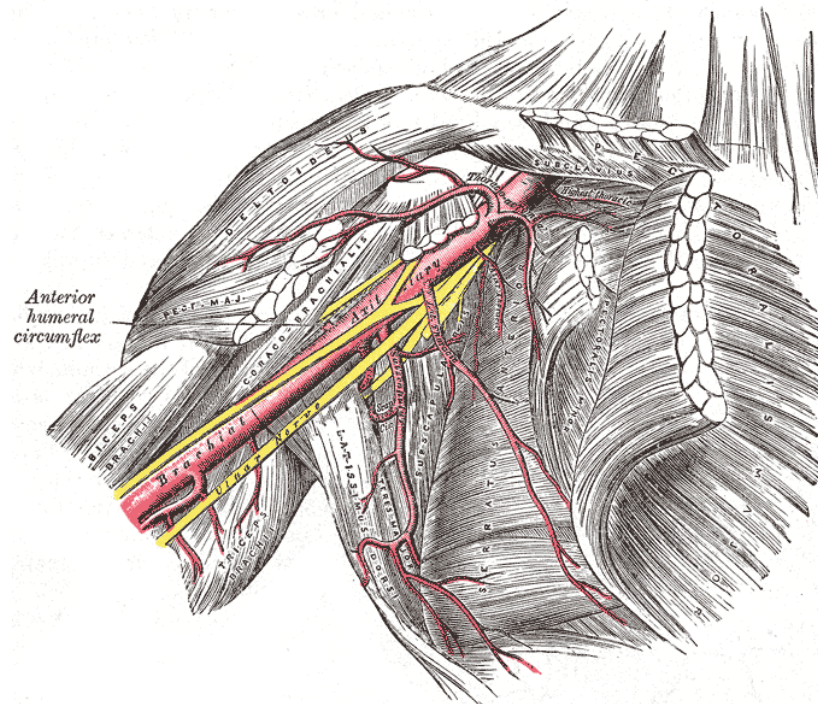


Nota. Se han seccionado los músculos pectoral mayor y menor. Arteria y vena axilar derecha y plexo braquial con sus ramas coloreadas. Tomado de Netter F.H. Atlas de Anatomía Humana. 6ª edición. Elsevier-Masson S.A. Barcelona. (2015) (13).

A través de la axila discurren **estructuras vasculares** que se dirigen o provienen de la pared lateral o del miembro superior (14,15) (figura 1.2):

Figura 1.2

Dibujo de una visión anterior de la arteria axilar derecha y plexo braquial



Nota. Se han seccionado los músculos pectorales mayor y menor. Ramas coloreadas (arteria: rojo; nervio: amarillo). Tomado de *Anatomy of the Human Body*, de Henry Gray (16). Imagen de dominio público.

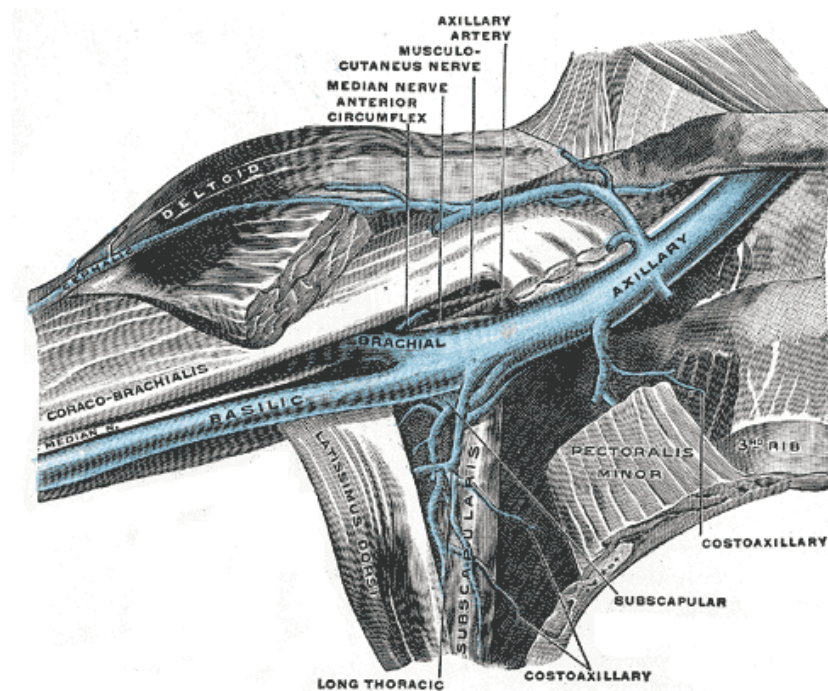
- **Arteria axilar:** la arteria axilar es la continuación de la arteria subclavia tras superar el ángulo entre la clavícula y la primera costilla. Discurre superior y profunda a la vena axilar, y es la principal arteria responsable de la irrigación del miembro superior. A lo largo de su trayecto axilar da ramas cuyo conocimiento es fundamental en la cirugía de la axila, que se exponen a continuación de proximal a distal:
 - Arteria torácica superior: rama más proximal de la arteria axilar. Atraviesa la fascia clavipectoral en dirección anterior, distribuyéndose en varias ramas entre los músculos pectorales mayor y menor. Irriga la parte superior de los músculos pectorales, pared torácica y región mamaria.
 - Arteria toracoacromial: segunda rama de la arteria axilar, inmediatamente distal a la arteria torácica superior. También

perfora la fascia clavipectoral, dividiéndose en una rama pectoral para dichos músculos, y una rama acromial, que se dirige profunda al músculo deltoides para irrigar dicho músculo, la articulación glenohumeral y acromioclavicular.

- Arteria torácica lateral: tercera rama de la arteria axilar, nace posterior al músculo pectoral menor. Discurre en dirección medial e inferior paralela al borde inferior del músculo pectoral menor, hasta llegar a la pared torácica lateral, donde da ramas para los músculos pectorales, serrato anterior e intercostales.
- Arteria subescapular: Rama más distal de la arteria axilar junto con las arterias circunflejas anterior y posterior. Nace en la cara medial de la arteria axilar, a nivel del borde inferior del músculo subescapular, dividiéndose rápidamente en dos ramas:
 - Arteria toracodorsal: se dirige inferior y medialmente entre el músculo serrato anterior y dorsal ancho, dando ramas para dichos músculos y la piel de la pared torácica lateral.
 - Arteria circunfleja de la escápula: se dirige a irrigar el músculo subescapular y los músculos escapulares infraespinosos.
- Arterias circunflejas humerales anterior y posterior: ramas más distales de la arteria axilar. A veces salen de un tronco común. Rodean el cuello quirúrgico del húmero, dando ramas para la articulación del hombro, músculo deltoides y músculos del espacio cuadrangular.

Figura 1.3

Dibujo de una visión anterior de la vena axilar derecha



Nota. Se han seccionado los músculos pectorales mayor y menor.

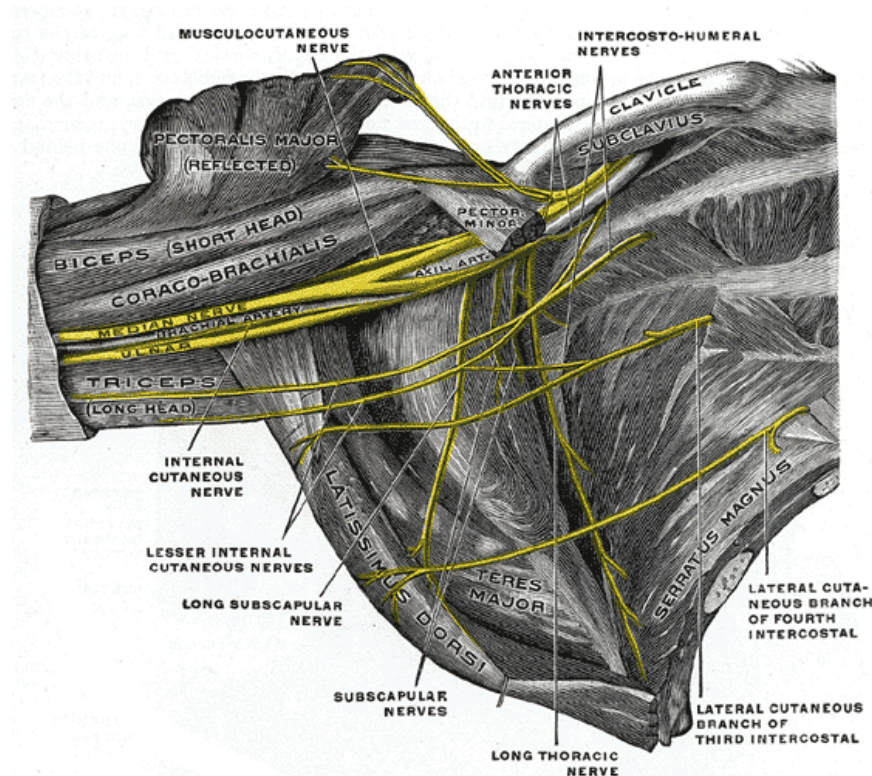
Ramas venosas coloreadas en azul. Tomado de *Anatomy of the Human Body*, de Henry Gray (17). Imagen de dominio público.

- **Vena axilar:** se forma distalmente a partir de la anastomosis de la vena humeral y la vena basilica, terminando su trayecto al introducirse por debajo de la clavícula, pasando a llamarse vena subclavia. Se localiza medial y ligeramente anterior a la arteria, y sus ramas colaterales discurren paralelas a las ramas colaterales arteriales ya explicadas, a excepción de la vena cefálica, que discurre a través del surco deltopectoral, desembocando en la vena axilar inmediatamente antes de pasar inferior a la clavícula (figura 1.3).

La vena axilar tiene un papel fundamental en la anatomía quirúrgica de dicha región, puesto que marca el límite superior de la exéresis de tejido linfograso en la LA. Hasta un 10% de los pacientes podrían tener una doble vena axilar en disposición paralela a la arteria (18).

Figura 1.4

Dibujo de una visión anterior del plexo braquial a nivel de la región axilar



Nota. Se han retirado los músculos pectorales mayor y menor. Ramas nerviosas coloreadas en amarillo. Extraído de *Anatomy of the Human Body*, de Henry Gray (17). Imagen de dominio público.

Asimismo, en la axila discurren diversas estructuras nerviosas, la mayoría con origen en el plexo braquial (figura 1.4). Tres de estas ramas nerviosas pueden visualizarse durante una linfadenectomía axilar y deben preservarse siempre, puesto que juegan un papel fundamental en la sensibilidad y movilidad del hombro, pared torácica y miembro superior (15,18,19):

- **Nervio torácico largo (de Bell):** Se origina de C5, C6 y C7, y desciende por la pared torácica lateral sobre el músculo serrato anterior, al cual inerva. Su lesión provoca la característica “escápula alada”, por la atrofia de dicho músculo, la dificultad en la elevación del miembro superior y, generalmente, dolor neuropático asociado.
- **Nervio intercostobraquial:** este nervio emerge del 2º espacio intercostal, dirigiéndose lateralmente en dirección a la cara medial del brazo. Recoge la sensibilidad cutánea de dicha región. Su sección, a veces inevitable dado que cruza transversalmente la región axilar,

produce hipo o anestesia cutánea de la cara medial del brazo, ocasionalmente parestesias o dolor neuropático.

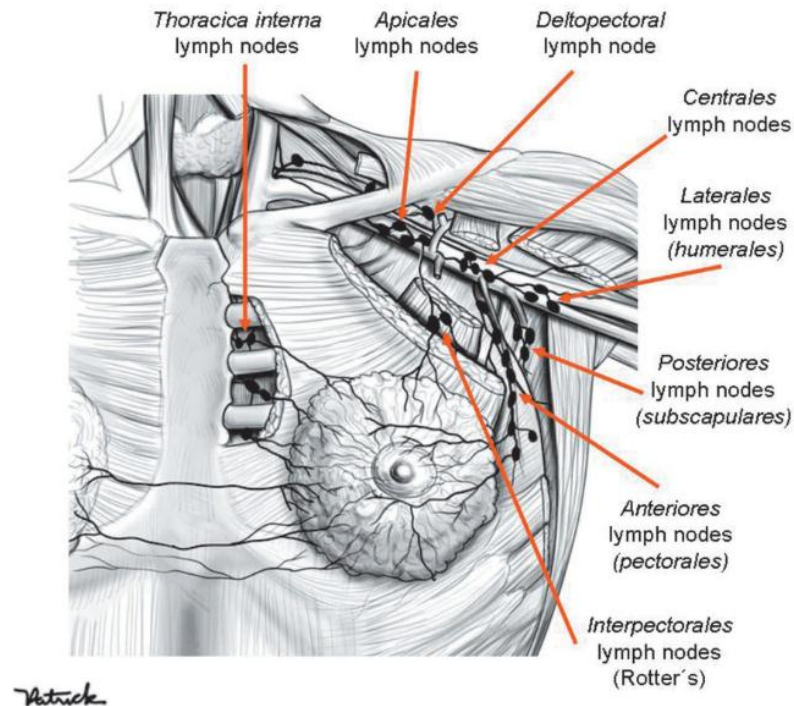
- **Nervio toracodorsal:** se origina del fascículo posterior del plexo braquial, y se dirige en dirección inferior, acompañando a la arteria y vena toracodorsales, para inervar al músculo dorsal ancho. Su lesión produce atrofia de dicho músculo, con dificultad para realizar la aducción y extensión del miembro superior.

La región axilar es una zona muy rica en tejido linfoide, dado que es una estación obligatoria del drenaje linfático del miembro superior, la pared torácica y la mama ipsilateral. Los territorios ganglionares axilares se han dividido en cinco grupos principales, en función de su localización y relaciones anatómicas (figura 1.5) (15):

- **Apicales o subclaviculares:** son aquellos ganglios localizados en el ápex axilar, inferiores al tercio medio de la clavícula, y anteriores al paquete vasculonervioso axilar. Esta estación es la que recibe el drenaje de prácticamente el resto de grupos ganglionares, drenando al conducto torácico (lado izquierdo), o al tronco subclavio (lado derecho)
- **Centrales:** en directa relación con el músculo pectoral menor, profundos a él, y laterales al grupo previo. Recoge el drenaje linfático pectoral (anterior), subescapular (posterior), y humeral (lateral).
- **Anteriores o pectorales:** se localizan en el borde lateroinferior del pectoral menor, con estrecha relación con los vasos torácicos laterales. Recogen el drenaje linfático de la pared torácica anterolateral, y de la glándula mamaria, siendo la mayoría de los casos la localización más frecuente del ganglio centinela.
- **Posteriores o subescapulares:** se encuentran anteriores al músculo subescapular, en íntima relación con los vasos subescapulares. Drenan la linfa proveniente de la región escapular y de la pared torácica superior.
- **Laterales o humerales:** localizados en la pared lateral axilar, y posteriores a la vena axilar. Reciben prácticamente todo el drenaje linfático del miembro superior, a excepción del territorio tributario de la vena cefálica, que drena directamente en el grupo de ganglios apicales.

Figura 1.5

Dibujo de los principales grupos ganglionares axilares



Nota. Se han representado también los grupos ganglionares accesorios (grupo interpectoral o de Rotter, y grupo deltopectoral).
 Extraído de *Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast*, de Macéa et al (15).

Esta clasificación anatómica difiere de la propuesta por los cirujanos, la cual se basa en los diferentes “planos” que se incorporan a la LA. Dicha clasificación, propuesta por Berg et al. en 1955 (20), establece 3 niveles a los que puede llegar la resección del tejido linfograso axilar, en función a su relación con el músculo pectoral menor:

1. **Nivel I:** se localiza desde el hueco cutáneo axilar hasta el borde inferoexterno del músculo pectoral menor.
2. **Nivel II:** situado posterior al músculo pectoral menor.
3. **Nivel III:** localizado medial al borde superointerno del músculo pectoral menor.

Según la teoría de los niveles de Berg, se hipotetiza una diseminación progresiva, escalonada, anatómica, de las células tumorales del cáncer de mama en los ganglios axilares, que afectarían en primer lugar al nivel I, después al nivel II, y finalmente al nivel III. Se ha definido también el concepto de “*skip metastases*” o “*metástasis saltatorias*” para las que afectan a los niveles “superiores” dejando indemnes a los más “proximales” (21).

1.3 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DESCRITAS EN LA AXILA

En el tratamiento quirúrgico del CM, la cirugía axilar es un gesto que generalmente se realiza simultáneamente a la cirugía del tumor mamario. La técnica anestésica, la colocación de la paciente, y el abordaje son semejantes en la mayoría de las técnicas, dependiendo las variaciones más del tipo de cirugía que se vaya a realizar sobre la mama.

En la práctica totalidad de las ocasiones la cirugía axilar del CM se realiza bajo anestesia general a excepción de casos aislados en los que únicamente se va a realizar BSGC. En estas pacientes, la anestesia local junto con sedación farmacológica puede ser una alternativa a la anestesia general. Se han descrito también técnicas de bloqueo asociadas a la anestesia general (como el intercostal ecoguiado o BRILMA) (22).

La colocación habitual de la paciente es en decúbito supino, con el miembro superior en abducción de 90° y la región axilar lo más cercana posible al borde de la mesa de operaciones. Para lograr una mejor exposición de la axila, se puede movilizar la mesa de quirófano en decúbito lateral contralateral al lado de la intervención. Se han descrito también posiciones con el brazo “preparado” y movilizable, o con el miembro superior flexionado frente a la cara y apoyado convenientemente, así como también otras en caso de reconstrucción inmediata de mama (decúbito lateral para reconstrucción con dorsal ancho, paciente semisentada, etc.).

Las dos intervenciones más frecuentes son la BSGC, y la LA, que se describen a continuación. Las nuevas técnicas de estadificación axilar, motivo de esta tesis, se detallan más adelante.

1.3.1 Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC)

La BSGC es la técnica estándar utilizada para la estadificación axilar en pacientes cN0, y se ha comenzado a utilizar en casos con afectación axilar que han sido sometidas a QTNA con buena respuesta posterior. El desarrollo de la BSGC y su rápida aceptación por la comunidad quirúrgica supuso un hito en la historia de la cirugía mamaria, ya que permitió omitir la LA con seguridad en muchas ocasiones, evitando así su morbilidad.

El ganglio (o ganglios) centinela se definen conceptualmente como aquel o aquellos que recibe/n en primer lugar el drenaje linfático del área del tumor primario, y por tanto, el que contiene metástasis, en su caso, con más probabilidad. De ello se deduce que

su negatividad predice con suficiente seguridad la ausencia de afectación del resto de estaciones ganglionares de la axila (23).

Existen varias técnicas posibles para la realización del ganglio centinela, en función del trazador utilizado:

- **Tinción con colorante vital azul:** Consiste en la inyección peritumoral o periareolar de tinta azul biocompatible, de manera que ésta difunde a través de los linfáticos axilares, y produce una coloración azulada en los ganglios centinela axilares que puede ser identificada intraoperatoriamente durante su disección. Generalmente no se utiliza de manera aislada, sino en combinación con otro trazador (24), salvo en ámbitos de dificultad económica y otras dificultades de disponibilidad de trazadores más sofisticados.
- **Radiotrazador:** la técnica se basa en la inyección, entre unos 90 minutos y 24 horas antes de la intervención, de una solución coloide radiomarcada, generalmente con Tecnecio 99, en la zona peritumoral, subareolar, o en un punto subdérmico suprayacente al tumor primario. Puede realizarse una linfogammagrafía antes de la intervención para tener un mapeo axilar previo (aunque no es obligatorio). Durante la cirugía axilar, mediante una sonda de detección gammagráfica, se detectan el o los ganglios centinelas de acuerdo con unos criterios especificados de emisión de radiactividad respecto al “fondo”, lo que permite su biopsia selectiva (dirigida) (25–27).
- **Fluoresceína (verde de indocianina):** para evitar la radiación, la necesidad de un servicio de medicina nuclear, y las posibles reacciones alérgicas, se ha aplicado a este mismo concepto de ganglio centinela la detección del mismo mediante fluorescencia a través del uso de una solución de verde de indocianina, que tras su inyección periareolar y peritumoral, es capaz de difundir a través de los linfáticos mamarios. Utilizando una sonda FLARE (Fluorescence-Assisted Resection and Exploration), se detecta su presencia en los ganglios centinela axilares (28).
- **Trazador ferromagnético (SentiMag®):** consiste en la inyección subareolar, antes de la cirugía, de una solución de óxido de hierro superparamagnético. Durante la intervención, con una sonda magnetómetro, se puede detectar la acumulación de la solución paramagnética en determinados ganglios (centinelas), lo que permite su biopsia (29).
- **Ecografía con contraste (microburbujas):** descrita por primera vez en 2013 (30), se basa en la detección de los ganglios centinela mediante la

ecogenicidad de las microburbujas en los ganglios axilares tras su inyección en el tejido periareolar. Esta técnica no se ha estandarizado, puesto que no existen estudios comparativos con el resto de técnicas, su baja tasa de identificación (entre 9,3%-55,2%) y su variable TFN (6,6%-39%), en relación con la variabilidad interobservador (31).

En el momento actual, según un metaanálisis reciente (32), no está claro si la fluoresceína y el trazador ferromagnético son superiores al radiotrazador, puesto que presentan tasas de detección y de falsos negativos similares, si bien se ha demostrado la técnica de colorante vital azul de manera aislada no es lo suficientemente válida para estadificar la axila.

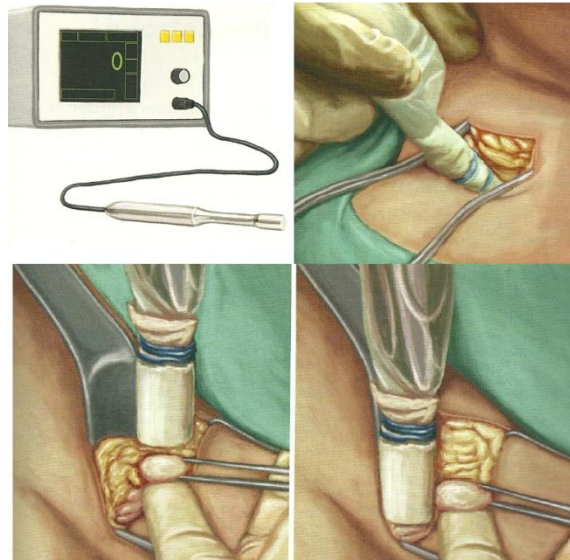
Clásicamente, la técnica más extendida ha sido la del doble marcaje con radiotrazador y colorante azul (24). Sin embargo, en la actualidad, los beneficios de la adición de colorante azul están más en entredicho. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con 667 pacientes, en el que compararon la utilización del colorante azul y el doble trazador, no encontraron diferencias significativas en la tasa de identificación, en el número de ganglios biopsiados, ni en el número de ganglios metastásicos (33). Un metaanálisis posterior confirmó que, aunque el doble trazador podía aumentar la tasa de identificación (en los casos con QTNA y a los que se realizan linfogammagrafía no está tan claro), no mejoraba la TFN (34). Por ello, a día de hoy, se considera válido omitir la utilización del colorante vital en combinación con otro trazador sin perjuicios en la validez de la técnica en pacientes con tratamiento quirúrgico primario (inicial).

En cuanto a la técnica quirúrgica, el abordaje utilizado es generalmente el mismo que para una LA con incisión independiente a la cirugía mamaria, o utilizando el acceso que proporciona la incisión de la mastectomía o de la cirugía conservadora. En caso de incisión independiente, se toma como referencia el borde lateral del músculo pectoral, a nivel del borde inferior en el que termina el vello axilar, y se realiza una incisión transversa de unos 2 centímetros. Cuando se asocia a una mastectomía simple o una cirugía conservadora que implique los cuadrantes externos de la mama también se suele utilizar la misma incisión mamaria. Independientemente de la incisión de abordaje, se disecciona el tejido celular subcutáneo, y se incide la fascia clavipectoral para acceder al tejido linfograso de la fosa axilar. Una vez expuesta, se explora la grasa axilar en función del tipo de técnica utilizada (sonda de detección gammagráfica manual, mini-FLARE, sonda magnetómetro, etc. con recubrimiento estéril), detectando el/los ganglio/s que cumplen los criterios de “centinela/s”, disecándolos hasta su

exéresis completa (figura 1.6), y remitiéndolos a anatomía patológica para su análisis intraoperatorio o diferido. La intervención finaliza con el cierre subcutáneo, generalmente sin necesidad de drenaje, y la sutura de la piel (25,35).

Figura 1.6

Dibujo de una biopsia selectiva del ganglio centinela con sonda de detección gammagráfica.



Nota. Tomado de *Delaney CP. Anatomía y abordajes quirúrgicos de Netter*. 1a. Nueva York: Amolca; 2015. 559 p. (35)

Los ganglios centinela resecaados se someten a un análisis anatomopatológico intraoperatorio o diferido. Existen diferentes técnicas:

- **Cortes histológicos:** tras la congelación rápida de la muestra, o fijación rápida con alcohol al 95%, se realizan cortes generalmente de 2 mm, que se incluyen en un portaobjetos, y se tiñen con hematoxilina-eosina. En algunos casos, se puede añadir también técnicas de inmunohistoquímica con reactivos para la citoqueratina-19 (CK19) (36).
- **Citología de impronta:** complementaria a la anterior y generalmente reservada para estudio intraoperatorio. El patólogo realiza un “rascado” de cada una de las secciones realizadas, y extiende el material en el portaobjetos. Se realiza una técnica de tinción, y la preparación es estudiada directamente. El patólogo puede comparar los cortes histológicos y la citología, emitiendo un resultado rápido para la toma de decisiones intraoperatoriamente (37).

- **One-Step Nucleid Acid Amplification (OSNA):** este método consiste en la detección y cuantificación del ARN mensajero de la CK19, presente en la mayoría de los casos en las células epiteliales de la mama (se suele aconsejar la detección de la expresión de CK19 en la biopsia del tumor previa a la realización de esta técnica), catalogándose como células tumorales aisladas la detección de menos de 250 copias, micrometástasis la detección de menos de 5000 copias por microlitro, y macrometástasis si existen más de 5000 copias (38).

Aunque el método de estudio diferido del ganglio centinela está muy estandarizado (39), no está en cambio tan claro cuál es el método ideal para el análisis intraoperatorio de los ganglios centinela. Tanto el análisis histológico como el OSNA son adecuados según algunas series, con tasas de sensibilidad y especificidad que rondan el 90% (40) y una tasa de concordancia semejante (41), aunque algunos estudios han publicado tasas de sensibilidad y valor predictivo negativo significativamente más altas para el OSNA (66% vs 95%) (42,43). Por tanto, aunque los resultados varían según las series, el OSNA parece que presenta una mejor sensibilidad y TFN, si bien resulta de mayor coste y no accesible en todos los ámbitos.

La morbilidad de esta intervención es muy baja cuando se compara con la LA, con una tasa de complicaciones intraoperatorias y de seroma postquirúrgico muy inferior, y, sobre todo, con menor riesgo de alteraciones motoras, sensitivas, o de linfedema del miembro superior, si bien algunas series describen tasas de hasta un 7-9% de los casos tras la BSGC (44,45).

1.3.2 Linfadenectomía axilar (LA) (46)

Actualmente, la LA continúa teniendo un papel significativo en el tratamiento locorregional en el cáncer de mama. Sin embargo, como veremos más adelante, su importante morbilidad y el avance de la estadificación axilar con la BSGC y otros métodos menos agresivos, ha permitido el desarrollo del concepto “*de-escalamiento (o desescalaje) axilar*” (tendencia a ser cada vez más conservadores en el manejo de la axila en el cáncer de mama) (47–49). No obstante, la técnica de la LA continúa siendo muy utilizada, y debe ser dominada por todo cirujano especializado en patología de la mama.

La vía de acceso para la realización de la LA depende íntegramente del tipo de cirugía mamaria a realizar:

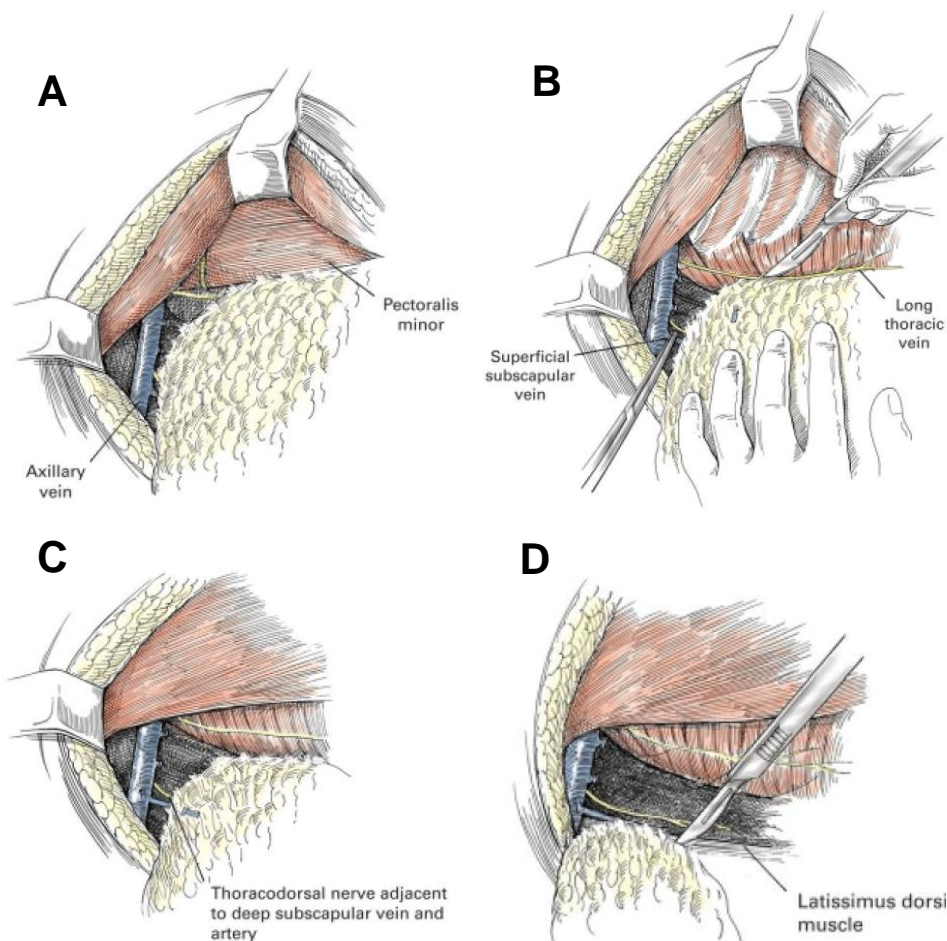
- **Mastectomía:** generalmente se puede realizar la LA por la misma incisión que la elegida para la mastectomía (horizontal de Steward, oblicuas, tradicional vertical de Halsted, etc), dado el acceso excelente que permite a toda la región mamaria y axilar. La combinación de mastectomía simple y LA, realizadas por la misma incisión, y con exéresis en bloque del tejido mamario, cola de Spence, y tejido linfograso axilar, se denomina *mastectomía radical modificada* desde su descripción por Madden (50), y se comentará en el apartado de “perspectiva histórica”, ha sido el tratamiento de referencia hasta el advenimiento de la BSGC. Cuando se emplean incisiones “ahorradoras de piel” o con la conservación del complejo areola pezón, el abordaje axilar también puede ser por la misma incisión o, si esta resulta demasiado alejada o limitada, mediante un acceso independiente, como el que se expone más adelante para la cirugía conservadora.
- **Cuadrantectomía superoexterna:** ante un abordaje radial del cuadrante superoexterno, se puede plantear la realización de la LA por la misma incisión, teniendo especial cuidado en no ampliar la incisión en el eje de la fosa axilar, dado el riesgo importante de cicatrices retráctiles.
- **Resto de cirugía conservadora de la mama:** en estos casos, se prefiere realizar una incisión axilar independiente de la incisión mamaria. Dicha incisión puede ser:
 - Transversal: la más utilizada. Esta incisión se realiza en el nivel inferior de la fosa axilar, tomando como referencia la parte final del vello (generalmente a dos o tres traveses de dedo del vértice de la axila). Tiene mucho menor riesgo de cicatrices retráctiles que la incisión vertical.
 - Vertical: mucho menos utilizada, se realiza sobre el borde externo del músculo pectoral mayor. Se debe evitar su ampliación a la fosa axilar, para evitar cicatrices retráctiles.

Independientemente de la vía de abordaje, el primer paso para la LA consiste en incidir y abrir la fascia clavipectoral (prolongación de la fascia del músculo pectoral mayor, que se inserta en la clavícula), para acceder al hueco axilar. Una vez abierta, se retraen medialmente los músculos pectorales mayor y menor con un separador, y se comienza la disección de las estructuras anatómicas que marcan los límites de la linfadenectomía axilar. El orden en el que esto se aborda y muchos detalles específicos varían según los cirujanos y su “escuela”, pero el objetivo es definir y controlar los siguientes límites o “referencias” (figura 1.7):

- **Límite superior:** borde inferior de la vena axilar.
- **Límite medial:** pared torácica, músculo serrato anterior y nervio torácico largo (que inerva al músculo serrato anterior), que se debe respetar. A este nivel, sale del segundo espacio intercostal el nervio intercostobraquial, en dirección a la piel de la axila y de la cara medial del brazo ipsilateral. Este nervio también debe ser respetado siempre que sea posible, pues su lesión produce alteraciones sensitivas de dichas regiones, así como disfunción de la sudoración axilar.
- **Límite lateral:** músculo dorsal ancho y paquete vasculonervioso toracodorsal.

Figura 1.7

Dibujo de los límites quirúrgico de la linfadenectomía axilar

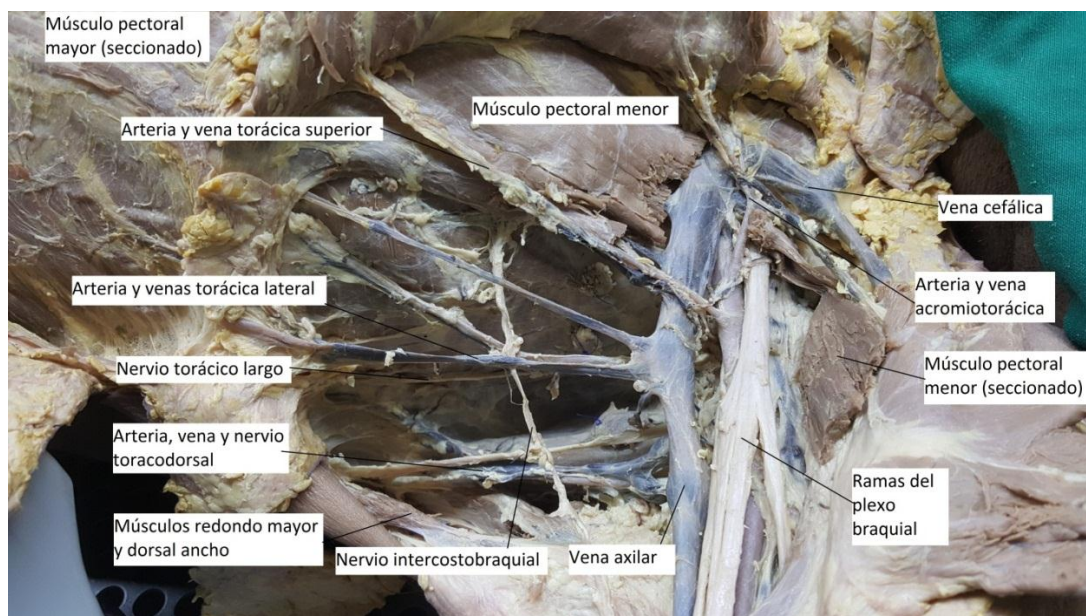


Nota. (A) Límite superior: vena axilar. (B) Límite medial: pared torácica, músculo serrato anterior y nervio torácico largo. (C) y (D) Límite lateral: músculo dorsal ancho y paquete vasculonervioso toracodorsal. Tomado de Zollinger R, Ellison E. *Atlas a Color de Procedimientos Quirúrgicos*. 9o. Caracas: Amolca; 2012. 434–437 p. (25)

Al finalizar la cirugía, todas las estructuras mencionadas deben ser visibles para asegurar que han sido respetadas (a excepción de alguno de los nervios intercostobraquiales, cuya sección, en ocasiones, por dificultades técnicas, no puede ser evitada). Se debe asegurar asimismo una hemostasia cuidadosa del lecho quirúrgico, colocar un drenaje aspirativo, que se mantiene durante varios días (dada la naturaleza de la intervención, el seroma postquirúrgico está prácticamente asegurado, a pesar de múltiples intentos técnicos por disminuir su presencia), y terminar la intervención con la aproximación de los diversos planos, y la sutura de la piel.

Figura 1.8

Disección en cadáver de región axilar izquierda fijada con formol



Nota. Realizada por el autor de esta tesis en la sala de disección del Departamento de Anatomía de la Universidad de Murcia, Se pueden apreciar los límites de la LA, y las estructuras anatómicas a respetar.

Una variante de la LA clásica es la utilización del denominado “*Axillary Reverse Mapping*” (ARM) o “*Mapeo axilar inverso*”, descrito en 2007 (51,52), y que supone realizar una disección axilar evitando los linfáticos que drenan el miembro superior. Dicha técnica consiste en la inyección subdérmica de colorante (vital azul u otros, incluso fluorescentes) en el brazo ipsilateral, de manera que a la hora de realizar la LA, se identifican los ganglios axilares que corresponden en teoría al drenaje del miembro superior, para, así intentar respetarlos y prevenir el linfedema postquirúrgico. Sin embargo, en aproximadamente un 10% de los casos, existe coincidencia entre los ganglios centinela de la mama, y los ganglios de drenaje del brazo. Además, tal y como describen estudios y revisiones posteriores (53,54), la técnica no es realizable

en pacientes con afectación metastásica axilar al diagnóstico, puesto que pondría en peligro el carácter oncológico de la cirugía axilar habiéndose comprobado un porcentaje significativo de afectación de estos ganglios “braquiales” disecados independientemente por metástasis del CM. Los estudios Aliance A221702 y Schema I y II pretenden responder a estas y otras cuestiones sobre esta técnica.

En lo que se refiere a las complicaciones perioperatorias más importantes de la LA, pueden ser:

- **Lesiones vasculares:** afortunadamente poco frecuentes. La más grave es la lesión iatrogénica de la vena o, mucho menos frecuentemente, de la arteria axilar, que puede producir un sangrado muy importante. Su tratamiento debe ser inmediato, identificando y reparando la lesión con una sutura primaria adecuada. Las lesiones de otros vasos tributarios pueden limitar los recursos para la cirugía oncoplastica o reconstructiva (torácica lateral, con limitación de colgajos LICAP, toracodorsales con limitación colgajo dorsal ancho o TDAP).
- **Lesiones nerviosas:** más frecuentes, sus consecuencias dependen de la estructura lesionada y de su carácter transitorio o permanente:
 - Nervio intercostobraquial: es la lesión más habitual. Se produce una pérdida/alteración de la sensibilidad de la cara medial del brazo, disfunción de la sudoración axilar y, en muchas ocasiones, dolor neuropático/complejo asociado.
 - Nervio torácico largo: su lesión puede producir disestesia y(o dolor en el hombro y un área del hemitórax afecto, con limitación de la abducción superior a 90° de dicha articulación, y una separación del borde medial de la esquina inferior de la escápula (por denervación del músculo serrato anterior), que produce una deformación conocida como *escápula alada*.
 - Nervio toracodorsal: la denervación del dorsal ancho produce una deficiencia de la aducción de la articulación del hombro.
- **Linforrea/seroma:** es la complicación del postoperatorio inmediato más frecuente. El espacio generado tras la LA es rellenado por exudado linfático y líquido inflamatorio derivado de la reacción de reparación postquirúrgica, lo que produce, si no es drenado, la aparición de una tumoración palpable, fluctuante, y generalmente indolora en la fosa axilar. Se previene con la colocación de un drenaje aspirativo durante la intervención, que se puede mantener durante varios días convenientemente y un vendaje compresivo (aunque sobre la idoneidad, tipo, y duración del vendaje compresivo y del drenaje axilar hay

dudas razonables (55,56)). El tratamiento más habitual cuando se produce consiste en realizar punciones aspirativas evacuantes en condiciones asépticas, aunque la indicación (el momento) o frecuencia de estas punciones no parece estar clara en cuanto a la recidiva (57). Se han utilizado también las recolocaciones del drenaje de forma percutánea, la instilación de antiinflamatorios y/o sellantes biológicos o artificiales, etc. (58,59).

1.4 **MORBILIDAD A LARGO PLAZO DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR**

La exéresis de los grupos ganglionares axilares, además de las complicaciones perioperatorias mencionadas, puede provocar una serie de complicaciones crónicas como consecuencia de la disección local, y de la interrupción del drenaje linfático del miembro superior (60,61) (tabla 1.1).

Tabla 1.1

Resumen, en base a los estudios disponibles, de la tasas de complicaciones tardías tras la realización de LA.

	Número pacientes LA	Seguimiento	Linfedema miembro superior	Trastornos movilidad miembro superior	Alteraciones sensitivas axilares y del miembro superior
Ivens et al (62)	126	6 meses	24%	25%	70%
Madsen et al (63)	204	18 meses	34-44%	16-28%	40-59%
Soares et al (60)	200	35 ± 18 meses	3,5%	24%	53%

Nota. LA = Linfadenectomía axilar

1.4.1 **Linfedema del miembro superior**

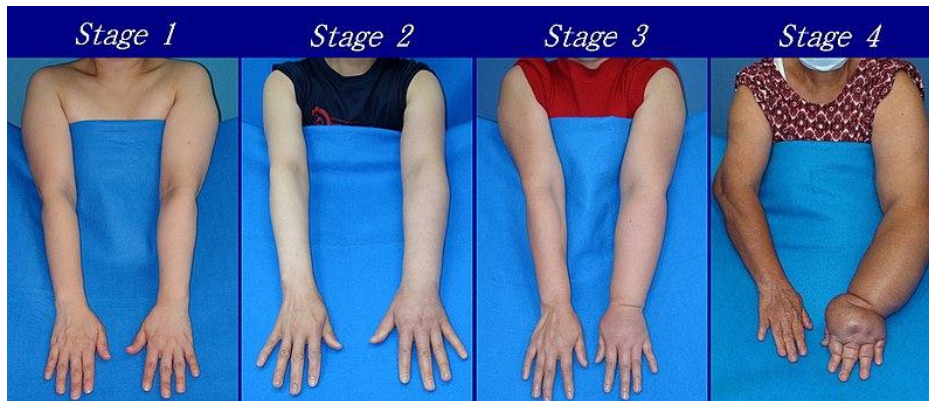
El linfedema se define como una acumulación de líquido linfático rico en proteínas en el intersticio, produciendo edema local, inflamación y fibrosis (64). Se trata de la principal complicación crónica de esta cirugía (entre un 15 y un 50% de los casos (46,64–66)), y viene derivada del trastorno del drenaje linfático tras la exéresis de las principales cadenas ganglionares de la raíz del miembro superior. La fase inicial consiste en la interrupción del drenaje linfático, lo que provoca una estasis de la linfa, que sale al espacio extravascular y se acumula principalmente en el tejido celular subcutáneo, produciendo un aumento del volumen del miembro superior (64).

Los criterios para definir un linfedema han variado a lo largo de la historia, y provocaron en su momento bastante confusión en diagnosticar y tratar a las pacientes con dicha complicación. A día de hoy, una de las formas más utilizadas de definir

objetivamente un linfedema es la descrita por Starritt et al (67), en la cual definieron un linfedema como un incremento del volumen del miembro superior al menos de un 16% con respecto al otro miembro. En las primeras fases del linfedema, el miembro comienza a desarrollar un edema blando intermitente, que finalmente se hace continuo, y que al pasar años, se produce una proliferación local de fibroblastos y colágeno, y una destrucción de elastina, lo que desemboca en una fibrosis (68). Dichos cambios también provocan una hipertrofia de los adipocitos, que tiene como consecuencia un aumento de volumen, pero sin verdadero edema (lipedema) (63). Las consecuencias de ello son: dificultad en la movilización del miembro afecto, alteraciones psicológicas y de la imagen propia (69,70), celulitis (por alteraciones inmunológicas debidas a la pérdida de la circulación linfoidea) hasta en un 70% de los casos (71)), y en casos raros, desarrollo local de tumores malignos como el linfangiosarcoma (Síndrome de Stewart-Treves) (72).

El linfedema se puede clasificar en 4 grados en función de su severidad (73) (figura 1.9):

- Grado 1 (leve): suele afectar a la parte distal del miembro, y la diferencia de circunferencia entre ambos miembros es menor de 4 cm, sin afectación clara del tejido.
- Grado 2 (moderado): afecta a la mayor parte del miembro, con una diferencia entre ambos miembros entre 4 y 6 cm. Pueden aparecer cambios en la piel, como erisipela.
- Grado 3a (severo): afecta a todo el miembro, con una diferencia de la circunferencia del miembro mayor de 6 cm. Pueden aparecer cambios como queratosis o quistes linfáticos.
- Grado 3b (masivo): igual que el 3a, pero afecta a dos o más miembros.
- Grado 4 (gigante): la extremidad afectada es gigante respecto a la contralateral, debido a un bloqueo completo del drenaje linfático.

Figura 1.9*Grados de severidad del linfedema*

Nota. Tomada bajo licencia *Creative Commons* de Wikimedia Commons [Internet].

Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Upper_limb_lymphedema.jpg

(74)

Existen numerosos factores de riesgo que predisponen al linfedema en las pacientes sometidas a una LA. El más importante de ellos es la extensión de la cirugía: según Horsley et al (75), el desarrollo del linfedema es cinco veces mayor en una mastectomía radical modificada (15% de los casos) que en una cirugía conservadora con LA (3% de los casos). Otros factores que pueden influir en la aparición del linfedema es una edad mayor de 60 años, la radioterapia axilar, la aparición de un seroma, la obesidad, y la afectación metastásica axilar extensa (64).

No existe una cura definitiva del linfedema crónico tras LA. Únicamente la fisioterapia descongestiva (denominada también “tratamiento descompresivo complejo”) ha ayudado a paliar los síntomas. Normalmente se hace un tratamiento fisioterápico en dos fases: una primera fase intensiva, enfocada a disminuir el volumen (vendas elásticas, drenaje linfático manual, y ejercicios que ayuden al drenaje linfático), y una segunda fase de mantenimiento, para mantener el volumen reducido en la primera fase (compresión elástica suave y cuidado cutáneo) (46).

Figura 1.10*Media de compresión para el linfedema*

Nota. Mostrada de la Exhibición *Second Skin: The Science of Stretch at the Chemical Heritage Foundation*, expuesta desde el 4 de noviembre de 2016 hasta el 6 de mayo de 2017

1.4.2 Trastornos de la movilidad del miembro superior

Entre el 8 y el 73% de los casos, la LA puede llegar a producir problemas de la movilidad del brazo ipsilateral (61,63). La afectación es muy variable, pudiendo ser desde una leve limitación para la abducción del hombro, hasta la complicación más temida: el denominado hombro congelado. Este es debido a la inflamación de la sinovial de articulación glenohumeral, con posterior fibrosis capsular, lo que puede ocurrir en un 7,7% de los casos, y provocar problemas en la flexión y abducción del hombro (76). La fisioterapia debe empezarse lo antes posible en estas pacientes, para evitar la atrofia muscular, y disminuir en la medida de lo posible la limitación de los grados de movimiento.

Un trastorno de la movilidad específico de este tipo de cirugía es la conocida como “escápula alada” (figura 1.11), que se puede presentar hasta en un 10% de las mastectomías radicales modificadas. Este trastorno se produce secundariamente a la lesión del nervio torácico largo, encargado de inervar al músculo serrato anterior. Esta denervación produce una desviación superior y medial de la escápula, junto con la rotación del ángulo inferior hacia la línea media, que puede llevar, además de un defecto estético importante, a producir dolor en el miembro afecto y alteraciones en la movilidad del hombro y dolor local (61).

Figura 1.11

*Escápula alada en paciente intervenida de
linfadenectomía axilar*



*Nota. Tomada bajo licencia Creative Commons de
Wikimedia Commons Available from:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Winging_scapula.jpg (77)*

1.4.3 Dolor y alteraciones de la sensibilidad axilar y del miembro superior

La cirugía axilar causa dolor por la agresión directa y la alteración de la función de los nervios sensitivos del área afecta, siendo obviamente mayor cuanto más extensa sea la técnica realizada (como en la LA). El daño neural se genera, bien por tracción indirecta, con la tensión de los tejidos durante la cirugía, o bien por daño mecánico directo (electrocoagulación, instrumentos de corte, etc.), o por atrapamiento (debido a al tejido cicatricial, que puede desembocar en neuromas, o a una sutura). Se cataloga como dolor postquirúrgico crónico o persistente aquel que dura más allá de tres meses tras la intervención quirúrgica.

Las alteraciones sensitivas tras la LA son relativamente frecuentes, llegando a alcanzar tasas del 70% (61). La pérdida de la sensibilidad axilar y en la cara medial del brazo ipsilateral es la complicación sensitiva más frecuente, debido a la dificultad de la preservación del nervio intercostobraquial. Esta pérdida de sensibilidad, o parestesias también pueden afectar a la fosa axilar y la pared torácica lateral, y afortunadamente, mejoran en un 60% de los casos conforme va pasando el tiempo desde la cirugía (78).

La aparición de dolor crónico regional es otra alteración de la sensibilidad, más temida que la anestesia, aunque menos frecuente. Según el estudio antiguo de Warmuth et al (79), un 30% de las pacientes tuvieron dolor postoperatorio en la axila o la raíz del brazo, siendo catalogado como leve el 17%, moderado el 11%, y grave el 2%. La frecuencia e intensidad de la aparición de dolor puede relacionarse por la extensión de la cirugía (y de la linfadenectomía), el uso de radioterapia axilar, el desarrollo de complicaciones (como un hematoma local que pueda comprimir las estructuras nerviosas locales), etc (80). El tratamiento del dolor crónico debe ser integral, multidisciplinar, individualizado, y escalonado, manteniendo una actitud conservadora mientras esta sea efectiva.

1.4.4 Prevención de las complicaciones crónicas de la LA

La prevención de la morbilidad de la LA debe centrarse sobre todo en el control y minimización (en la medida de lo posible) de sus factores de riesgo:

- Dentro de la técnica quirúrgica: disección limitada únicamente en la axila, drenaje cerrado activo para prevenir linfedema, y aproximación del tejido remanente sin tensión (64), reverse axillary mapping, realización de anastomosis linfovenosas profilácticas, etc.
- Evitar la radioterapia axilar: tras la LA, la radioterapia está indicada cuando la carga axilar es significativa (> 4 ganglios afectados) y aconsejada en mujeres premenopáusicas con axila afecta a partir de un solo ganglio (4,81,82).
- Realización de ejercicios de miembros superiores: las pacientes comienzan un programa con elevación y ejercicios isométricos durante el postoperatorio inmediato para promover el drenaje linfático del miembro superior.
- Estudiar y limitar las indicaciones de la LA: los nuevos métodos de estadificación, y tratamientos cada vez mejor seleccionados restringirían el uso de la LA.

1.5 MANEJO DE LA AXILA EN EL CÁNCER DE MAMA

Como se acaba de exponer, la LA es una técnica con una importante morbilidad, si bien a día de hoy es el abordaje de referencia en pacientes con alta carga metastásica en la axila. Es por ello fundamental la correcta clasificación, estadificación, y planificación del tratamiento de la axila en el CM, para poder seleccionar adecuadamente las pacientes a las que indicar u omitir la LA.

Con el advenimiento de la cirugía conservadora (y oncoplástica), de nuevas técnicas de estadificación axilar, y el desarrollo de los nuevos tratamientos quimioterápicos,

inmunológicos, hormonales y radioterápicos, el manejo del cáncer de mama ha sufrido grandes modificaciones en los últimos años. Por ello, la indicación del mejor tratamiento es un proceso complejo y multidisciplinar, que implica la valoración y participación en el mismo de radiólogos, cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, y patólogos en los denominados “comités de tumores” o, según el término anglosajón, “multidisciplinary teams” y “multidisciplinary team meetings” (83).

1.5.1 Clasificación TNM del cáncer de mama

La estadificación axilar del cáncer de mama, como el de la mayoría de los tumores de otras localizaciones, se realiza en base a la clasificación *Tumor, Node, Metastasis* (TNM) del *American Joint Committee for Cancer* (AJCC). Esta clasificación permite determinar el pronóstico y guiar adecuadamente el tratamiento de muchos tipos de cánceres. La 1ª edición del manual de la clasificación TNM fue publicada por primera vez en 1977 (84), y se ha ido revisando y actualizando cada 5 años hasta su 8ª edición en 2017 (85), utilizada en el momento de la redacción de esta tesis.

En esta 8ª edición, la clasificación TNM ha sufrido modificaciones menores con respecto a la edición anterior. En la tabla 1.2 se muestra dicha clasificación, especificando que si el TNM se muestra precedido de c, yc, p o yp, se refiere a que la clasificación está basada en criterios clínicos/de imagen (c) sin y con quimioterapia neoadyuvante (yc), y patológicos (p) sin y tras quimioterapia neoadyuvante (yp).

Aunque los criterios TNM “puros” sufrieron modificaciones menores, en la revisión actual se incluyó como modificación más relevante la incorporación de factores pronósticos biológicos al sistema de estadificación:

1. **Grado histológico:** en base a la clasificación de Bloom-Richardson (86), en la que se analizan características histopatológicas del tumor (índice mitótico, formación de túbulos, y forma y tamaño de los núcleos de las células tumorales). Para cada una de estas características, se le asigna un valor del 1 al 3, por lo que se obtiene una puntuación del 3 al 9. Se considera *grado 1* cuando la puntuación se encuentra entre 3 y 5, *grado 2* cuando el valor numérico es 6 o 7, y *grado 3* cuando alcanza 8 o 9.

Tabla 1.2

Clasificación TNM (8ª edición) Según la AJCC Cancer Staging Manual, 8ª edición (85)

T	Tx		No es posible estudiar
	T0		No evidencia de tumor primario
	Tis		Carcinoma ductal in situ
			Enfermedad de Paget
	T1		≤20mm
		T1mi	≤ 1 mm
		T1a	>1mm y ≤5mm
		T1b	>5mm y ≤10mm
		T1c	>10mm y ≤20mm
	T2		>20mm y ≤50mm
	T3		>50mm
T4		Cualquier tamaño con infiltración de la pared torácica o la piel	
	T4a	Extensión pared torácica	
	T4b	Úlceración, nódulos satélites y edema (no criterios carcinoma inflamatorio)	
	T4c	T4a + T4b	
	T4d	Carcinoma inflamatorio	
cN	cNx		Ganglios no pueden ser estudiados
	cN0		No evidencia de metástasis ganglionar clínica o pruebas de imagen
	cN1		Adenopatías ipsilaterales clínicamente móviles en niveles I y II
		cN1mi	Micrometástasis
	cN2	cN2a	Adenopatías clínicamente "fijas" ipsilaterales en niveles I y II
		cN2b	Adenopatías en pruebas de imagen mamaria interna sin adenopatías axilares
	cN3	cN3a	Adenopatías clínicas ipsilaterales infraclaviculares
cN3b		Adenopatías ipsilaterales en mamaria interna (pruebas de imagen) y axilares (clínicas)	
cN3c		Adenopatías clínicas ipsilaterales supraclaviculares	
pN	pNx		Ganglios axilares no pueden ser estudiados
	pN0		No metástasis ganglionar o células tumorales aisladas
		pN0(i+)	Metástasis ganglionar ≤0.2mm
		pN0(mol+)	Hallazgos moleculares (PCR) de células neoplásicas, sin evidencia de metástasis histológica
	pN1	pN1mi	Micrometástasis >0.2mm y ≤2mm
		pN1a	Metástasis 1-3 ganglios (al menos uno >2mm)
		pN1b	Metástasis cadena mamaria interna
		pN1c	pN1a + pN1b
	pN2	pN2a	Metástasis 4-9 ganglios axilares (al menos 1>2mm)
		pN2b	Metástasis mamaria interna + cN2b
	pN3	pN3a	Metástasis ≥10 ganglios o en nivel III
pN3b		pN1a o pN2a + cN2b	
		pN2a + pN1b	
pN3c		Metástasis supraclaviculares	
M	M0		No evidencia clínica ni radiológica metástasis a distancia
		cM0(i+)	Evidencia molecular o histológica ≤0.2mm en sangre periférica, médula ósea, u órganos a distancia.
	M1		Metástasis a distancia clínica o radiológicamente >0.2mm

2. **Clasificación molecular:** el descubrimiento de la presencia de *receptores hormonales (RH) de estrógenos y progesterona* en las células tumorales supuso una revolución en el tratamiento médico del cáncer de mama, puesto que permitió añadir la hormonoterapia al arsenal terapéutico de estos tumores. También lo fue el hallazgo de la expresión tumoral de los receptores *de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)*, ya que facilitó el desarrollo de terapias dirigidas contra el mismo. Por ello, la presencia de estos receptores en las células tumorales fue incluido en la nueva revisión de la estadificación de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* como factor pronóstico.
3. **Oncotype Dx:** el oncotipe Dx es un tipo de estudio genómico, basado en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) de 21 genes pronósticos de la agresividad de las células tumorales (87). En pacientes con tumores menores de 5 cm, cN0, receptores hormonales positivos y HER-2 negativo, una puntuación menor a 11 en el oncotipe indica un estadio IA. Por tanto, en este grupo de pacientes, la hormonoterapia como único tratamiento tiene una tasa libre de recurrencias a distancia del 99.3% (88).

Los principales cambios en la clasificación respecto a la afectación de los ganglios linfáticos (N), como se observa en la tabla 1.2, han sido la clara diferenciación entre la clasificación clínica (cN) y patológica (pN), y dentro ésta última, la clasificación del grado de pN a través de los depósitos contiguos de tumor, sin tener en cuenta los depósitos satélite (es decir, que debe haber una agregación de células tumorales de al menos 2 mm para poder clasificarlo como pN positivo).

En cuanto a la estadificación por grados, la guía AJCC de 2017 definió 3 tipos de estadiaje:

- **Grupos de estadiaje anatómico:** basado únicamente en la clasificación TNM (tabla 1.3).
- **Grupos de estadiaje pronóstico basado en parámetros clínicos:** utilizado en pacientes no operadas, o sometidas a QTNA. Además del TNM, añade los grados de diferenciación celular, los receptores hormonales y HER 2 (tabla 1.4).
- **Grupos de estadificación pronósticos basados en parámetros de anatomía patológica:** usado para aquellas pacientes que ya han sido intervenidas, y la pieza quirúrgica ha sido estudiada anatomopatológicamente. Es similar a la previa, pero tomando como referencia la pieza quirúrgica. Hortobagyi et al, que estudiaron la aplicación de esta nueva estadificación a

pacientes que primeramente se clasificaron únicamente por el pTNM, observaron cambios hasta en un 40% de los casos (89).

Esta octava edición continúa siendo la referencia para la estadificación tumoral, y citando a Giuliano et al (90), “*debe ser la base del manejo en cualquier unidad de mama para realizar una adecuada estadificación y tratamiento en función de la misma*”.

Tabla 1.3

Grupos de estadiaje por criterios anatómicos según la AJCC Cancer Staging Manual, 8ª edición (85)

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1			
T0	N1	M0	IIA
T1			
T2	N0	M0	IIB
T2	N1		
T3	N0		
T0	N2	M0	IIIA
T1			
T2			
T3			
T3	N1	M0	IIIB
T4	N0		
T4	N1		
T4	N2	M0	IIIC
Cualquier T	N3		
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 1.4

Grupos de estadiaje pronóstico basado en criterios clínicos según la AJCC Cancer Staging Manual, 8ª edición (85)

TNM	Grado	HER2	Receptores estrógenos	Receptores progesterona	Estadio	
Tis	Cualquiera				0	
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1 N1mi M0	G1-G2	+	+	+	IA	
			-	-		
			-	-		
		-	+	+		IB
			-	-		
			-	-		
	G3	+	+	+	IA	
			-	-		
			-	-		
		-	+	+	IB	
			-	-		
			-	-		
T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	G1	Cualquiera	+	+	IIA	
			-	-		
			-	-		
	G2	+	+	+	IB	
			-	-		
			-	-		
		-	+	+	IIA	
			-	-		
			-	-		
	G3	+	+	+	IB	
			-	-		
			-	-		
		-	+	+	IIA	
			-	-		
			-	-		
	T2 N1 M0 T3 N0 M0	G1	+	+	+	IB
				-	-	
				-	-	
-			+	+	IIA	
			-	-		
			-	-		
G2		+	+	+	IB	
			-	-		
			-	-		
		-	+	+	IIA	
			-	-		
			-	-		

				-	IIIB	
	G3	+	+	+	IB	
			-	+	IIB	
				-		
		-	+	+	IIIA	
			-	+		
				-		
T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	+	+	+	IIA	
				-	+	IIIA
					-	
		-	+	+	IIA	
				-	-	IIIA
				+		
	G2	+	+	+	IIA	
				-	+	IIIA
					-	
		-	+	+	IIA	
				-	+	IIIA
					-	
	G3	+	+	+	IIB	
				-	+	IIIA
					-	
		-	+	+	IIIB	
				-	+	IIIC
					-	
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Cualq T N3 M0	G1-G2	+	+	+	IIIA	
				-	+	IIIB
					-	
		-	+	+	IIIC	
				-		
	G3	+	+	+	IIIB	
				-		
			-	+	+	IIIC
				-		
		Cualquier T Cualquier N M1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera

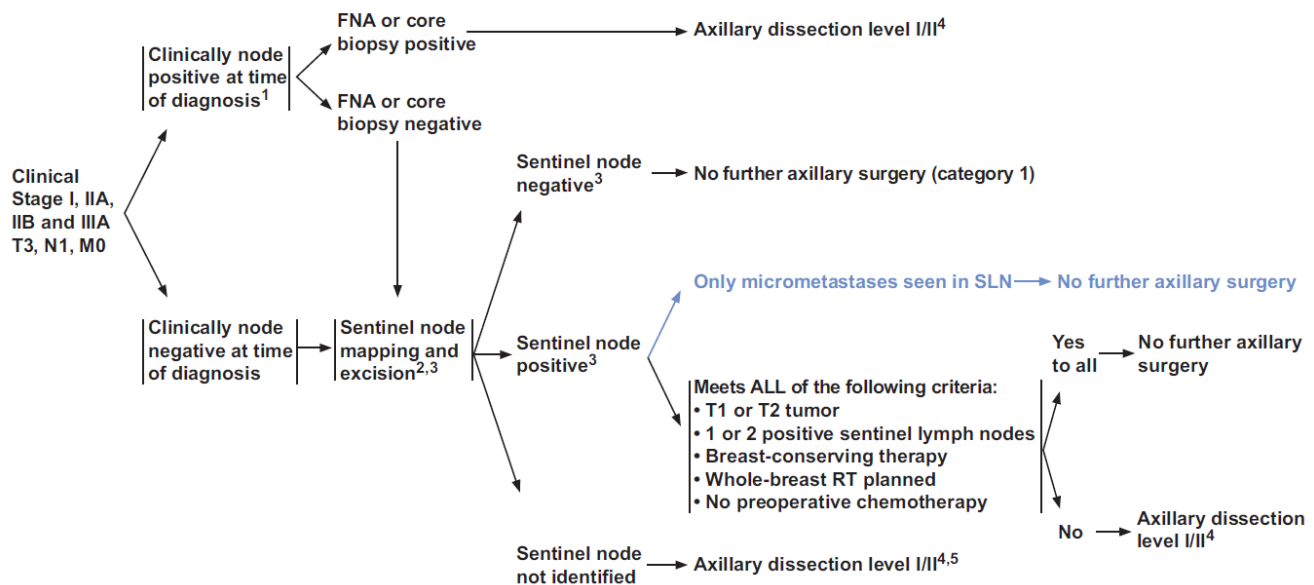
1.5.2 Manejo actual de la axila

En la actualidad, el estado de afectación metastásica axilar continúa siendo un punto clave en el tratamiento del cáncer de mama, puesto que orienta las decisiones respecto al abordaje inicial. Así lo recomiendan las dos principales guías clínicas del cáncer de mama, la publicada por la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* (91), y la de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (4) (figura 1.12).

Figura 1.12

Diagrama de flujo en el que se muestra algoritmo resumen del manejo axilar actual en el cáncer de mama, según las guías de la NCCN

SURGICAL AXILLARY STAGING - STAGE I, IIA, IIB and IIIA T3, N1, M0



¹Consider pathologic confirmation of malignancy in clinically positive nodes using ultrasound-guided FNA or core biopsy in determining if a patient needs axillary lymph node dissection.
²Sentinel lymph node mapping injections may be peritumoral, subareolar, or subdermal.
³Sentinel node involvement is defined by multilevel node sectioning with hematoxylin and eosin (H&E) staining. Cytokeratin immunohistochemistry (IHC) may be used for equivocal cases on H&E. Routine cytokeratin IHC to define node involvement is not recommended in clinical decision making.
⁴See Axillary Lymph Node Staging (BINV-E).
⁵For patients with clinically negative axillae who are undergoing mastectomy and for whom radiation therapy is planned, axillary radiation may replace axillary dissection level I/II for regional control of disease.

Version 1.2017 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

BINV-D

Nota. Tomado de *Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. J Natl Compr Cancer Netw. 2017;15(4):433–51.* FNA = Fine Needle Aspiration. SLN = Sentinel Lymph Node.

La primera parte de la estadificación axilar la conforman la **exploración física y la ecografía preoperatoria, con o sin estudio histológico** (con Punción-Aspiración con aguja fina –PAAF– o Biopsia con aguja gruesa –BAG—también denominada “core-biopsia”). Es cierto que la exploración física siempre ha sido y será de incuestionable valor, por su sencillez y no invasividad, pero respecto a la axila se ha visto hasta un

40% de probabilidades de aparición de metástasis axilares no palpables (92), lo que ha ido haciendo ganar terreno a la ecografía axilar como principal herramienta complementaria a la clínica para la estadificación preoperatoria de la axila. En un estudio realizado por Gipponi y colaboradores (93), la combinación de ecografía axilar con PAAF presentó una especificidad y valor predictivo positivo del 100%, con una sensibilidad y valor predictivo negativo del 44% y 79%, respectivamente, hallazgos semejantes a estudios previos (94,95). Ello implica que la ecografía con estudio histológico asociado supone una prueba diagnóstica de gran valor para detectar ganglios afectados para el tumor, pero no para descartarlos. Es aquí donde entra en juego la BSGC.

En pacientes con **ecografía ± PAAF o BAG negativa** (cN0) se recomienda realizar una estadificación mediante **BSGC** (4,91,96). En el caso de que menos de tres ganglios sean positivos, se puede omitir la LA, en función de los hallazgos de los ensayos ACOSOG Z0011 y AMAROS, entre otros, cuyas características se detallarán posteriormente (1–3).

Por otro lado, en pacientes con **ecografía ± PAAF o BAG positiva** (cN1-3) (y también en casos de más de 2 ganglios centinela afectos o con extensión extranodal comprobada), la recomendación actual según la guía de la NCCN es la realización de LA de los niveles I y II de Berg (4), incluyendo el III solo si está claramente afecto. Las guías ESMO y otras, cuando se considera la administración de QTNA (previa a la cirugía) siguen indicando la LA como el principal tratamiento de referencia en pacientes con axila inicialmente positiva (figura 1.13).

Las indicaciones de QTNA actuales en las pacientes con CM, de manera general, son las siguientes:

- **CM localmente avanzado:** aquellas pacientes con tumores en estadio III (especialmente aquellas T3-T4) son buenas candidatas para el tratamiento neoadyuvante, puesto que la práctica imposibilidad de conservación mamaria, y el elevado riesgo de metástasis a distancia obliga a la necesidad de tratamiento sistémico, sea en régimen adyuvante o neoadyuvante.
- **Casos seleccionados de CM en estadio inicial:** pacientes con una ratio mama-tumor pequeño, en las que se prevean malos resultados estéticos, o pacientes con tumores HER2 positivos o triple negativo que puedan beneficiarse de un tratamiento sistémico adyuvante, pueden ser candidatas a QTNA, tomando la decisión siempre en consenso de un comité multidisciplinar de mama.

- **Contraindicación médica de la cirugía:** la QTNA puede ser una alternativa válida, al menos de manera temporal, en pacientes con problemas médicos que impiden la realización de una cirugía mayor (infartos recientes, trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, imposibilidad de suspensión de fármacos anticoagulantes, etc.).
- **Afectación ganglionar axilar limitada:** en pacientes cN1, la posibilidad de disminuir el estadio axilar con la QTNA podría evitar la realización de la LA, y en ello se han centrado los estudios actuales.

Las opciones de régimen de QTNA son diversas, y deben estar siempre basadas en la situación inmunohistoquímica del tumor. Así en **tumores HER2 negativos**, las principales opciones son los regímenes basados en antraciclinas (doxorrubicina y ciclofosfamida, seguidos o precedidos por taxanos, como el paclitaxel o docetaxel), o aquellos sin antraciclinas (basados en docetaxel y ciclofosfamida), con menor efectividad, y más indicados en pacientes ancianas y con problemas cardíacos (97). Otra posibilidad en pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos es la hormonoterapia neoadyuvante, basada en fármacos inhibidores del receptor de estrógenos, como el tamoxifeno, o inhibidores de la aromatasa (bloqueo de la conversión de andrógenos a estrógenos), como el letrozol. Esta opción puede ser válida en pacientes con elevada expresión de receptores estrogénicos, o bien aquellas médicamente frágiles para un régimen completo de QTNA (98).

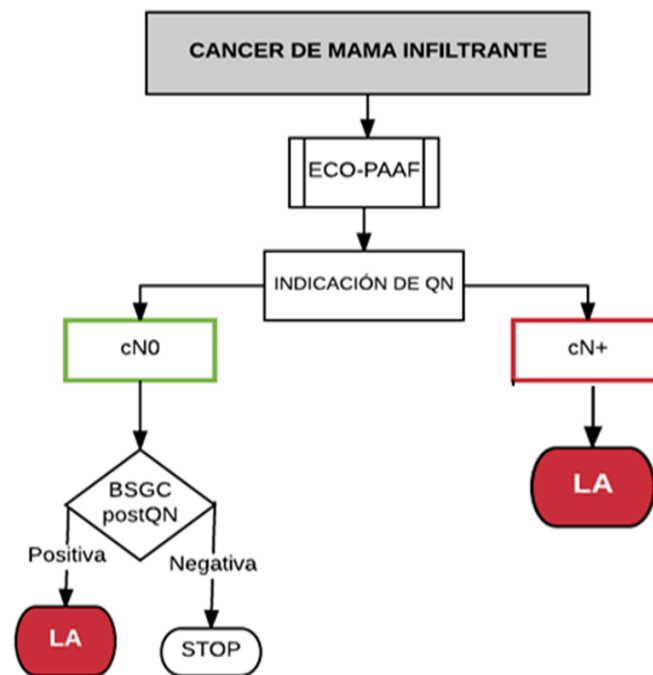
Por otro lado, en **tumores HER2 positivos**, el descubrimiento de anticuerpos monoclonales dirigidos directamente contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), como el trastuzumab y pertuzumab, ha permitido obtener mayores tasas de respuesta al tratamiento. Así, la combinación de docetaxel o paclitaxel, carboplatino y trastuzumab +/- pertuzumab, o un régimen basado en antraciclinas asociado a alguno de los anti-HER2, son opciones eficaces a la hora de conseguir una respuesta al tratamiento (99).

La importancia de la QTNA es debida a que, de manera global, la tasa de respuesta patológica completa (pCR por sus siglas en inglés) es de hasta un 40-50% en algunas series (5–7), lo que ha llevado a considerar la posibilidad de evitar la LA en estas pacientes (o en un subgrupo adecuadamente seleccionado en el que esta situación pudiera anticiparse). Por ello, diferentes grupos de trabajo comenzaron a buscar un método factible y reproducible para poder reestadificar la axila en pacientes con CM tras ser sometidas a QTNA. La aproximación más evidente es la aplicación de la BSGC post-QTNA, que aunque en algunas series mostró resultados prometedores,

con una TFN que rondó el 7-11% (100,101), en la mayoría de estudios esta tasa se aproximó al 20% (5,6,8–10), lo que se ha considerado inaceptable. Por ello, a día de hoy, la LA continúa siendo el tratamiento de elección para estas pacientes en muchos casos.

Figura 1.13.

Algoritmo de manejo de la axila de la Unidad de Mama del Hospital Morales Meseguer en pacientes con adenopatías con criterios ecográficos de sospecha



Nota. Algoritmo previo a la realización de este estudio, basado en las guías de la NCCN y ESMO. Cortesía de José Aguilar Jiménez (MD, PhD). PAAF = Punción-Aspiración Aguja Fina. QN = Quimioterapia Neoadyuvante. cN0 = axila clínicamente negativa. cN+ = axila metastásica. BSGC = Biopsia Selectiva Ganglio Centinela. LA = Linfadenectomía Axilar.

Tras los regulares resultados obtenidos con la BSGC en las pacientes con ganglios afectados antes de comenzar el tratamiento QT, se estudiaron otros métodos que pudieran reducir la TFN de la misma, tales como la utilización de doble tinción, la recuperación de un mayor número de ganglios centinelas o la localización pre-QTNA del ganglio inicialmente afecto con un marcador (un clip o un radiotrazador u otros), realizando durante la cirugía tanto la BSGC como la resección del tejido ganglionar

afecto y previamente marcado , lo que se ha venido denominando “targeted axillary dissection” o, en español, “disección axilar dirigida (DAD) (11), motivo de este trabajo y en la que se profundizará más adelante.

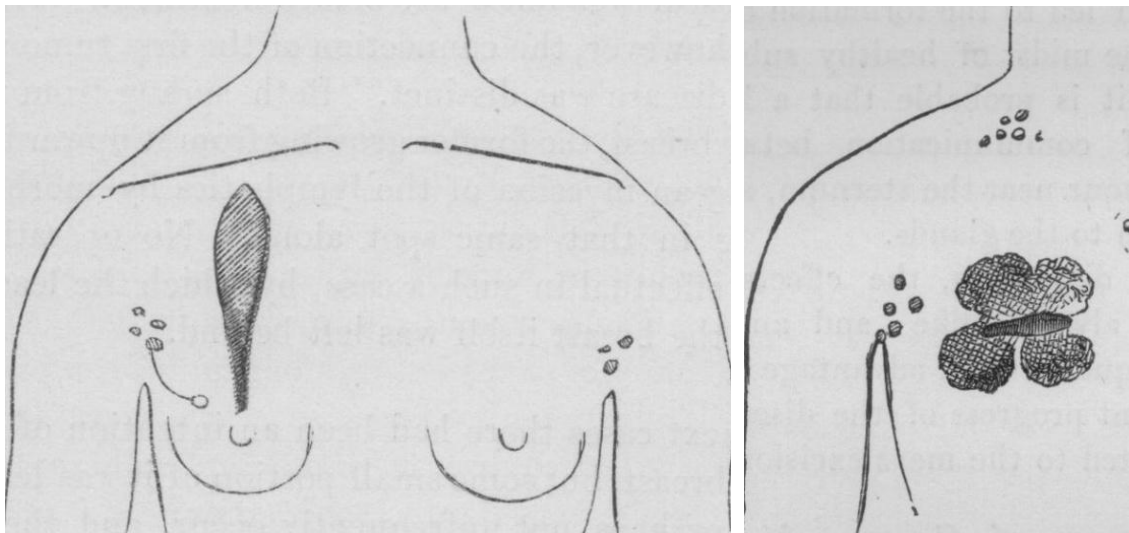
1.6 PERSPECTIVA HISTÓRICA. EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA MAMARIA Y AXILAR

1.6.1 Tratamiento quirúrgico radical del cáncer de mama

Aunque existen datos de realización de escisiones de nódulos axilares por parte de médicos de Francia e Inglaterra en el siglo XVI (102), no fue hasta 1867 cuando el cirujano inglés **Charles Moore** propuso la teoría de diseminación del cáncer de mama (103), describiendo que las células tumorales podían pasar al sistema linfático, y dar lugar a las metástasis. Según este autor, para realizar una cirugía adecuada del CM, además de la mastectomía, debía añadirse una exéresis de todos los tejidos afectados, incluidos los ganglios linfáticos axilares (figura 1.14).

Figura 1.14

Dibujos de Charles Moore en los que se detalla diferentes incisiones en función de la localización del tumor para tener un buen acceso tanto al mismo como a la axial



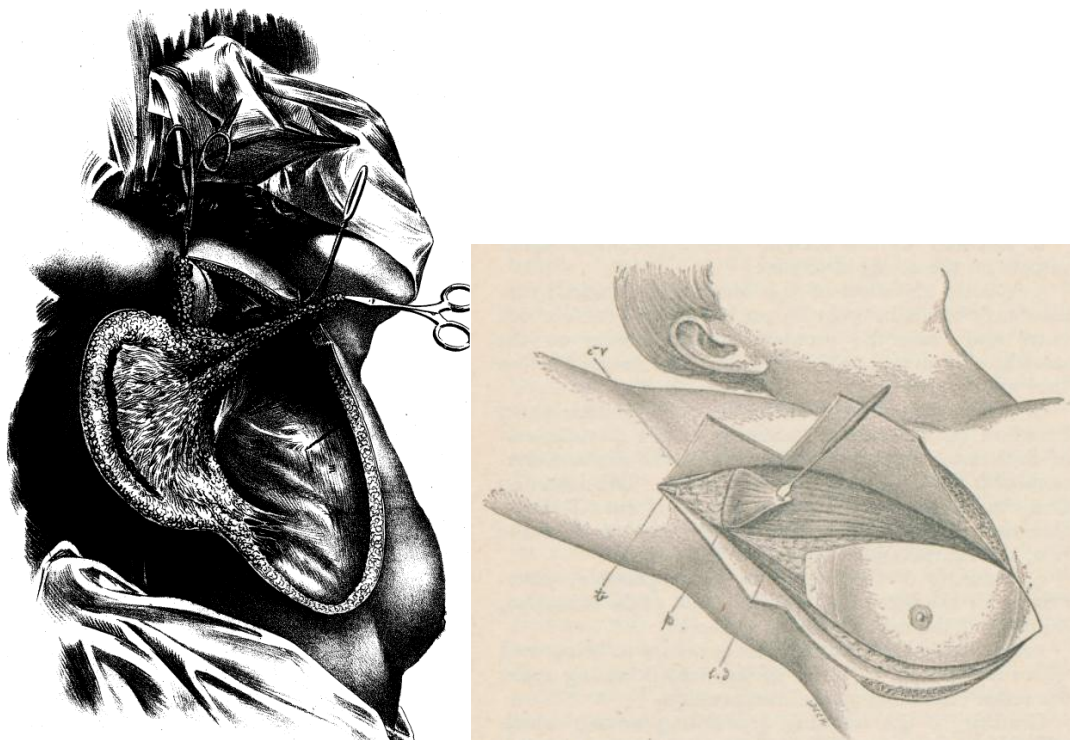
Nota. Tomado de Moore CH. On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer. Med Chir Trans. 1867;50:245–80 (103).

En base a esta teoría, **Kuster y Lister** propusieron que la LA debía realizarse siempre que se buscara una intención curativa quirúrgica en el CM (104). **William Halsted** publicó en 1894, los resultados de su *Mastectomía radical de Halsted* (105), que consistía en la exéresis de toda la glándula mamaria, la piel, la fascia y los músculos

pectoral mayor y menor, junto con una LA. Dicha intervención fue originalmente realizada en 50 pacientes, consiguiendo una supervivencia a los 3 años del 45%, pero con importante morbilidad: el linfedema del miembro superior (106). 10 días después de la publicación del trabajo de Halsted, **Willy Meyer** publicó los resultados de una técnica similar que realizó en 6 pacientes (107), con resultados semejantes, por lo que, por pocos días, dicha cirugía pasó a la posteridad como mastectomía de Halsted en vez de mastectomía de Meyer¹. La principal diferencia entre ambas técnicas fue que la de Meyer comenzaba con la disección axilar, mientras que Halsted prefería realizar la excisión mamaria en primer lugar.

Figura 1.15

Dibujos de la mastectomía radical de Halsted (izquierda) y de Meyer (derecha)



Nota. En la Mastectomía de Halsted (izquierda) (105) se observa la escisión mamaria completa antes de la linfadenectomía. En la de Meyer (derecha) (107), por el contrario, la cirugía comenzaba con la disección axilar.

Tras la descripción de la Mastectomía Radical de Halsted (y la adopción entusiasta por la comunidad médica del término “radical”), en los años siguientes muchos cirujanos

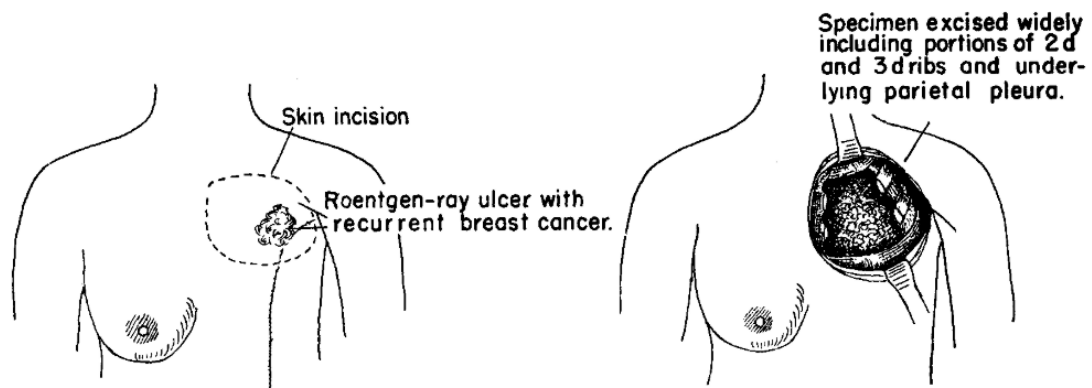
¹ Aunque también se ha denominado, más justamente, “mastectomía de Halsted-Meyer”

aportaron variaciones técnicas a dicha cirugía, que incluso aumentaban su agresividad (o “radicalidad”):

- **Antonio Prudente**, cirujano brasileño, publicó en 1949 su trabajo “*La amputación inter-escapulo-mamo-torácica; técnica y resultados*” (108). Su técnica consistía en la realización de la mastectomía radical de Halsted, junto con una desinserción de la escápula y amputación del miembro superior. Recomendaba esta cirugía cuando se constataba la afectación de los vasos axilares.
- **Jerome Urban**, cirujano del Memorial Center de Nueva York, expuso también una técnica propia, basada en la afectación de la cadena ganglionar mamaria interna. Propuso la resección en bloque de la mama, ambos músculos pectorales, ganglios axilares, pared costal (2^o-3^o costillas) y ganglios de la cadena mamaria interna (109).

Figura 1.16

Esquemas de la mastectomía radical de Urban



Nota. El espécimen resecado debía incluir, además de la mama y los ganglios axilares, porciones de la 2^o y 3^o costilla y pleura parietal, junto con los ganglios mamarios internos. La reconstrucción se hacía con un colgajo pediculado de una porción de la mama contralateral (109).

- **Dahl-Iversen y Tobiassen**, del Rigshospitalet de Copenhague, publicaron 2 series de pacientes (110), una de ellas con disección ganglionar paraesternal, y la segunda con disección paraesternal y supraclavicular.

Ninguna de estas técnicas demostró una mejoría en la supervivencia de las pacientes ni en tasa de recidivas, ampliando enormemente la morbimortalidad perioperatoria. Por

ello, la mastectomía radical de Halsted permaneció como el tratamiento estándar del cáncer de mama durante más de 75 años.

En la década de 1920, de la mano de **Keynes, Mustakallio, y Baclesse** (111), se produjo un importante desarrollo de la radioterapia en el cáncer de mama, que permitió considerar una cirugía menos radical. **McWhirter**, en 1948, publicó un estudio en el que comparaba la mastectomía radical de Halsted con la mastectomía simple asociada a radioterapia de la pared torácica y de la axila, hallando una supervivencia a los 5 años semejante en ambos grupos.

Desde el punto de vista anatómico, y antes de que se publicaran los resultados de McWhirter, **Gray**, profesor del Departamento de Anatomía de la Universidad de Londres, demostró en 1939 en estudios en cadáver, que el drenaje linfático de la mama no transcurre a través de los músculos pectorales (112). Esto fue el germen para que **Patey y Dyson**, en 1948, publicaran los primeros resultados de la técnica quirúrgica llamada “*Mastectomía Radical Modificada*” (MRM), en la que se conservaba el pectoral mayor (no el pectoral menor), e incluso ya se introducía el concepto de “*mastectomía parcial*” para tumores iniciales de pequeño tamaño (113). Unos 17 años más tarde, **John Madden** describió la MRM tal y como se entiende en la actualidad: resección de la mama que incluye el complejo areola-pezón, la LA, y la preservación de ambos pectorales (50). Sus resultados fueron satisfactorios de manera preliminar, pero la MRM no pudo validarse y estandarizarse en todo el mundo hasta 1981 y 1987, con los ensayos aleatorizados de **Turner** (114) y **Maddox** (115), respectivamente, en los que se demostró la misma supervivencia entre la MRM y la Mastectomía de Halsted (48% de supervivencia a los 10 años).

1.6.2 Cirugía conservadora del cáncer de mama

Uno de los cambios con más impacto en el paradigma del tratamiento quirúrgico del CM fue el posteriormente denominado “tratamiento quirúrgico conservador del CM”, basado en los trabajos originales de Fisher y Veronesi. En 1968, **Bernard Fisher**, de la Universidad de Pittsburg, puso en entredicho la teoría de Moore sobre la diseminación ganglionar del CM, basándose en el estudio de las recidivas locales y sistémicas incluso después de la realización de mastectomía radical. Planteó una nueva hipótesis de diseminación (116): el cáncer de mama sería una enfermedad sistémica desde su inicio, lo que implicaría que el tumor liberara constantemente células, una parte de las cuales serán las causantes de las metástasis a distancia. Con esta hipótesis, Fisher fue el principal impulsor del estudio multicéntrico aleatorizado denominado *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04 (NSABP b-04)*,

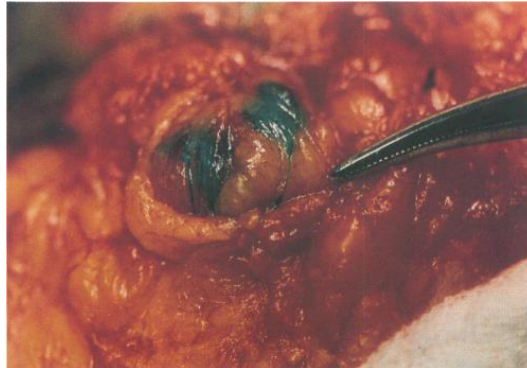
en el que se compararon 3 grupos: 1. La mastectomía Radical de Halsted, 2. La mastectomía simple con radioterapia regional y 3. La mastectomía simple sin radioterapia. El estudio no encontró diferencias en cuanto a la supervivencia en estos tres grupos. Por lo tanto se propuso que, en casos seleccionados (estadios I y II), se utilizara un tratamiento menos agresivo, con combinación de radioterapia y quimioterapia, y que incluso se podría plantear en estas pacientes una exéresis únicamente del tumor. Fue el inicial **ensayo de Milán**, (1981-1986)) y los posteriores derivados de esos primeros hallazgos, realizados en el *Instituto per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milan*, y cuyo principal impulsor fue **Umberto Veronesi**, los estudios probablemente más importantes sobre cirugía conservadora del CM (117–119). El trabajo original incluyó 701 pacientes con tumores menores de 2 cm y sin adenopatías axilares palpables, que fueron aleatorizadas para la realización de una mastectomía radical o una “cuadrantectomía” (exéresis del “cuadrante” de la mama que aloja al tumor, preservando la mama sana restante y con LA ipsilateral asociada), que se seguía de radioterapia local y quimioterapia, siendo la supervivencia semejante en ambos grupos. Este fue el hito que permitió que la cirugía conservadora mamaria se extendiera y se convirtiera en una opción segura de tratamiento.

1.6.3 Desescalaje del tratamiento quirúrgico axilar

El concepto y el éxito de la cirugía conservadora de la mama llevaron posteriormente al desarrollo de una cirugía axilar menos agresiva. Aparecieron los conceptos de “muestreo axilar” (120,121) y la linfadenectomía menos “agresiva” (de los niveles más “bajos” según la descripción anatómica de Berg (20)). El siguiente cambio de paradigma vendría de la mano de la invención de la técnica del “ganglio centinela” (identificación del ganglio más representativo de la situación de la cadena ganglionar afecta) utilizada por primera vez por Gould y colaboradores en una cirugía de cáncer de parótida (122). **Giuliano** publicó en 1994 los primeros resultados de la aplicación del ganglio centinela en la cirugía axilar del CM, con identificación del ganglio con la inyección de colorante vital (123). En sus trabajos seminales, se definió la técnica como realizable (“feasible”), ya que se podía identificar adecuadamente el ganglio centinela en un 65% de los casos y su afectación en el 95% de los casos, y que probablemente alteraría el rol de la linfadenectomía axilar en el tratamiento del cáncer de mama.

Figura 1.17

Biopsia del ganglio centinela marcado con tinta azul realizada por Giuliano et al



Nota. Tomada de Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994 Sep;220(3):391–8 (123).

Prácticamente al mismo tiempo, Krag y colaboradores (124) estudiaron la localización intraoperatoria del ganglio centinela mediante una sonda detectora de isótopos radiactivos de tecnecio que se inyectaba en el tumor primario entre una y cuatro horas antes de la cirugía. Presentó una serie de 22 pacientes, en la que pudieron identificar el ganglio centinela en 18 de ellas. Dichos resultados eran significativamente mejores que los presentados por Giuliano, y así se confirmaron en fases posteriores del estudio (125,126).

Pero el que verdaderamente demostró la eficacia y la seguridad de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) fue nuevamente el padre de la cirugía conservadora de la mama: **Umberto Veronesi**. Realizó un nuevo estudio entre 1998 y 1999 (127), en el que aleatorizó y comparó a un grupo de pacientes con un tumor menor o igual a 2 cm, a realizarse una BSGC seguida de linfadenectomía axilar, o una BSGC con linfadenectomía únicamente si el análisis intraoperatorio del ganglio demostraba la presencia de metástasis en el mismo. Halló una sensibilidad del 91.2% y una especificidad del 100% para la BSGC (tomando como referencia la pieza de linfadenectomía), con valores de supervivencia semejantes entre grupos, por lo que se interpretó que la BSGC podría sustituir de manera segura la linfadenectomía axilar en este grupo de pacientes.

En 2011, a través del ensayo del **American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011** (1), de nuevo Giuliano y colaboradores fueron un paso más allá: Al

no estar claro si realizar la LA subsiguiente mejoraba la supervivencia de las pacientes cT1-2 cN0 sometidas a cirugía conservadora, en las que la BSGC demostraba la presencia de ganglios axilares metastásicos, analizaron un grupo de 891 pacientes con dichos criterios. Las pacientes con > 3 ganglios centinelas metastásicos fueron aleatorizadas a LA *versus* la abstención de cirugía axilar, en un estudio de “no inferioridad”. Se hallaron tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años semejantes, superiores al 80%, y unas tasas de recaída locorregional también semejantes a 6 años, lo que posteriormente se confirmó en el seguimiento a los 10 años (2). Estos resultados permitieron recomendar evitar la LA en un porcentaje muy elevado de pacientes afectas de CM, quedando únicamente esta técnica indicada para aquellas enfermas con una axila afectada clínicamente al diagnóstico o pacientes con tumores de mayor tamaño y/o que precisaran mastectomía. Esta recomendación sobre la abstención de la LA en pacientes con afectación metastásica “de baja carga” ha sido adoptada en la mayoría de Guías de Práctica Clínica más difundidas, y ha supuesto un cambio de gran impacto en la indicación de la misma en los grupos dedicados al tratamiento del CM (128,129).

Como resumen global (Tabla 1.5), tal y como explican Yan et al en su revisión del manejo axilar (130), los ensayos clave que permitieron demostrar la no inferioridad en la supervivencia de las pacientes sometidas únicamente a BSGC con respecto a la LA han sido los denominados ACOSOG Z0011 (1), NSABP B32 (Krag et al (126)), IBCSG 23-01 (Galimberti et al (131)), y AARTM048 (Solá et al (132)). Estos estudios, publicados entre 2010 y 2013, demostraron la no inferioridad en la supervivencia global y libre de enfermedad entre realizar únicamente BSGC y omitir la LA si dicha técnica es negativa e incluso con micrometástasis, respecto a realizar la LA. El más importante de ellos fue el ACOSOG Z0011, que como se ha comentado previamente, comparó la realización de BSGC únicamente respecto a LA para un seguimiento de 6,3 años. Observaron una tasa de recurrencia local de un 4.1% en pacientes con LA y del 2.8% en el grupo de BSGC si tenía <3 ganglios metastásicos, con una supervivencia global similar en ambos grupos. Aunque efectivamente su publicación supuso un gran cambio en el manejo quirúrgico axilar, este estudio fue muy criticado tras su publicación, debido a su diseño, supuestos errores metodológicos, tiempo de seguimiento corto (la mayoría de las pacientes eran de riesgo de recurrencia tardía), fallo en el reclutamiento de las pacientes (de 1900 a 891), y falta de información recogida en cuanto al tratamiento radioterápico. Sin embargo, dada la elevada muestra, y los resultados similares de estudios ulteriores, se aceptó la hipótesis de la

no inferioridad en supervivencia y recaídas locorreccionales de las pacientes con < 3 ganglios metastásicos respecto a las sometidas a LA.

Tabla 1.5

Resumen de los estudios clave en la validación de la BSGC como técnica de estadificación axilar

Estudio	Años del estudio	Hipótesis clínica	Resultado principal	Conclusión
ACOSOG Z0011 (1)	1999-2004	BSGC vs LA en pacientes con < o= 2 metástasis axilares	Supervivencia global a los 5 años	No diferencias entre supervivencia global ni libre de enfermedad
NSABP B32 (126)	1999-2004	BSGC vs LA en pacientes N0	Supervivencia global a los 10 años	No diferencias entre supervivencia global ni libre de enfermedad
IBCSG 23-01(131)	2001-2010	BSGC vs LA en pacientes con micrometástasis (Estudio no inferioridad)	Supervivencia libre enfermedad a los 5 años	No inferioridad de la BSGC en supervivencia libre de enfermedad.
AARTM 048 (132)	2001-2008	BSGC vs LA en pacientes con micrometástasis	Supervivencia libre enfermedad a los 5 años	No diferencias entre supervivencia libre de enfermedad

Nota. Modificado de Yan et al. *Axillary Management in Breast Cancer Patients: A Comprehensive Review of the Key Trials. Clin Breast Cancer. 2018; 18(6): e1251–9.*

Otro punto de inflexión importante, también resumido por Yan et al en su revisión (130), fue el buen resultado de la radioterapia axilar respecto a la LA. El ensayo más importante sobre esta cuestión fue el AMAROS (3), un estudio de no inferioridad realizado sobre 4806 pacientes con axila clínicamente negativa, pero con BSGC positiva, que fueron aleatorizadas a recibir radioterapia axilar o LA, no siendo la radioterapia axilar inferior en términos de supervivencia global y libre de enfermedad y, sin embargo, mejorando las tasas de morbilidad local. Otros trabajos, como los ensayos de Edimburgo, el EORTC, o el MA 20 (133–135), resumidos en la tabla 1.6, obtuvieron resultados similares, lo cual permitió omitir con más seguridad la LA en algunas pacientes seleccionadas con axila metastásica.

Tabla 1.6

Resumen de los estudios clave de los resultados de la radioterapia axilar en relación con la LA como tratamiento de la axila metastásica

Estudio	Años del estudio	Hipótesis clínica	Resultado principal	Conclusión
Ensayos Edimburgo (135)	1980-1995	LA vs radioterapia axilar en pacientes con metástasis axilar	Supervivencia global Supervivencia específica de enfermedad Tiempo de recurrencia locorregional Tiempo de recurrencia a distancia	No diferencias en supervivencia global, específica de enfermedad, tiempo de recurrencia a distancia. Recurrencia locorregional > grupo radioterapia (HR 2.64)
EORTC 22922 (134)	1996-2004	Radioterapia completa mama vs ídem + radioterapia axilar, supraclavicular y mamaria interna en pacientes con metástasis axilar o de alto riesgo	Supervivencia global a los 10 años	Escasa mejoría de supervivencia libre de enfermedad con radioterapia axilar.
MA 20 (133)	2000-2007	Radioterapia completa mama vs ídem + radioterapia axilar en pacientes con metástasis axilar o de alto riesgo	Supervivencia global a los 10 años	No diferencias en supervivencia global. Más riesgo de recurrencia locorregional y a distancia sin radioterapia axilar
AMAROS (3)	2001-2010	LA vs radioterapia axilar en pacientes N+. Estudio no inferioridad	Recurrencia locorregional a los 5 años	Radioterapia axilar no inferior a LA en recurrencia locorregional, supervivencia global y libre de enfermedad

Nota. Modificado de Yan et al. *Axillary Management in Breast Cancer Patients: A Comprehensive Review of the Key Trials*. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18(6): e1251–9.

En resumen, existe una tendencia histórica al progresivo “desescalaje” en el tratamiento quirúrgico del CM que intenta proporcionar a las pacientes un menor grado de morbilidad con una seguridad suficiente en términos de supervivencia global y libre de enfermedad (recaídas locoregionales y/o sistémicas). Estas evidencias que permitieron la menor agresividad del tratamiento axilar en pacientes inicialmente tratadas con cirugía, llevó a sucesivas hipótesis respecto de las pacientes con axila metastásica al diagnóstico y sometidas a QTNA, donde podría no ser necesaria la LA en caso de una respuesta *suficiente*. Como se ha comentado en un epígrafe anterior, tras demostrar la validez y aceptarse universalmente la BSGC en pacientes cN0 al diagnóstico, se planteó la hipótesis de su utilidad para reestadificar la axila de las pacientes tras la administración de QTNA. En este sentido, se publicaron diversos estudios (tabla 1.8), de los cuales el más relevante fue un nuevo ensayo del grupo ACOSOG, denominado **ACOSOG Z1071** y publicado por Boughey et al (5). Este

trabajo se centró en el grupo de pacientes con afectación axilar por CM al diagnóstico (confirmado mediante estudio histológico), que eran sometidas inicialmente (antes de la cirugía) a QTNA. Permitted establecer el valor diagnóstico de la BSGC para reestadificar a las pacientes tras QTNA mediante BSGC, y LA sistemática. La tasa de falsos negativos (TFN) resultante fue del 12.6%, lo que se consideró inaceptable como capacidad diagnóstica del BSGC para predecir el estado de la axila en este grupo de pacientes. Otros estudios semejantes fueron el SENTINA (9), que obtuvo una TFN global del 14,2%, y el SN FNAC (136), que obtuvo mejores resultados (TFN 8,4%), aunque se diferenciaba del ACOSOG Z1071 en la muestra de pacientes (153 vs 756), y en que incluía micrometástasis como positivas. La conclusión general tras estas publicaciones fue la necesidad de una mejor selección de las pacientes, o algún tipo de prueba adicional que consiguiera disminuir la TFN, planteándose la necesidad de nuevos estudios antes de llegar a una conclusión definitiva. La BSGC no se consideró por tanto una prueba suficientemente válida para la reestadificación axilar tras QTNA, por lo que la LA continuó siendo el Gold Standard para el diagnóstico y tratamiento axilar en este grupo de pacientes.

Tabla 1.7

Resumen de los estudios clave de la validez de la BSGC como técnica de reestadificación axilar tras QTNA

Estudio	Años del estudio	Hipótesis clínica	Resultado principal	Conclusión
SENTINA (9)	2009-2012	TFN de la BSGC tras QTNA en pacientes cN+	TFN de la BSGC tras QTNA	TFN 14,2% Tasa identificación GC 80,1% Exéresis >2 ganglios reduce TFN <10%
ACOSOG Z1071 (5)	2009-2011	TFN de la BSGC tras QTNA en pacientes cN+	TFN de la BSGC tras QTNA	TFN 12,6% en pacientes cN1 con 2 ganglios biopsiados. Biopsia >2 ganglios y doble trazador reduce TFN
SN FNAC (136)	2009-2012	TFN de la BSGC tras QTNA en pacientes cN+	TFN de la BSGC tras QTNA	TFN 8,4% Tasa identificación 87,6%

Nota. Modificado de Yan et al. *Axillary Management in Breast Cancer Patients: A Comprehensive Review of the Key Trials.* Clin Breast Cancer. 2018; 18(6): e1251–9.

Desde ese momento, sucesivos trabajos se focalizaron en investigar nuevas técnicas para mejorar la reestadificación axilar de estas pacientes. Varios grupos, como el de MD Anderson Cancer Center, de Texas (11), o el grupo multicéntrico holandés de Maastricht, Utrecht y Rotterdam (137), propusieron la identificación y marcado (mediante un clip u otros tipos de marcaje) previa a la QTNA y la posterior biopsia del ganglio clipado (que hemos denominado BCLIP) combinado con la BSGC, lo que se

denominó disección axilar dirigida (DAD). Esta técnica es la que es objeto de esta tesis doctoral, y cuyas bases, detalles técnicos, resultados y aplicaciones propuestas se expondrán a continuación.

1.7 DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA

1.7.1 Concepto y evolución

La disección axilar dirigida (DAD) es una nueva técnica de estadificación axilar en un mismo acto quirúrgico, que combina la BSGC y la biopsia de adenopatías identificadas y referenciadas previamente con un marcador (clip, semilla, carbón, tinta china, etc.), lo que hemos denominado “biopsia del ganglio marcado/clipado (BCLIP)” por su traducción del inglés “*Clipped node biopsy*” (11,138). Como se ha comentado previamente, ante la evidencia del gran porcentaje de pacientes con respuesta ganglionar completa tras la QTNA (5–7), surgió de la necesidad de reestadificar a las pacientes sometidas a QTNA, tras observar que la BSGC sola no era adecuada por la elevada TFN (12,6%) observada en diversos estudios (5). La idea surgió a través de 3 grupos de trabajo: el primero, del instituto Holandés del Cáncer de Amstendam, y liderado por **Donker**, probó en un grupo de pacientes la utilidad de las semillas de radioyodo en el llamado “*Marking Axillary lymph nodes with Radioactive Iodine seeds*” (MARI procedure) (139). Identificó y publicó en 2015 un subgrupo de 107 pacientes en las que se realizó un marcaje con semilla yodada de los ganglios metastásicos que después se recuperaron mediante una disección dirigida en quirófano, obteniendo una TFN de 7%. Estos resultados fueron corroborados un año más tarde por otro de los grupos pioneros en esta técnica, el de la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, del propio estudio ACOSOG Z1071. Este grupo, liderado por **Boughey** (138), realizaron un marcaje con semilla yodada al diagnóstico en 203 pacientes, hallando una TFN de 6,8%. El otro grupo que investigó la técnica fue el de **Caudle** et al (11), del Anderson Cancer Center (Houston, Texas), que observaron en una serie de 191 pacientes con marcaje con clip y sometidas a LA una TFN del 4,2%, en contraste con el 10% de la BSGC. Dicho grupo acuñó el concepto de “*Targeted Axillary Dissection*” (TAD), que podríamos traducir al castellano como “*Disección Axilar Dirigida*” (DAD). Dicho término se mantiene vigente en la actualidad, a pesar de las numerosas variaciones técnicas desarrolladas en relación al tipo de marcador, el momento de su colocación, y a la forma de recuperarlo intraoperatoriamente, como se explica a continuación.

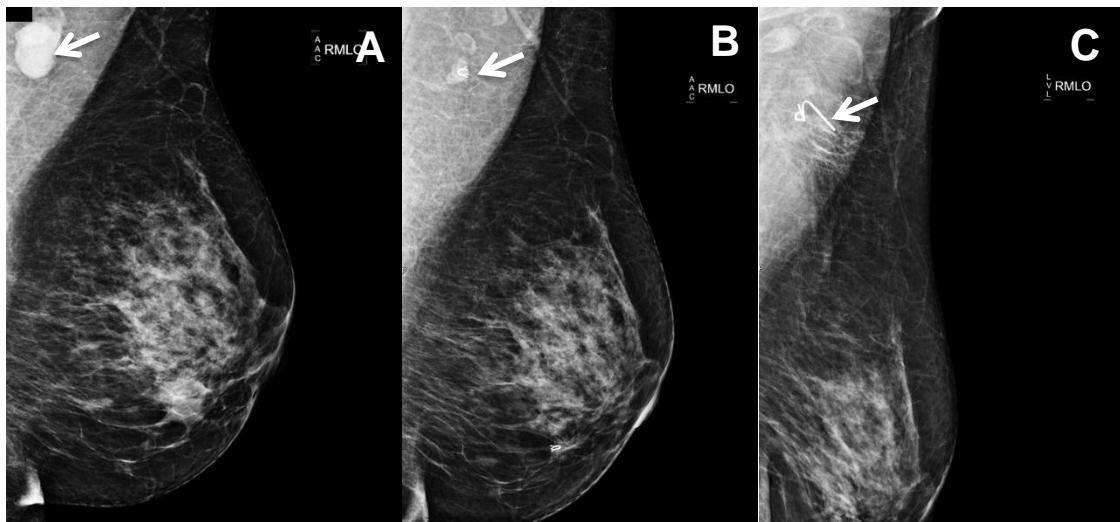
1.7.2 Técnicas de marcaje ganglionar axilar

El marcado de las adenopatías patológicas que se biopsian se efectúa en el momento del diagnóstico: el radiólogo identifica mediante ecografía adenopatías sospechosas (140), decidiendo cuál es el ganglio afecto más representativo e incluso la posibilidad de marcar uno o varios ganglios, y en este caso, cuáles (141) (estas variaciones en la selección de qué ganglios puncionar o no, y cuál / cuántos marcar continúa siendo un punto de debate radiológico muy actual). El marcaje consiste en puncionar mediante guía ecográfica el ganglio seleccionado, dejando un marcador en dicho ganglio, con objeto de mantenerlo identificado independientemente de su respuesta y poderlo eventualmente biopsiar tras completar el tratamiento QT, en la cirugía posterior. La posibilidad de utilizar este tipo de marcadores ya fue descrita al final de la década de los 90 para el marcaje de las lesiones mamarias (142), adaptándose posteriormente a su uso en la axila. Según las propiedades del marcador, podemos encontrar:

- **Clip (figura 1.18):** generalmente metálico (acero o titanio), o combinado con material reabsorbible (colágeno o ácido poliglicólico) (143), puede realizarse la localización posterior durante la cirugía mediante ecografía intraoperatoria, o bien con un marcaje inmediatamente preoperatorio con otro localizador (arpón). Algunos clips se han fabricado con una base de hidrogel para facilitar su visión ecográfica (figuras 1.19 y 1.20) (144). La principal desventaja es su elevada capacidad de migración tras la QTNA, y la dificultad en su localización ecográfica.
- **Semillas de radioyodo:** Consisten en una semilla de titanio marcada con Iodo 125, que se implanta en la zona a marcar antes de iniciar la QTNA. Durante la cirugía, se localiza con una sonda de detección gamma manual el ganglio para su exéresis. El principal estudio que describe la técnica y demuestra su utilidad es el trabajo *Marking Axillary lymph nodes with Radioactive Iodine seeds (MARI)* (139) que hemos mencionado previamente, en el cual, en 100 pacientes y tras una media de 17 semanas desde su implantación, permitió realizar una DAD con una tasa de localización del 97% y una TFN del 7%. Sus principales limitaciones son el coste, la dificultad de obtención del radiofármaco, la instalación requerida en el centro (servicio de Medicina Nuclear) y la radiactividad que genera a largo plazo, si bien se trata de tasas de radiación emitidas bajas (0.04-0.19 mCi) que permite mantenerlo implantado durante todo el tratamiento neoadyuvante. Presenta una alta tasa de éxito en la localización intraoperatoria, por lo que podría postularse como una alternativa muy válida a los otros métodos.

Figura 1.18

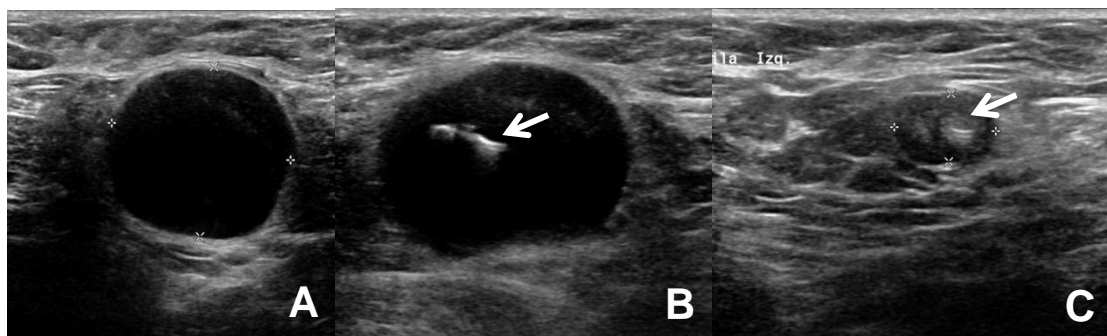
Mamografías de una paciente con marcaje con clip de titanio antes y después de la QTNA.



Nota. (A) Mamografía al diagnóstico, con una adenopatía axilar (flecha). (B) Mamografía después de la colocación de un clip y tras la QTNA, con un considerable descenso de la adenopatía axilar (flecha). (C) Mamografía tras la implantación de arpón ecoguiado. El arpón se observa en la adenopatía marcada con clip (flecha). Imágenes cedidas por María Martínez Gálvez (MD, PhD)

Figura 1.19

Ecografía axilar de otra paciente antes y después de la QTNA.



Nota. (A) Adenopatía engrosada al diagnóstico, con un diámetro mayor de 2.8 cm. (B) Adenopatía tras la colocación de un clip metálico (flecha). (C) La misma adenopatía tras la QTNA, con una respuesta parcial y un diámetro mayor de 1,2 cm (flecha). Imágenes cedidas por María Martínez Gálvez (MD, PhD)

Figura 1.20*Clip HydroMark©*

Nota. Se aprecia el clip liberado antes (inferior) y después (superior) de la absorción de líquido

- **Semilla ferromagnética:** Consiste en una semilla de óxido de hierro baja en níquel, que se puede implantar a una profundidad de hasta 3-4 cm, y mantenerse en el tejido durante un tiempo determinado (145). Dicha semilla es localizada por una sonda que genera un campo magnético alternante, que la magnetiza y permite su localización en cuentas numéricas y audio de manera intraoperatoria. Su uso es seguro para la cirugía conservadora mamaria (146), y recientemente se han publicado los primeros estudios de factibilidad de la técnica en ganglios axilares (como alternativa a la BSGC en pacientes sin QTNA), con una tasa de detección del 97% (147), si bien no se han encontrado estudios sobre su uso en la DAD. Una de sus principales limitaciones es el vacío de señal producido en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), debido a su composición férrica, lo que dificulta la estadificación axilar con esta prueba de imagen.

Figura 1.21*Semilla ferromagnética y consola con sonda Sentimag©*

- **Marcadores líquidos (carbón, tinta china, etc.):** consiste en tatuar, previamente a la QTNA, los ganglios de sospecha con la sustancia elegida (generalmente partículas de carbón activo), para después, durante la cirugía, realizar la exéresis de aquellos ganglios tintados. Con esta técnica se han evidenciado tasas de identificación superiores al 95%, aunque con una sensibilidad en torno al 80-90 % (148,149). Como principales desventajas, los marcadores líquidos no son visibles ecográficamente, lo que impide un seguimiento ecográfico tras la QTNA (u obliga a marcar también con un clip) (150), y además, en algunos casos, el marcador difunde en el tejido adiposo axilar, resultando técnicamente difícil la localización ganglionar durante la cirugía.
- **Otros marcadores en desarrollo:**
 - Tecnología de radar y luz infrarrojos (151,152): consiste en la implantación de un reflector radar o infrarrojo en la zona, para posteriormente localizar la reflexión de las ondas de radar o infrarrojas mediante una sonda intraoperatoria. Se está probando en la cirugía mamaria, aunque todavía no se aplica en la axila debido al gran tamaño del reflector (hasta 1,2 cm).
 - Identificadores por radiofrecuencia: recientemente aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en humanos. Consiste en la colocación de un microchip encapsulado, que emite una señal de radiofrecuencia que puede ser detectada por una sonda intraoperatoria. Descrito por primera vez en 2008 (153), se ha utilizado únicamente en lesiones no palpables de mama (154).

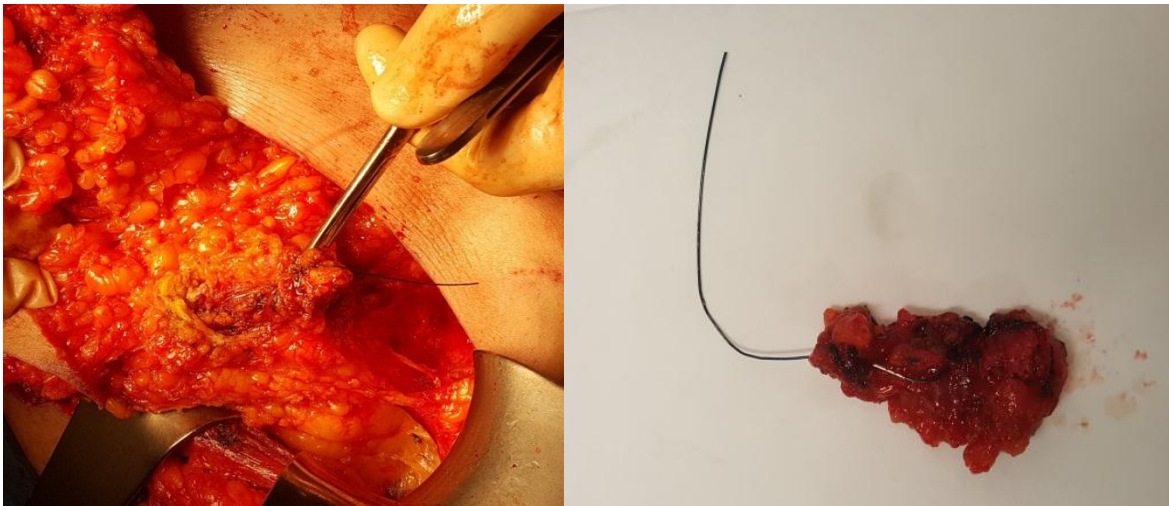
1.7.3 Técnica de la DAD

Tras el marcaje axilar, y posteriormente a la administración de QTNA, la paciente es sometida a una nueva evaluación mediante ecografía, localizando el marcador, y evaluando la respuesta de los ganglios marcados. La técnica quirúrgica de la DAD es relativamente sencilla y semejante a la realizada en la BSGC: tras su identificación preoperatoria, e inyección del coloide radiactivo para la BSGC, el cirujano realiza una incisión en la parte inferior del hueco axilar, generalmente en el borde inferior del vello, o bien accede a través de la incisión de la mastectomía, en su caso. A través de esta incisión se realiza una disección y exéresis dirigida del ganglio previamente marcado (si fue con un clip, bien con un arpón colocado de manera ecoguiada (figura 1.22) o bien con ecografía intraoperatoria, o en el caso de marcaje con semilla radiactiva o con clip ferromagnético, con la sonda detectora correspondiente). Una vez extraído el

o los ganglios marcados, se escanean con el detector gammagráfico para ver si coinciden con el ganglio centinela, y también se escanea el hueco axilar para localizar otros ganglios captantes del radiotrazador (centinelas) distintos al “clipado”, y extirparlos si los hubiera (figura 1.23). Esta parte de la intervención es fundamental, puesto que el valor de la BCLIP radica en el elevado número de casos en que el ganglio marcado no coincide con el ganglio centinela (en el trabajo seminal de Caudle un 23% de los casos no coincidían). Todos los ganglios extraídos se envían para análisis intraoperatorio y, según los criterios actuales, la positividad de cualquiera de ellos (incluido el hallazgo de micrometástasis) indicaría la realización de LA.

Figura 1.22

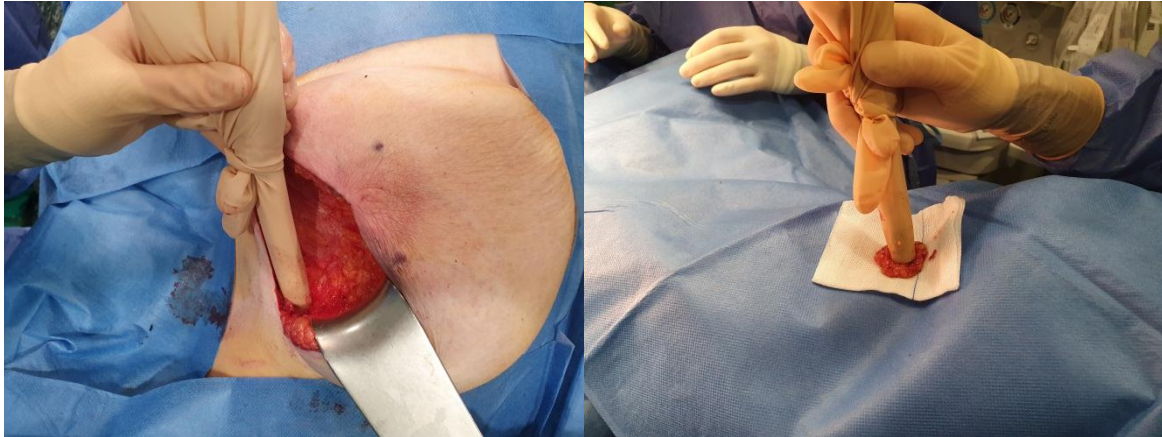
Biopsia del ganglio clipado marcado con arpón colocado de manera ecoguiada



Nota. A la izquierda, se muestra la disección del ganglio dirigido por arpón a través de una incisión de mastectomía. A la derecha, la pieza quirúrgica extraída y enviada a anatomía patológica para su análisis intraoperatorio mediante OSNA.

Figura 1.23

Comprobación de ganglios captantes residuales distintos al ganglio marcado con sonda de detección gammagráfica



Nota. A la izquierda, comprobación con la sonda de ganglios captantes residuales en la axila. A la derecha, comprobación la coincidencia o no del ganglio marcado con ganglio centinela captante.

Tras la publicación de los trabajos iniciales, se publicaron otros estudios, la mayoría de ellos de validación de la técnica y de la descripción, ventajas e inconvenientes de distintos tipos de marcaje y de su recuperación posterior. Kim y colaboradores (155) realizaron un estudio de factibilidad en 20 pacientes, con un total de 24 marcajes con clip, pudiendo recuperar durante la cirugía 23 de ellos (95,8%). Otro estudio reciente de validación, probablemente el más amplio hasta la fecha, realizó la DAD en 98 pacientes, hallando una TFN del 4,2% si el clip estaba localizado en el ganglio centinela, mientras que esta tasa subía al 16,7% si el ganglio clipado no era el ganglio centinela, coincidiendo ambos ganglios en el 81,4% (156). Una teoría que explica esto es la distorsión del drenaje linfático axilar debido a la enfermedad y a la QTNA, nombrada por Ahmed y colaboradores en una nota de revista *British Journal of Surgery* (157), en la que resumieron la historia de la DAD, y añadieron que dicha técnica asegura con confianza la ausencia de enfermedad residual axilar tras la QTNA, a pesar de los escasos estudios disponibles.

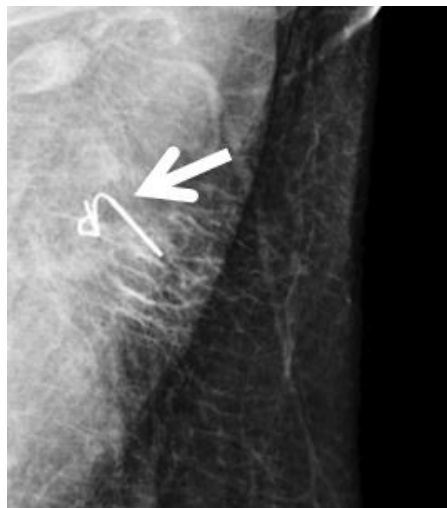
1.7.4 Localización intraoperatoria del ganglio clipado

Otros estudios de validación de la técnica se centraron en uno de los principales problemas de la DAD: la localización y recuperación del ganglio clipado, que podría ser problemático hasta en el 30% de los casos (158). Las técnicas más empleadas para la recuperación del ganglio previamente marcado son:

- **Arpón ecoguiado (figura 1.24):** consiste en la colocación, de manera ecoguiada, de un arpón en el ganglio clipado en el preoperatorio inmediato, con el fin de orientar al cirujano para su recuperación posterior. En 2015, Plecha et al (159) describieron esta técnica, con un 97,3% de éxito a la hora de recuperar el ganglio durante la cirugía. Sin embargo, en un estudio posterior (160), hallaron limitaciones importantes de la técnica, como la dificultad para ver el ganglio clipado mediante ecografía, y la elevada tasa de fracasos en la recuperación del clip en su serie (30%).

Figura 1.24

Mamografía tras la implantación de arpón ecoguiado



Nota. El arpón se observa en la adenopatía marcada con clip (flecha).
Imágenes cedidas por María Martínez Gálvez (MD, PhD)

- **Ecografía intraoperatoria:** consiste en realizar una cirugía ecoguiada, localizando mediante una sonda apropiada de ultrasonidos el ganglio previamente clipado durante la disección de la axila. Esta técnica ha sido la empleada por el único grupo español que ha publicado sobre la DAD hasta la fecha, dentro del estudio ILINA (161). En dicho estudio, también de validación sobre 46 pacientes en las que se realizó LA posterior pudieron localizar y extirpar el ganglio mediante ecografía intraoperatoria en el 95,7% de los casos, con una TFN de 4,1%, concluyendo que, en manos con experiencia, esta técnica es segura, factible, y con menores molestias para la paciente.

- **Sondas de detección:** en el caso de semillas con características radiactivas o ferromagnéticas, las sondas de detección permiten su localización directa en forma de número de cuentas, como se ha comentado previamente.

1.7.5 Justificación de la necesidad de validación de la DAD

Aunque resulta muy prometedora, la novedad de esta técnica hace imprescindible desarrollar nuevos estudios de validación con una muestra adecuada, que permitan generar una evidencia suficiente y definir las indicaciones, la mejor técnica de selección, localización y análisis del ganglio previamente clipado, su asociación con la técnica de BSGC, la mejor forma de estudio intraoperatorio, su capacidad diagnóstica, etc. Del mismo modo que cuando se implementó universalmente la técnica de BSGC para el CM en la década del 2000 se exigió a todos los grupos una serie de validación para acreditar la realización de la técnica con unos estándares de exactitud diagnóstica suficientes (127,162), parece lógico hacer algo similar respecto a la técnica de la DAD, a la vez que se evalúa su capacidad diagnóstica en el contexto de las pacientes con metástasis ganglionares sometidas a QTNA (y en función de los criterios de selección de estas pacientes). Con esta visión surge esta tesis doctoral: realizar un estudio de validación de la técnica, sobre un grupo seleccionado de pacientes, con un cálculo previo del tamaño muestral que incluya el análisis de la factibilidad, la comparación de la capacidad diagnóstica de BSGC y BCLIP, limitaciones de la técnica, y resultados de su valor predictivo para detectar respuesta patológica completa a la QTNA, de tal forma que la técnica pueda estandarizarse e implementarse en nuestro medio.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La disección axilar dirigida (DAD) puede predecir de manera fiable en pacientes con cáncer de mama N1 la ausencia de afectación metastásica axilar tras el tratamiento neoadyuvante y, por tanto, permitir la omisión de la linfadenectomía axilar en pacientes seleccionadas.

2.2 OBJETIVOS

1. Determinar la factibilidad de la realización de la DAD en pacientes con cáncer de mama cN1 tratadas con QTNA.
2. Conocer la validez como técnicas de reestadificación axilar: de la BSGC y la BCLIP de manera aislada, y de la DAD (combinación de ambas) en pacientes con cáncer de mama cN1 que manifiestan respuesta tras QTNA.
3. Conocer los factores predictivos del resultado de la LA en pacientes con cáncer de mama cN1 tras la administración de QTNA, para poder seleccionar a aquellas pacientes en las que se pueda omitir la LA de manera segura.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para el **primer objetivo**, se realizó un estudio longitudinal prospectivo observacional de variables clínicas, radiológicas, anatomopatológicas y técnicas, sobre una cohorte de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas con QTNA, en las que se realizó un marcaje ganglionar con clip ecoguiado pretratamiento, y posteriormente fueron intervenidas realizándose una DAD y una LA.

Para el **segundo objetivo**, se diseñó un estudio transversal de pruebas diagnósticas con las pacientes referidas anteriormente. Las técnicas evaluadas fueron la BSGC, la BCLIP, y la combinación de sus resultados, la DAD (tomando como negativo que ambas pruebas sean negativas, y como positivo que al menos una de las pruebas sea positiva para metástasis, incluidas micrometástasis). La prueba de referencia (*Gold Standard*) empleada fue la LA, definiendo como resultado positivo la afectación metastásica de 1 o más ganglios axilares. También se analizaron los valores diagnósticos de la DAD en las pacientes en las que biopsiaron 2 o menos ganglios, y se comparó con aquellas en las que se extrajeron más de 2 ganglios durante la técnica. Se realizó además un estudio complementario, utilizando como *gold standard* la afectación metastásica en la DAD y/o la LA (considerando que si la DAD es positiva, aunque la LA es negativa, existen metástasis ganglionares axilares).

Para el **tercer objetivo**, se efectuó un estudio de casos y controles. Las pacientes fueron divididas en 4 grupos en función de la afectación metastásica axilar: grupo 1 (pieza de LA sin afectación metastásica), grupo 2 (pieza de LA con afectación metastásica de al menos 1 ganglio axilar), grupo 3 (pacientes “falsos positivos” en la DAD, es decir, aquella con metástasis ganglionares en la DAD, pero con pieza de LA negativa), y grupo 4 (pacientes “verdaderos positivos”, con DAD y pieza de LA ambas con afectación metastásica). Se realizaron dos análisis univariante, el primero entre el grupo 1 y 2, y el segundo y entre el grupo 3 y 4, comparando características morfológicas, histológicas, inmunohistoquímicas, de estadificación, respuesta a la QTNA y resultados de la DAD. También se realizaron 2 análisis multivariante, tomando como variable dependiente en el primero de ellos el resultado de la LA (positiva/negativa), y en el segundo la presencia de un “falso positivo” (DAD positiva, con pieza de LA negativa). Se incluyeron como variables independientes diversas características que podrían influir en el resultado de la LA, que se expondrán en el *método estadístico*. En base al modelo predictivo de la regresión, se realizó (según la validez de dicho modelo) un *score* predictivo de las variables dependientes estudiadas.

El estudio desarrollado fue unicéntrico (Hospital Universitario Morales Meseguer, Hospital de segundo nivel con una población de referencia de 253.261 habitantes). Tanto la selección de las pacientes, como la recogida de datos, y el seguimiento posterior se efectuaron de manera prospectiva a través de la información introducida en la historia clínica electrónica. El número de historia clínica de la paciente, tras finalizar la recogida de todas las variables, se eliminó de la base de datos para asegurar la confidencialidad de los datos de todas las participantes. El proyecto inicial, con todos los datos de diseño, recopilación de datos, proceso de inclusión y consentimiento informado, y procedimientos previstos, fue aprobado por el Comité de Ética de Investigaciones Clínicas (CEIC) del Hospital Universitario Morales Meseguer (Anexo 1).

3.2 PARTICIPANTES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se realizó un cálculo del tamaño de la muestra para considerar el estudio con suficiente potencia estadística, incluyendo a las pacientes consecutivamente hasta alcanzar el número calculado (ver más adelante), lo que estableció el período de tiempo de recogida de datos. La tasa de respuesta axilar completa tras la QTNA ronda el 40-50 % según estudios previos (5–7), por lo que se utilizó como prevalencia de la enfermedad (ausencia de respuesta axilar completa) un 60%. Con dicha prevalencia, una sensibilidad esperada del 90% (al considerar como adecuada una tasa de falsos negativos inferior al 10%), un nivel de confianza del 95%, y una precisión absoluta (error absoluto asociado a la estimación por intervalo de confianza) del 10%, la muestra calculada fue de 59 pacientes.

Las participantes fueron seleccionadas mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos de todas las pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama en la Unidad de Mama [acreditada por la *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria* (SESPM)] del Hospital Morales Meseguer durante el período comprendido entre enero de 2016 y agosto de 2019. Los criterios de inclusión y exclusión se presentan en la tabla 3.1:

Tabla 3.1

Criterios de inclusión y de exclusión de pacientes en nuestro estudio.

Criterios de inclusión	Criterios exclusión
Diagnóstico de adenocarcinoma de mama infiltrante cT1-cT3 confirmado por BAG.	Estadificación tumoral cT4, incluyendo carcinoma inflamatorio
Estadificación axilar cN1 confirmado por PAAF/BAG.	Estadificación axilar cN0, cN2 o cN3.
Tratamiento inicial quimioterápico (QTNA).	Ausencia de respuesta axilar por imagen tras QTNA.
Planificación y realización de cirugía mamaria y axilar tras finalizar QTNA.	Cirugía axilar previa o cualquier contraindicación para la realización de BSGC.
	Pacientes con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (M1).
	Tratamiento quimioterápico o quirúrgico en otro centro.

Nota. BAG = biopsia con aguja gruesa. PAAF = punción aspiración con aguja final. QTNA = quimioterapia neoadyuvante.

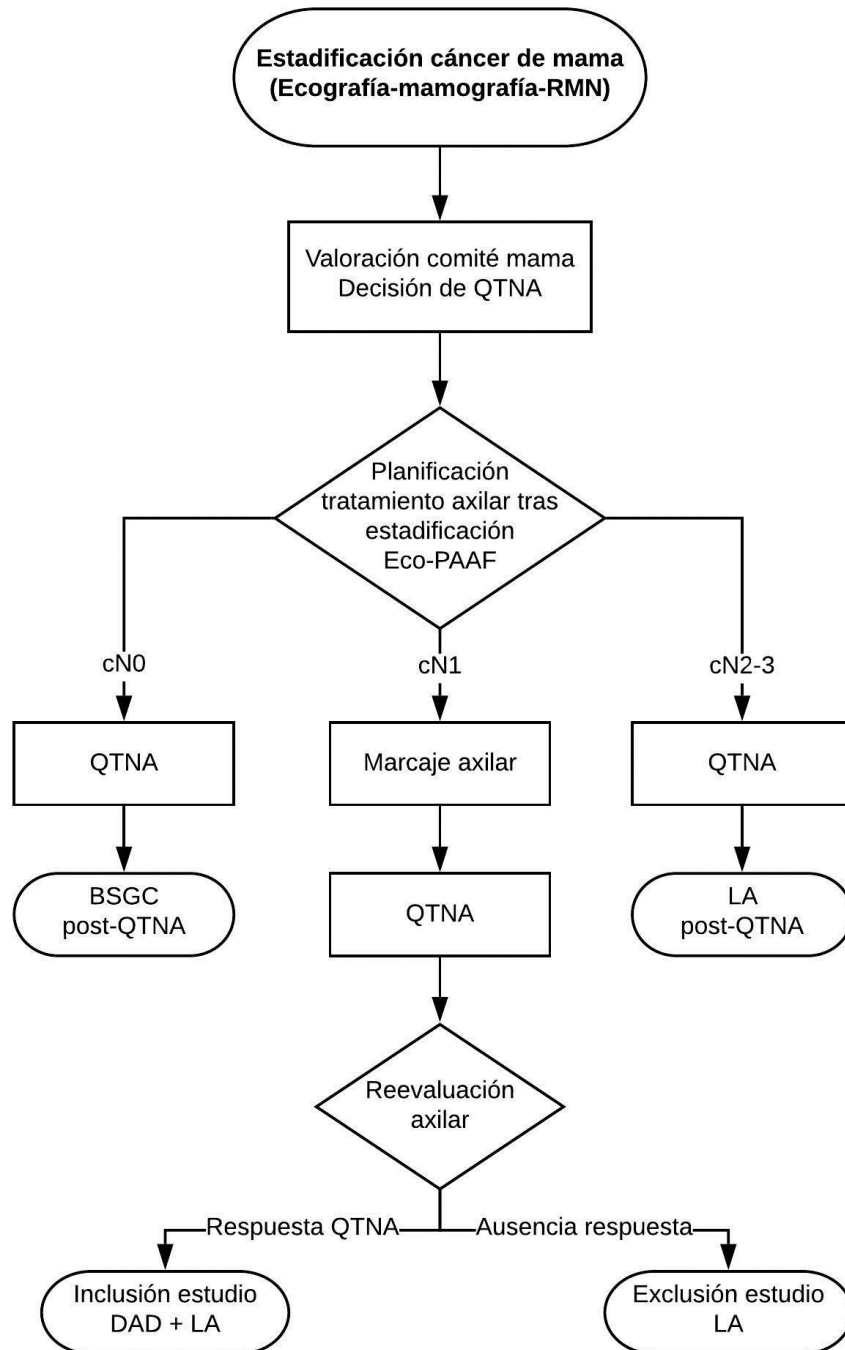
A las pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se les informó de manera verbal y por escrito (Anexo 2) del protocolo de actuación, y de los objetivos del estudio, completándose el proceso de consentimiento informado específico (Anexo 3).

3.3 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Se diseñó un algoritmo de manejo que incluyó la indicación de tratamiento neoadyuvante (en función del protocolo del servicio de oncología médica del Hospital Universitario Morales Meseguer, véase Anexo 4), el marcaje del ganglio metastásico más *representativo* (ver más adelante) mediante clip previamente al inicio de la QTNA, y en el momento de la cirugía, el marcaje prequirúrgico inmediato con arpón, la realización de DAD (BSGC+BCLIP y el estudio intraoperatorio de los ganglios recuperados mediante OSNA), seguida de la realización (inmediatamente consecutiva, en el mismo acto quirúrgico) en todos los casos de LA. Todo ello queda resumido en la figura 3.1.

Figura 3.1

Algoritmo de manejo de la axila tras estadificación axilar geográfica durante la realización de este estudio



Nota. PAAF = Punción-Aspiración Aguja Fina. QTNA = Quimioterapia Neoadyuvante. BSGC = Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela. DAD = Disección Axilar Dirigida. LA = Linfadenectomía Axilar.

3.4 **MATERIAL UTILIZADO**

- Para la realización del marcaje axilar:
 - El ecógrafo empleado fue el modelo EPIQ 5© de Philips Healthcare International® y sonda lineal de 12-15 megahertzios (Mhz) (figura 3.2).

Figura 3.2

Ecógrafo empleado en el marcaje axilar con clip y la localización prequirúrgica con arpón

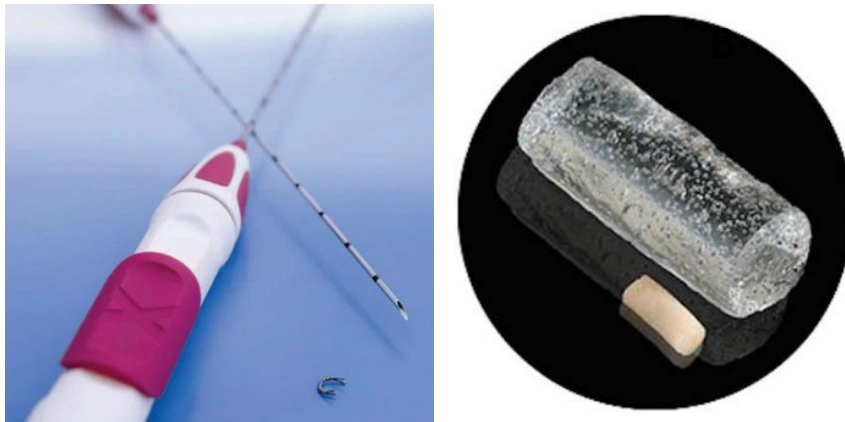


Nota. Modelo EPIQ 5© de Philips Healthcare International® y sonda lineal de 12-15 Mhz

- El clip de marcaje utilizado en la mayoría de los casos fue un clip de nitinol trenzado (*Tumark Professional*© de SOMATEX® Medical Technologies) (figura 3.3A), a excepción de un caso, en el que se implantó un clip metálico con hidrogel [*HydroMark*©, (Mammotome®, Cincinnati, Ohio, EEUU)] (figura 3.3B). Ambos clips fueron implantados mediante una aguja 18-gauge (G).

Figura 3.3

Clips empleados en el marcaje axilar



Nota. A. Clip de nitinol trenzado (Tumark Professional© de SOMATEX® Medical Technologies). B. clip metálico con hidrogel [HydroMark©, (Mammotome®, Cincinnati, Ohio, EEUU)]

- Para la localización preoperatoria con arpón, se utilizó el mismo equipo de ultrasonidos, así como un arpón localizador modelo “hilo de Ariadna” de Allegiance®, que presenta sólo el extremo distal metálico y radioopaco, y el resto formado por un hilo de poliamida (figura 3.4).

Figura 3.4

Arpón de localización preoperatoria modelo Ariadne de Allegiance®



- Para la DAD, en la BSGC se inyectó un trazador de nanocoloides de albúmina marcados con Tc99m (Nanocoll©, Amershan Health®), en la linfogammagrafía se usó el dispositivo eCAM©, de Siemens®, y la sonda de detección gammagráfica utilizada fue la Neoprobe 2000©, de Ethicon Breast Care® (figura 3.5). Para la realización de la BCLIP se utilizó el material mencionado previamente (clip Tumark y arpón Ariadna).

Figura 3.5

*Sonda de detección gammagráfica Neoprobe
2000©, de Ethicon Breast Care®*



3.5 MÉTODO DE MARCAJE AXILAR, QUIRÚRGICO Y DE ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

En nuestra unidad realizamos estadificación axilar ecográfica inicial de todas las pacientes con cáncer de mama, dirigida a identificar ganglios con semiología de sospecha metastásica, susceptibles de punción citológica: engrosamiento cortical uniforme superior a 3 mm (UN3), engrosamiento focal cortical con desplazamiento de hilio graso (UN4) y la sustitución completa de hilio graso (UN5), siguiendo los criterios morfológicos de sospecha de la clasificación de Amonkar (140) (tabla 3.2). El tamaño no lo consideramos como criterio de sospecha, ni tampoco las características ganglionares en el estudio Doppler color. Indicamos marcaje ganglionar pre-QTNA en aquellas pacientes con axila positiva tras PAAF, con indicación de QN y que cumplieran los criterios de inclusión del estudio (1-4 ganglios de sospecha en nivel I con exclusión de conglomerado adenopático). Se colocó un clip de nitinol en los casos de ganglio único de sospecha tras PAAF positiva, y dos clips en las pacientes con más de 1 ganglio metastásico, marcando el ganglio más caudal y craneal. La colocación ecoguiada de dichos marcadores se dirigió a la corteza del ganglio/s afecto/s, en el área de máximo grosor. Su colocación y comprobación ecográfica posterior fue realizada por 2 radiólogos expertos en patología mamaria.

Tabla 3.2

Criterios de sospecha ecográfica de metástasis ganglionar en cáncer de mama, según Amonkar.

Allocated nodal score according to morphological features on ultrasound.

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

Nota. Tomado de Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast.* 2013;22(6):1114–8.

Al finalizar la QTNA, se observó la respuesta clínica del tumor y la axila mediante los criterios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1 (163), a través de la nueva realización de mamografía, ecografía y RMN de mama, que se compararon con las pruebas de imagen previas (Figuras 1.18 y 1.19). Tras la reevaluación, las pacientes fueron seleccionadas para la DAD a través del comité multidisciplinar de mama de nuestro hospital, cuando reunían los criterios del estudio. Consideramos criterio de exclusión para la realización de la DAD la persistencia de signos evidentes ecográficos de metástasis ganglionar (ganglios con semiología UN4/UN5); las pacientes con ganglios marcados con criterios morfológicos post-QTNA UN2 y UN3 fueron incluidas para la realización del procedimiento (DAD), identificándolas con ycN0 en el primer caso y como ycN1 en el segundo, dada la ausencia de signos morfológicos pronósticos de respuesta ganglionar de referencia en el momento actual, la intención de ofertar dicho procedimiento a un mayor número de pacientes en las que poder obviar LA y la necesidad de conocer el valor predictivo positivo (VPP) de los ganglios ycN1 para persistencia metastásica.

Para la realización de la DAD, entre 1 y 6 horas anteriores a la cirugía mamaria, se realizó la localización ecoguiada prequirúrgica mediante arpón del ganglio marcado con clip por los mismos radiólogos (ver epígrafe anterior), con comprobación mamográfica posterior (figura 1.20), y simultáneamente a la localización radiológica (también con arpón) de la lesión mamaria cuando la indicación fue de cirugía

conservadora de la mama. Para la realización de la BSGC se realizó una inyección periareolar intra-subdérmica de una dosis trazadora de nanocoloides de albúmina marcados con Tc99m previo a la cirugía (menos de 24 horas), y tras esto, se obtuvieron imágenes linfogammagráficas torácicas en proyecciones anteroposterior y laterales entre los 60 y los 120 minutos post-inyección. La detección intraoperatoria del ganglio centinela se realizó con sonda de detección gammagráfica.

Durante la intervención quirúrgica, realizada indistintamente por uno de los 5 cirujanos de la Unidad de Mama del Hospital Morales Meseguer, se procedió a la BCLIP y a la BSGC (que en algunos casos [ver más adelante] coincidió en el mismo ganglio). Se extirparon todos los ganglios identificados con características gammagráficas de “ganglio centinela”, es decir, hasta que el número de cuentas de radiación en axila fue menor del 10% de las del ganglio con mayor actividad. El ganglio clipado extirpado se identificó específicamente y se remitió aparte al laboratorio de anatomía patológica para su análisis. No se realizó radiología del ganglio para comprobar la presencia del clip con el objeto de evitar contaminar la muestra (riesgo de falsos positivos en el OSNA), dejándose esta identificación en manos del patólogo que preparó el espécimen para su análisis. Se consideró “positividad axilar” cuando cualquiera de los ganglios biopsiados presentaba algún foco metastásico, incluidas micrometástasis (pero no células tumorales aisladas), lo que se determinó intraoperatoriamente mediante el método OSNA. Se clasificó como células tumorales aisladas la detección de menos de 250 copias, micrometástasis la presencia de entre 250-5000 copias por microlitro, y macrometástasis si existían más de 5000 copias por microlitro.

Se realizó LA en todas las pacientes independientemente del resultado de la DAD. El procesamiento de la pieza de linfadenectomía se realizó por 2 patólogos con experiencia en patología mamaria. Del análisis de la linfadenectomía se cuantificó el número total de ganglios incluidos, y cuántos de ellos eran metastásicos, además de las características habituales de tamaño de las metástasis ganglionares y la existencia o no de invasión de la grasa extraganglionar. Se calculó la respuesta patológica post QTNA mediante el método SYMMANS (164), y la estadificación final (ypTN) del tumor según el sistema TNM de la AJCC, 7ª edición (165).

3.6 MÉTODO ESTADÍSTICO

3.6.1 Variables recogidas

Durante el período de recogida de datos, se recogieron las siguientes variables de manera prospectiva:

- **Variables clínicas:**
 - Edad de la paciente (años).
 - Lateralidad del tumor (derecho/izquierdo).
 - Cuadrante mamario afecto (superoexterno / superointerno / inferoexterno / inferointerno / intercuadránticos).
 - Tamaño tumor en la RMN de mama (centímetros (cm)).
- **Variables ecográficas:**
 - Número de ganglios identificados en la ecografía axilar (número absoluto).
 - Grosor cortical del ganglio axilar de mayor tamaño (milímetros (mm)).
- **Variables patológicas e inmunohistoquímicas del tumor:**
 - Clasificación cT (cT1/cT2/cT3).
 - Estadio tumoral según la clasificación anatómica de la AJCC (IIA/IIB/IIIA).
 - Tipo histológico (ductal / lobulillar / indeterminado).
 - Grado histológico de Bloom-Richardson (86) (1/2/3).
 - Positividad para RH (positivo/negativo).
 - Positividad para HER2 (positivo/negativo).
 - Clasificación molecular del cáncer de mama (166,167) (luminal A [RH+, HER2 -, Ki67 < 20%] / luminal B HER2+ [RH+, HER2+] / luminal B HER2- [RH+, HER2-, Ki67 ≥ 20%] / HER2 “puro” [RH-, HER2+], / triple negativo [RH-, HER2-]).
- **Variables de evaluación de la respuesta a la QTNA:**
 - Régimen quimioterápico utilizado (Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab/ Adriamicina + Ciclofosfamida + Docetaxel / Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab / Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel + Carboplatino / Paclitaxel + Carboplatino + Adriamicina + Ciclofosfamida).
 - Duración del tratamiento quimioterápico (meses).
 - Tamaño tumoral en la RM en cm tras finalizar tratamiento (cm).
 - Tamaño de la cortical del ganglio afecto tras el tratamiento (mm).
 - Clasificación (reestadificación clínico-radiológica) ycT (ycT0 / ycT1 / ycT2 / ycT3)

- Clasificación (reestadificación clínico-radiológica) ycN (ycN0 / ycN1).
- Respuesta clínica a la quimioterapia (evaluada por mamografía, ecografía y RMN) mediante los criterios RECIST 1.1. (163) (respuesta completa / respuesta parcial / enfermedad estable / progresión de la enfermedad).
- Respuesta clínico-radiológica completa a la QTNA (Sí/No).
- **Variables en el marcaje pre-QTNA con clip y localización preoperatoria con arpón:**
 - Número de clips colocados (1/2).
 - Dificultad técnica en la colocación del clip, reflejada en el informe radiológico (sí/no).
 - Complicaciones en la colocación del clip, recogidas en el informe radiológico (sí/no).
 - Dificultad técnica en la colocación del arpón preoperatorio, indicadas en el informe radiológico (sí/no).
 - Complicaciones en la colocación del arpón preoperatorio, extraídas del informe radiológico (sí/no).
- **Variables en relación con la cirugía:**
 - Tipo de cirugía realizada (Conservadora / Mastectomía Radical Modificada).
 - Complicaciones de la cirugía (No / sangrado / infección del sitio quirúrgico / reintervención por márgenes insuficientes / seroma).
- **Variables de la DAD:**
 - Número de ganglios centinela extraídos (número absoluto).
 - Dificultad en la localización intraoperatoria del ganglio clipado, reflejado en el protocolo quirúrgico (sí/no)
 - Localización intraoperatoria del ganglio clipado (en ganglio centinela / ganglio diferente al centinela / en pieza de linfadenectomía / no localizado).
 - Coincidencia del ganglio marcado con clip con el/los ganglio/s centinela/s (sí/no).
 - Total ganglios extraídos en la DAD (número absoluto y agrupado en 2 o menos/3 o más).

- Resultado del análisis OSNA del/los ganglio/s centinela/s (negativo o células tumorales aisladas/micrometástasis/macrometástasis).
- Resultado final del/los ganglio/s centinela/s (positivo/negativo).
- Resultado del análisis OSNA del/los ganglio/s clipados/s (negativo o células tumorales aisladas/micrometástasis/macrometástasis).
- Resultado final del ganglio clipado (positivo/negativo).
- Resultado de la DAD (BSGC y/o BCLIP positivos/BSGC y BCLIP negativos).
- **Variables anatomopatológicas definitivas:**
 - Resultado de la LA (Al menos 1 ganglio positivo/todos ganglios negativos).
 - Número de ganglios extraídos en la LA (número absoluto).
 - Número de ganglios positivos en la LA (número absoluto).
 - Clasificación ypT (ypT0/ypT1/ypT2/ypT3).
 - Clasificación ypN (ypN0/ypN1/ypN2).
 - Respuesta patológica mediante el método SYMMANS (164) (0 o Complete pathological response (pCR)/I/II/III).

Las variables no registradas en la historia clínica, y por tanto, que no pudieron añadirse a la base de datos de esa paciente, fueron excluidas de todos los análisis estadísticos, realizando los test oportunos únicamente con las pacientes en las que sí se pudo recoger dicha variable.

3.6.2 Primer objetivo: Determinar la factibilidad, reproducibilidad y dificultades técnicas de la DAD.

Para determinar la factibilidad y reproducibilidad de la DAD, así como conocer las características clínicas, radiológicas, y anatomopatológicas, se realizó un estudio longitudinal observacional de todas las variables presentadas:

- Las **variables cualitativas** se representaron con:
 - Frecuencias absolutas: número de casos que presentan esa modalidad de la variable
 - Frecuencias relativas: porcentaje de pacientes que presentan esa modalidad de la variable.
- Las **variables cuantitativas** se expresaron con:
 - Medidas de tendencia central:
 - La *media*, si la variable sigue una distribución normal.

- La *mediana*, si la variable presenta una distribución distinta a la normal.
- Medidas de dispersión:
 - La *desviación estándar (DE)*, si la variable sigue una distribución normal.
 - El *rango intercuartil (RIC)*, si la variable presenta una distribución distinta a la normal.

Para considerar que una variable cuantitativa sigue una distribución normal, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnoff con la corrección de Lilliefors, asumiendo que si en dicha prueba el valor p es inferior al nivel de significación estadística (0,05), la variable no sigue una distribución normal.

3.6.3 Segundo objetivo: Conocer la validez como técnicas de reestadificación axilar de la BSGC y la BCLIP de manera aislada, y de la DAD a la hora de descartar afectación metastásica en la axila tras QTNA.

Como se ha comentado en el apartado *Diseño del Estudio*, se efectuaron dos estudios de pruebas diagnósticas para evaluar la validez de las técnicas de reestadificación axilar: la BSGC, la BCLIP y la DAD (combinación de las dos anteriores, tomando como negativo la negatividad de ambas, y como positivo la positividad de al menos uno de los test, incluidas micrometástasis). En el primer análisis, se tomó como *Gold Standard* la afectación metastásica de al menos 1 ganglio en la LA (también se incluyeron micrometástasis), realizándose el estudio en el total de pacientes, y de manera independiente, en el grupo de pacientes en las que sólo pudieron extraerse 2 ganglios o menos, y en aquellas en las que se biopsiaron 3 o más ganglios. En el segundo análisis, se eligió como patrón de referencia la afectación metastásica en la DAD y/o la LA (considerando que si la DAD es positiva, aunque la LA es negativa, existen metástasis ganglionares axilares) realizándose el estudio en el total de pacientes.

Una vez recogidas los resultados positivos y negativos de cada una de las pruebas, se realizó un análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), tasas de falsos positivos (TFP) y negativos (TFN), y coeficientes de probabilidad positivo (CCP) y negativo (CPN), así como un análisis bayesiano equivalente, expresando los resultados como probabilidades pre-test y post-test.

Los resultados de cada uno de los valores calculados fueron reflejados en porcentajes, y en intervalos de confianza del 95% (IC95%).

3.6.4 Tercer objetivo: Conocer factores predictivos del resultado de la LA tras la QTNA, de cara a identificar un grupo de pacientes en las que se pueda omitir la LA de manera segura.

Para averiguar si existen factores de riesgo de la afectación metastásica axilar de la LA tras la QTNA, se diseñó un estudio de casos y controles. Las participantes fueron divididas en 4 grupos:

- Grupo 1: sin afectación metastásica en la pieza de LA (no se incluye el resultado de la DAD).
- Grupo 2: LA con afectación metastásica de al menos 1 ganglio axilar, incluidas micrometástasis.
- Grupo 3: pacientes con metástasis ganglionares en la DAD, pero con LA negativa, es decir, aquellas consideradas como “falsos positivos”.
- Grupo 4: pacientes “verdaderos positivos”, con DAD y LA que muestran ambas afectación metastásica.

En primer lugar, se efectuaron dos **análisis univariante**, entre el grupo 1 y 2, y entre el grupo 3 y el 4, en el que se compararon todas las variables anteriormente expuestas, utilizando los siguientes test estadísticos en función del tipo de variable y su distribución:

- Variables cualitativas:
 - *Test de la Chi cuadrado de Pearson*: si todas las frecuencias esperadas de las tablas de contingencia son superiores a 5.
 - *Test exacto de Fisher*: en tablas de contingencia 2x2, si alguna frecuencia esperada es inferior a 5.
 - *Asociación lineal por lineal*: si la variable cualitativa sigue un orden lógico (escalas, estadios, variables cuantitativas discretas, etc.).
- Variables cuantitativas:
 - Test paramétricos (si la variable sigue una distribución normal):
 - *Prueba t-student para casos independientes*.
 - Test no paramétricos (si la variable presenta una distribución diferente a la normal):
 - *Test de Mann-Whitney*.

Las variables de cada uno de los grupos se expresaron como frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas, como media e IC95% en las variables cuantitativas que siguen una distribución normal, y como mediana y RIC en las

variables cuantitativas con distribuciones diferentes a la normal. Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el valor p fuera inferior a 0.05.

En segundo lugar se realizaron 2 **análisis multivariante** tomando como variable dependiente en el primero de ellos el resultado de la LA (positiva/negativa), y en el segundo la presencia de un “falso positivo” (DAD positiva, con LA negativa). Se utilizó la regresión logística binaria como test estadístico, e introduciendo las siguientes variables en la regresión:

Análisis 1:

- Variable dependiente: resultado de la LA (positiva/negativa).
- Variables independientes: seleccionadas en base a los resultados estadísticamente significativos del análisis univariante:
 - Número de ganglios vistos en ecografía preQTNA.
 - Receptores hormonales positivos.
 - HER2 positivo.
 - Respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST 1.1.
 - DAD positiva.
 - Biopsia de 2 ganglios o menos en la DAD.

Análisis 2:

- Variable dependiente: presencia de un “falso positivo” (Sí/No).
- Variables independientes: al no haber diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el análisis univariante, se seleccionaron las variables independientes iniciales del *análisis 1*, incluyendo la presencia de micrometástasis en la DAD:
 - Tamaño del tumor al diagnóstico (cm)
 - Número ganglios ecografía (no.)
 - Receptores Hormonales positivos
 - HER2 positivo
 - Respuesta completa a QTNA según criterios RECIST 1.1.
 - Presencia de micrometástasis en DAD

La influencia de cada una de las variables independientes sobre la variable dependiente se expresó en términos de *Odds Ratio (OR)* con el IC95%, tomando como un resultado estadísticamente significativo que dicho IC95% no incluya el valor 1, y que el valor p sea inferior a 0.05.

Si el modelo de regresión logística fue válido para predecir la variable dependiente, se realizó un cálculo de la validez interna, mediante la **calibración** del test (medida con el test de Hosmer-Lemeshow, y con el diseño de una curva de calibración tipo *locally estimated scatterplot smoothing* (LOESS)), y la **discriminación** de sus resultados (estudiada mediante una curva ROC y el cálculo del índice de Youden para conocer el mejor punto de corte para considerar una alta probabilidad de que ocurra la variable dependiente). Y a partir de dicho modelo, si se comprueba su validez interna, se elaboró un **score predictivo** para predecir la variable dependiente en función de las variables independientes.

3.6.5 Programas informáticos empleados

Para la recogida de datos, el análisis descriptivo de las variables, y la comparación univariante y multivariante de los grupos 1 y 2, se usó el programa *IBM SPSS*® versión 20. Para la realización de gráficos resumen de las variables más significativas, se utilizó Microsoft Excel de Microsoft Office 2010®, y para la realización de los algoritmos de flujo, la aplicación online *Creately*® de *Cinergix*® (168) y *Lucidchart*® de *Lucid Software Inc.*® (169). Para el cálculo del tamaño de muestra, y en el análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de probabilidad se utilizó el programa *Epidat 3.1.*© de la *Conselleria de Sanidade de la Xunta de Galicia* (170). En el cálculo de la probabilidad pre-test y post-test y la representación de los resultados en un nomograma de Fagan, se utilizó la calculadora web *Diagnostic test calculator* de Alan Schwartz, del Departamento de Educación Médica de la Universidad de Illinois, Chicago (171).

3.7 DIRECTRICES EMPLEADAS

En la escritura de esta tesis doctoral se siguieron las directrices y el checklist recomendados por la declaración *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* (172) y la declaración *Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies (STARD)* (173). A la hora de elaborar las tablas y figuras, se tomaron como referencia los criterios de la *American Psychological Association (APA) 7ª edición* (174). Para dar formato a las referencias bibliográficas, se han seguido las reglas del estilo *Vancouver* con la actualización de 2019 (175).

4. RESULTADOS

4.1 PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

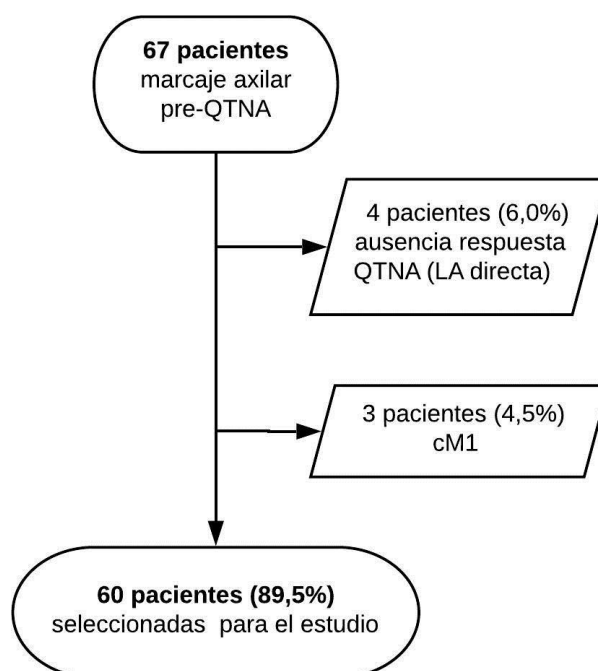
Entre enero de 2016 y agosto de 2019, se realizó PAAF/BAG y posterior marcaje ganglionar con clip a 67 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama por presentar adenopatías patológicas en la exploración ecográfica con indicación inicial de QTNA en comité multidisciplinar. De todas ellas, se excluyeron:

- **4 pacientes (6,0%)**, por ausencia de respuesta ganglionar clínica y/o en imagen tras QTNA. En este subgrupo, se realizó directamente LA sin DAD previa.
- **3 pacientes (4,5%)**, por presentar metástasis a distancia al diagnóstico (cM1).

Se incluyeron para el estudio (según los criterios previamente expuestos) el total calculado como tamaño muestral de 60 pacientes (lo que corresponde al 89,5% de las candidatas iniciales (figura 4.1).

Figura 4.1.

Diagrama de flujo con las pacientes incluidas y excluidas según los criterios del estudio.



Nota. QTNA = Quimioterapia Neoadyuvante. BSGC = Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela. BCLIP = Biopsia del Ganglio Clipado. LA = Linfadenectomía Axilar.

4.2 **PRIMER OBJETIVO: Estadística descriptiva. Factibilidad, reproducibilidad y dificultades técnicas de la DAD.**

4.2.1 **Características de las pacientes y variables patológicas del tumor al diagnóstico.**

Tanto la información clínica de las pacientes, como las variables anatomopatológicas, inmunohistoquímicas, y de estadificación al diagnóstico, se resumen en la tabla 4.1.

Tabla 4.1

Características de las pacientes y variables patológicas del tumor al diagnóstico

Características	Total pacientes (n=60)
Edad - años	53,9 ±10,5
Lado tumor – no. (%)	
Derecho	32 (53,3)
Izquierdo	28 (46,7)
Cuadrante – no. (%)	
Superoexterno	33 (55,0)
Superointerno	10 (16,7)
Inferoexterno	8 (13,3)
Inferointerno	9 (15,0)
Mediana tamaño tumor RMN (RIC) – cm	2,9 (1,9-4,6)
Mediana no. ganglios patológicos en ecografía (RIC)	2,0 (1,0-3,0)
Mediana cortical ganglio mayor (RIC) – mm	6,0 (4,0-8,0)
cT– no. (%)	
1	17 (28,3)
2	31 (51,7)
3	12 (20,0)
Estadio– no. (%)	
IIA	8 (13,3)
IIB	19 (31,7)
IIIA	33 (55,0)
Histología– no. (%)	
Ductal infiltrante	43 (71,7)
Lobulillar infiltrante	4 (6,7)
Infiltrante sin tipo especial	13 (21,7)
Grado histológico Bloom-Richardson– no. (%)	
1	3 (5,0)
2	15 (25,0)
3	42 (70,0)
Receptores hormonales– no. (%)	
Positivo	48 (80,0)
Negativo	12 (20,0)
HER2– no. (%)	
Positivo	21 (35,0)
Negativo	39 (65,0)
Perfil molecular– no. (%)	
Luminal A	21 (35,0)
Luminal B HER2+	18 (30,0)
Luminal B HER2-	9 (15,0)
HER2+ “puro”	3 (5,0)
Triple negativo	9 (15,0)

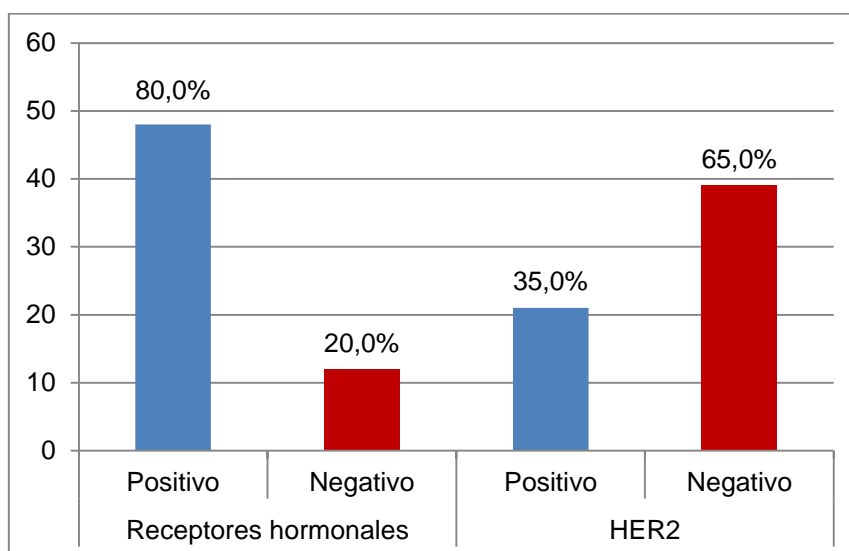
Nota. Datos expresados como n (%) y media +/- Desv. estándar. o RIC según corresponda. RIC: Rango intercuartil

En cuanto a las **características de las pacientes y del tumor**, la media de edad de las pacientes seleccionadas fue de 53,9 años ($\pm 10,5$ años). No hubo diferencias entre la lateralidad del tumor, siendo un tumor derecho en 32 pacientes (53,3%) e izquierdo en 28 pacientes (46,7%). El cuadrante más frecuentemente afectado fue el superoexterno, con 33 pacientes (55,0%) con CM en dicha localización. La mediana del tamaño del tumor medido en resonancia magnética fue de 2,9 cm (RIC 2,5 mm), del número de ganglios patológicos en la ecografía axilar fue de 2 (RIC 2) y del grosor cortical de los ganglios afectos medido por ecografía fue de 6 mm (RIC 4 mm).

Respecto a la estadificación TNM, el más frecuente fue el cT2, con 31 pacientes (51,7%), siendo el estadio más frecuente el IIIA (33 pacientes, 55,0%). El **tipo histológico de tumor** más prevalente fue el carcinoma ductal infiltrante (43 pacientes, 71,7%), y el grado histológico de Bloom-Richardson predominante fue el III (42 pacientes, 70,0%). En el análisis **inmunoquímico**, 48 pacientes (80,0%) presentaron positividad a los receptores estrogénicos o progestágenos, y 21 pacientes (35,0%) fueron HER2 positivas. El perfil inmunoquímico más frecuente fue el luminal B (27 pacientes, 45,0%) (Figura 4.2).

Figura 4.2

Diagrama de barras que resume la frecuencia de expresión de receptores hormonales y HER2



4.2.2 Régimen y duración de la QTNA y evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia.

Las variables en relación a la QTNA, su duración, y la respuesta tumoral a la misma, se describen en la tabla 4.2.

Tabla 4.2

Régimen y duración de la QTNA y evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia

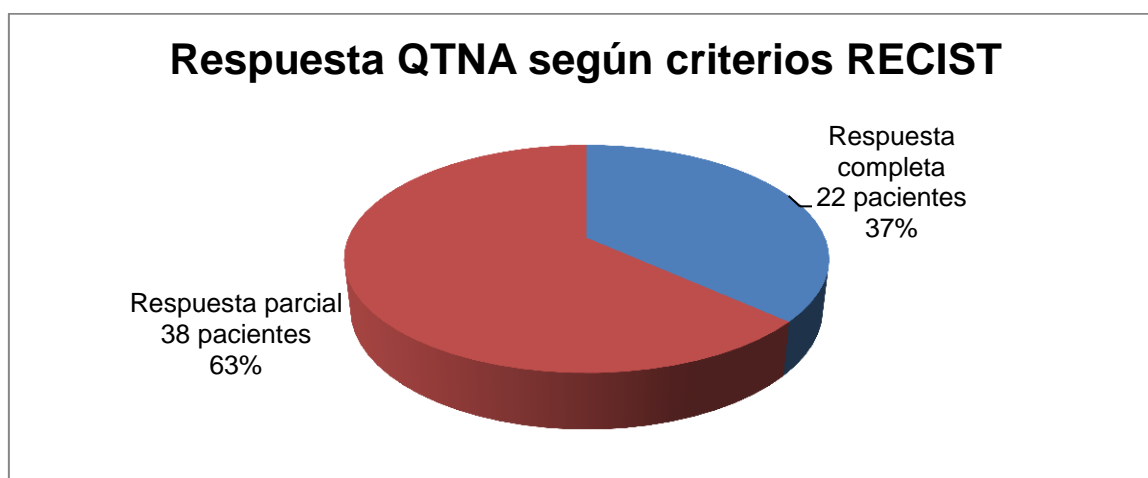
Características	Total pacientes (n=60)
Mediana duración QTNA (RIC) – Meses	6,0 (5,0-7,0)
Régimen QTNA – no. (%)	
Docetaxel, pertuzumab, trastuzumab	5 (9,1)
Adriamicina, Ciclofosfamida, docetaxel	30 (54,5)
Docetaxel, carboplatino, Trastuzumab	4 (7,3)
Pertuzumab, trastuzumab, docetaxel, carboplatino	11 (20,0)
Paclitaxel, carboplatino, adriamicina, ciclofosfamida	5 (9,1)
Mediana Tamaño tumoral postQTNA (RIC) – cm	0,6 (0,0-1,4)
Cortical ganglio post-QTNA – mm	3,4 ±1,3
ycT – no. (%)	
0	27 (45,0)
1	24 (40,0)
2	7 (11,7)
3	2 (3,3)
ycN – no. (%)	
0	43 (71,7)
1	17 (28,3)
Respuesta a QTNA según RECIST – no. (%)	
Respuesta completa	22 (36,7)
Respuesta parcial	38 (63,3)

Nota. Datos expresados como n(%) y media +/- DE o RIC según corresponda. QTNA: quimioterapia neoadyuvante. DE: Desviación estándar. RIC: Rango intercuartil.

Respecto al **régimen quimioterápico**, el más utilizado (30 pacientes, 54,5%) fue la combinación de adriamicina, ciclofosfamida y docetaxel. La mediana de **duración** del tratamiento fue de 6,0 meses (RIC 5-7). La mediana del **tamaño tumoral** tras la QTNA fue de 0,6 cm (RIC 0-1,4), y la media de **la cortical del ganglio axilar afecto** 3,4 mm ($\pm 1,3$). 22 pacientes (36,7%) tuvieron una respuesta completa según los **criterios RECIST** (figura 4.3), y 43 pacientes (71,7%) eran yuN0 (sin adenopatías patológicas en la ecografía) tras la QTNA.

Figura 4.3

Diagrama de sectores en el que se resume la respuesta a la QTNA tras reevaluación con mamografía, ecografía y RMN según criterios RECIST 1.1.

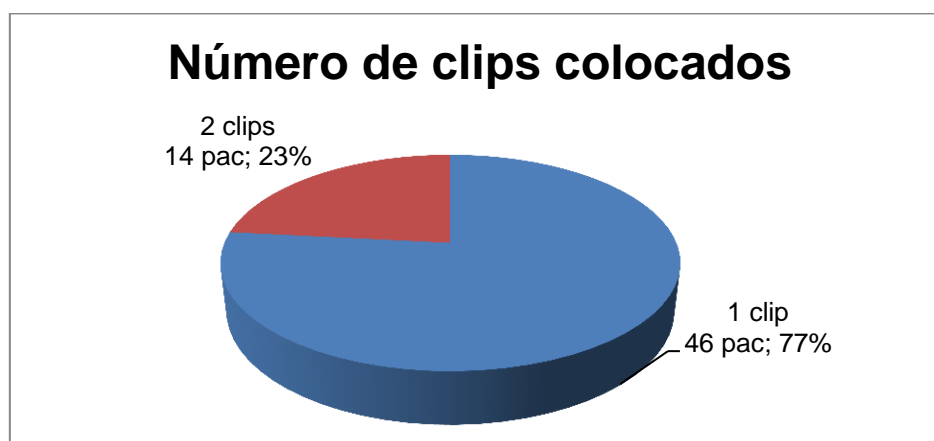


4.2.3 Dificultades técnicas, complicaciones, y características de la técnica de colocación del clip y arpón, y de la cirugía posterior de las pacientes incluidas.

En lo referente a las dificultades técnicas y complicaciones de la **colocación del clip**, en 14 pacientes (23,3%) se realizó un doble marcaje axilar con clip, por existir 2 o más adenopatías patológicas (un clip fue colocado en la adenopatía más proximal a la mama, y el otro en la más distal, colocando un arpón de localización en cada uno de los ganglios marcados). Esto queda representado en la figura 4.4. No hubo ninguna dificultad de marcaje ni complicaciones en la colocación del clip.

Figura 4.4

Diagrama de sectores en el que se representa el número de clips colocados por paciente.

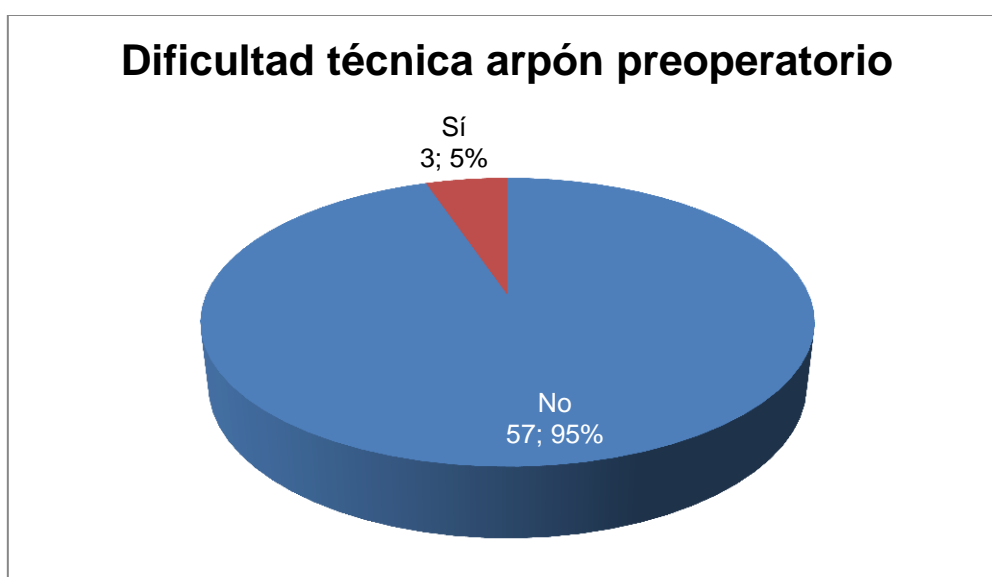


Nota. pac: pacientes

En cuanto a la **implantación del arpón localizador**, en 2 casos (3,3%) no pudo colocarse debido a la imposibilidad de la localización ecográfica preoperatoria del clip. En uno de los dos el ganglio clipado pudo ser localizado y biopsiado por disección quirúrgica, pero en el otro caso no pudo ser localizado. En un tercer caso, a pesar de la dificultad en la visión ultrasónica del clip, pudo identificarse y colocarse un arpón por las características morfológicas del ganglio. Por tanto, en 3 pacientes (5% del total) hubo dificultades y limitaciones técnicas en la colocación del arpón, todas ellas debidas a la dificultad en la visualización del clip por ecografía (Figura 4.5).

Figura 4.5

Diagrama de sectores las pacientes en las que hubo algún tipo de dificultad técnica en la colocación del arpón preoperatorio.



Respecto a la **técnica quirúrgica y sus complicaciones**, en 46 pacientes (76,7%) se realizó una cirugía conservadora de mama, mientras que al resto (14, 23,3%) se indicó/realizó por una mastectomía radical modificada. Se identificaron las siguientes complicaciones postquirúrgicas: 7 pacientes (11,7%) tuvieron un seroma postoperatorio persistente (con necesidad de punciones evacuadoras), 1 paciente (1,7%) tuvo una infección del sitio quirúrgico, otra de ellas (1,7%) tuvo un episodio de sangrado en el postoperatorio inmediato que obligó a una reintervención, y en una tercera (1,7%) precisó reintervención para ampliación de márgenes quirúrgicos al estar el borde de resección inicial infiltrado. Todo ello, así como la colocación del clip y arpón, queda resumido en la tabla 4.3.

Tabla 4.3

Dificultades técnicas, complicaciones, y características de la colocación del clip, arpón localizar, y técnica quirúrgica de las pacientes incluidas.

Características	Total pacientes (n=60)
Número de clips colocados – no. (%)	
1	46 (76,7)
2	14 (23,3)
Dificultad técnica colocación clip – no. (%)	0 (0)
Complicaciones colocación clip – no. (%)	0 (0)
Arpón preoperatorio – no. (%)	
Sí	58 (96,7)
No	2 (3,3)
Dificultad en la visualización con arpón preoperatorio – no. (%)	3 (5,0)
Complicación tras arpón preoperatorio – no. (%)	0 (0)
Cirugía – no. (%)	
Conservadora	46 (76,7)
Mastectomía radical modificada	14 (23,3)
Complicaciones cirugía – no. (%)	
Seroma	7 (11,7)
No	50 (83,3)
Sangrado	1 (1,7)
Infección sitio quirúrgico	1 (1,7)
Ampliación márgenes	1 (1,7)

Nota. Datos expresados como frecuencia absoluta (%).

4.2.4 Parámetros de evaluación de la BSGC, BCLIP, DAD y pieza de linfadenectomía, junto con la estadificación final y los criterios de respuesta patológica RCB.

En referencia al **número y localización de ganglios centinela y ganglios clipados**, en la linfogammagrafía previa a la intervención no captó ningún ganglio centinela, y por tanto, no pudo realizarse la BSGC en 7 pacientes (11,7%) y existieron dificultades en la localización intraoperatoria del ganglio clipado en 7 casos (11,7%):

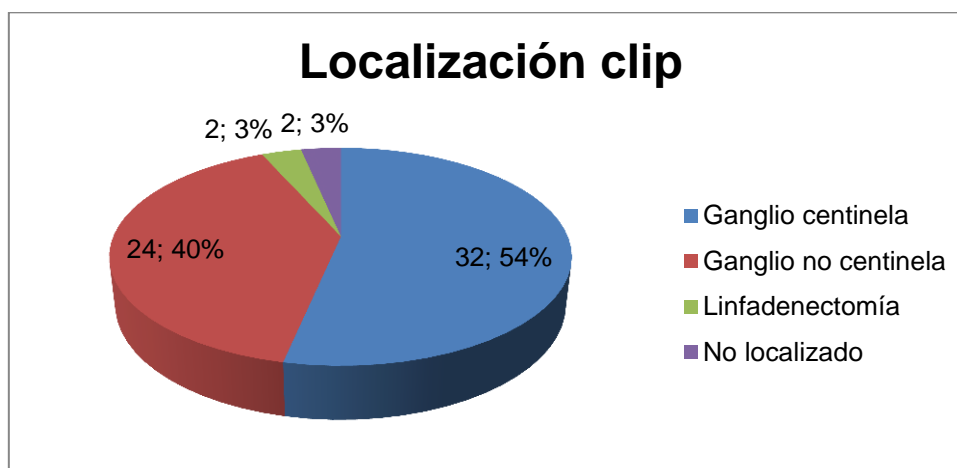
- En 2 casos el ganglio clipado no coincidió con el recuperado con el localizador (arpón), realizando la exéresis (y análisis) del ganglio localizado con arpón pero encontrando el clip en la pieza de LA en el análisis AP.
- En 1 caso, de doble marcaje, un ganglio clipado se localizó correctamente, pero el otro ganglio marcado no pudo identificarse intraoperatoriamente y sí en la pieza de linfadenectomía.
- En 1 caso el clip se identificó desplazado respecto al ganglio en la ecografía preoperatoria, y se marcó con arpón el ganglio de aspecto patológico postQTNA por ecografía.

- En 1 caso se realizó la BCLIP de ganglio marcado con arpón, sin clip en la pieza de la biopsia, y no se halló el clip en la pieza de LA.
- En 2 casos no se consiguió encontrar por ecografía el ganglio clipado ni ningún ganglio patológico. En uno de los dos el ganglio clipado pudo ser localizado y biopsiado por disección quirúrgica, pero en el otro caso no pudo ser localizado, por lo que no pudo realizarse la BCLIP. En este caso, el clip tampoco se halló en la pieza de LA.

En cuanto a la **coincidencia del ganglio centinela y el ganglio clipado**, en 32 casos (53,3%) el ganglio centinela y el clipado fueron el mismo, en 24 casos (40,0%) los dos ganglios fueron independientes, y en 4 casos el clip no se localizó intraoperatoriamente (2 se hallaron en la pieza de LA, y 2 no se localizaron en ninguna pieza de anatomía patológica), si bien se realizó la biopsia en 3 de ellos gracias a la localización preoperatoria con arpón o por identificación y disección quirúrgica directa, no coincidiendo ninguno con el ganglio centinela (figura 4.6).

Figura 4.6

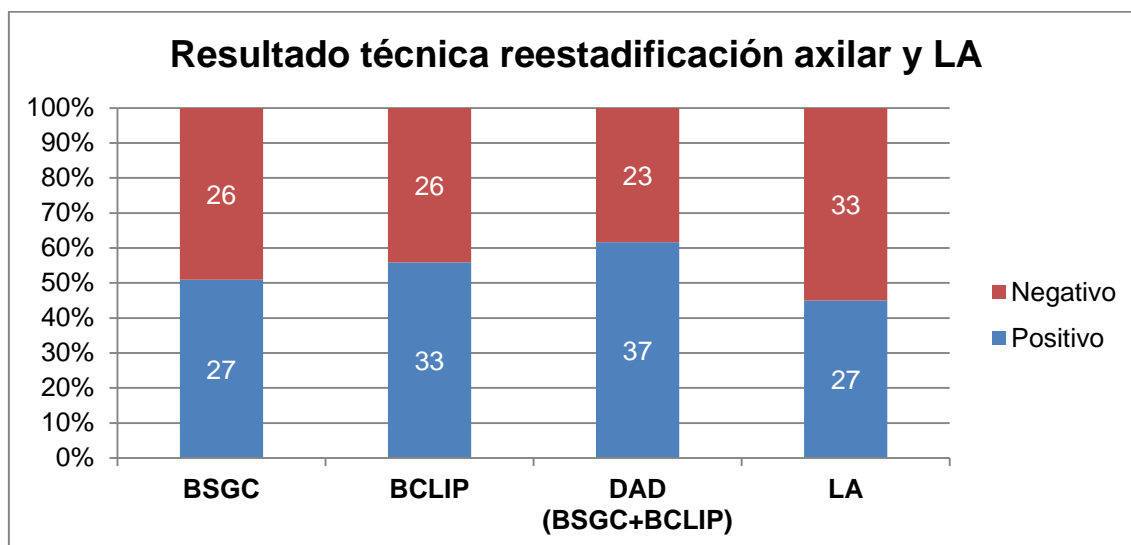
Diagrama de sectores en donde se representa la localización del clip dentro de la cirugía, y su coincidencia o no con el ganglio centinela.



En referencia a los **resultados de las diferentes técnicas de reestadificación axilar**, y la LA, encontramos que la BSGC tuvo un 50,9% de positivos (27 pacientes), la BCLIP tuvo un 55,9% (33 pacientes), y su combinación, la DAD (al menos una de las dos positivas) un 61,7% (37 pacientes). En contraste, la LA tuvo un 45,0% de positivos (27 pacientes), con una mediana de número de ganglios extraídos de 13 (RIC 9-18) y de ganglios positivos de 0 (RIC 0-3), cuando consideramos "positivo" la presencia de al menos un ganglio afecto en la pieza de LA, independientemente del resultado de la DAD. Estos resultados quedan resumidos en la figura 4.7.

Figura 4.7

Diagrama de barras apiladas en donde se resumen los resultados en frecuencia y porcentaje de cada una de las técnicas quirúrgicas de reestadificación axilar, y LA

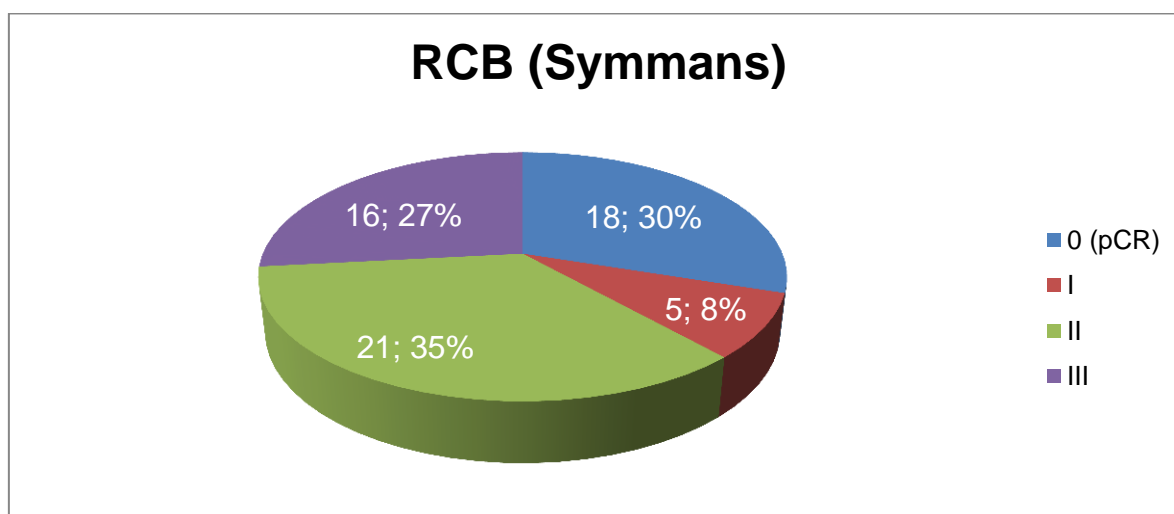


Nota. BSGC = Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela. BCLIP = Biopsia del Ganglio Clipado. DAD = Disección Axilar Dirigida. LA = Linfadenectomía Axilar.

En cuanto a la respuesta patológica del tumor, el estadio ypTN más frecuente fue el ypT1 (21 pacientes, 35,0%) e ypN1 (25 pacientes, 41,7%). Según los criterios RCB (Symmans), la tasa de respuesta patológica completa (pCR) fue de 30,5% (18 pacientes), siendo el estadio más frecuente el RCB-II (20 pacientes, 33,9%), tal y como se expresa en la figura 4.8.

Figura 4.8

Diagrama de sectores en donde se expresa el grado de respuesta patológica a la quimioterapia según criterios RCB (Symmans).



Nota. pCR = Pathological Complete Response

Todos los resultados expuestos en este apartado son reflejados en la tabla 4.4.

Tabla 4.4

Parámetros de evaluación de la BSGC, BCLIP, DAD y pieza de linfadenectomía, junto con la estadificación final y los criterios de respuesta patológica RCB (Symmans)

Características	Total pacientes (n=60)
Número ganglios centinela – no. (%)	
0 (no captación linfogammagrafía)	7 (11,7)
1	29 (48,3)
2	10 (16,7)
3	9 (15,0)
4	3 (5,0)
5	2 (3,4)
Mediana (RIC)	1 (1-2)
Dificultad localización ganglio clipado – no. (%)	7 (11,7)
Localización clip – no. (%)	
Ganglio centinela	32 (53,3)
Ganglio no centinela	24 (40,0)
Linfadenectomía	2 (3,3)
No localizado	2 (3,3)
OSNA ganglio centinela (n=53) – no. (%)	
Negativo/CTA	26 (49,1)
Micrometástasis	9 (17,0)
Macrometástasis	18 (34,0)
Resultado ganglio centinela (n=53) – no. (%)	
Positivo	27 (50,9)
Negativo	26 (49,1)
OSNA ganglio clipado (n=59) – no. (%)	
Negativo/CTA	26 (44,1)
Micrometástasis	11 (18,6)
Macrometástasis	22 (37,3)
Resultado BCLIP (n=59) – no. (%)	
Positivo	33 (55,9)
Negativo	26 (44,1)
Resultado DAD (BSGC+BCLIP) – no. (%)	
Positivo	37 (61,7)
Negativo	23 (38,3)
Resultado LA – no. (%)	
Positivo	27 (45,0)
Negativo	33 (55,0)
No. ganglios biopsiados	
Mediana (RIC)	2 (1-3)
2 o menos – no. (%)	40 (66,7)
Más de 2 – no. (%)	20 (33,3)
Mediana no. ganglios linfadenectomía (RIC)	13 (9-18)
Mediana no. ganglios positivos linfadenectomía (RIC)	0 (0-3)
ypT – no. (%)	
0	20 (33,3)
1	21 (35,0)
2	16 (26,7)
3	3 (5,0)
ypN – no. (%)	
0	23 (38,3)
1	25 (41,7)

2	10 (16,7)
3	2 (3,3)
RCB (Symmans) – no. (%)	
0 (pCR)	18 (30,0)
I	5 (8,3)
II	21 (35,0)
III	16 (26,7)

Nota. Datos expresados como n (%) y media +/- DE o RIC según corresponda.

CTA: Células tumorales aisladas. RIC: Rango intercuartil. pCR: *pathological complete response*, en castellano *respuesta patológica completa*.

4.3 **SEGUNDO OBJETIVO: Validez de la BSGC, la BCLIP y la DAD a la hora de descartar afectación metastásica en la axila tras QTNA.**

A continuación, se presentan en la tabla 4.5 los resultados del estudio de pruebas diagnósticas de cada una de las técnicas de reestadificación, tomando como *gold standard* la LA, considerando “LA positiva” cuando al menos un ganglio de la pieza de LA lo fuera, independientemente del resultado de la DAD (Tabla 4.5 y figura 4.9). Se incluyen también los nomogramas de Fagan con la probabilidad pre-test y post-test positiva y negativa de cada técnica de estadificación (figura 4.10). Posteriormente se expondrán y analizarán por separado cada una de las pruebas diagnósticas.

Tabla 4.5

Valores diagnósticos de la BSGC, BCLIP y DAD, tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA

Valores diagnósticos	BSGC (n=53)	BCLIP (n=59)	DAD (BSGC+BCLIP) (n=60)
Sensibilidad – % (IC95%)	80,9 (61,8-100,0)	80,8 (63,7-97,8)	92,6 (80,9-100,0)
Especificidad – % (IC95%)	68,7 (51,1-86,4)	63,6 (45,7-81,6)	63,6 (45,7-81,6)
VPP – % (IC95%)	62,9 (42,9-83,0)	63,6 (45,7-81,6)	67,6 (51,1-84,0)
VPN – % (IC95%)	84,6 (68,8-100,0)	80,8 (63,7-97,8)	91,3 (77,6-100,0)
CPP – no. (IC95%)	2,6 (1,5-4,5)	2,2 (1,4-3,6)	2,6 (1,6-4,1)
CPN – no. (IC95%)	0,3 (0,1-0,7)	0,3 (0,1-0,7)	0,1 (0,0-0,4)
Prob. pre-test – % (IC95%)	39,6 (25,5-53,7)	44,0 (29,5-56,7)	45,0 (31,6-58,4)
Prob. post-test positiva – % (IC95%)	63 (49-75)	62 (50-73)	68,0 (57-77)
Prob. post-test negativa – % (IC95%)	16 (7-31)	19 (10-35)	9 (2-27)

Nota. BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado.

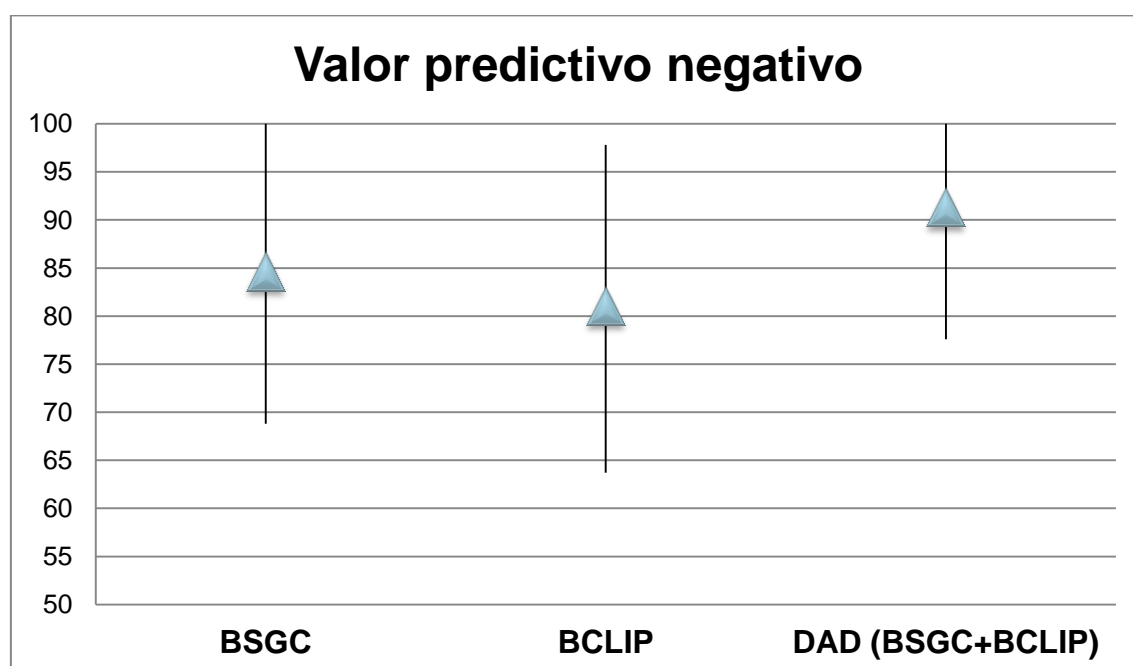
DAD = Disección axilar dirigida. LA = Linfadenectomía axilar. VPP = Valor predictivo positivo.

VPN = Valor predictivo negativo. CPP = Coeficiente de probabilidad positivo. CPN = Coeficiente de probabilidad negativo. Prob. = Probabilidad.

Como se resume en la tabla 4.5, la sensibilidad (BSGC: 80,9% (IC95% 61,8-100); BCLIP: 80,8% (IC95% 63,7-97,8); DAD: 92,6% (IC95% 80,9-100)) y el valor predictivo negativo (BSGC: 84,6% (IC95% 68,8-100); BCLIP: 81,0% (IC95% 63,7-97,8); DAD: 91,3% (IC95% 77,6-100), figura 4.9) fueron superiores a la especificidad (BSGC: 68,7% (IC95% 51,1-86,4); BCLIP: 63,6% (IC95% 45,7-81,6); DAD: 63,6% (IC95% 45,7-81,6)) y valor predictivo positivo (BSGC: 62,9% (IC95% 42,9-83,0); BCLIP: 63,6% (IC95% 45,7-81,6); DAD: 67,6% (IC95% 51,1-84,0)).

Figura 4.9

Diagrama de caja y bigotes en la que se representa el valor predictivo negativo de la BSGC, la BCLIP y la DAD con su IC95% en función de la afectación metastásica en la LA

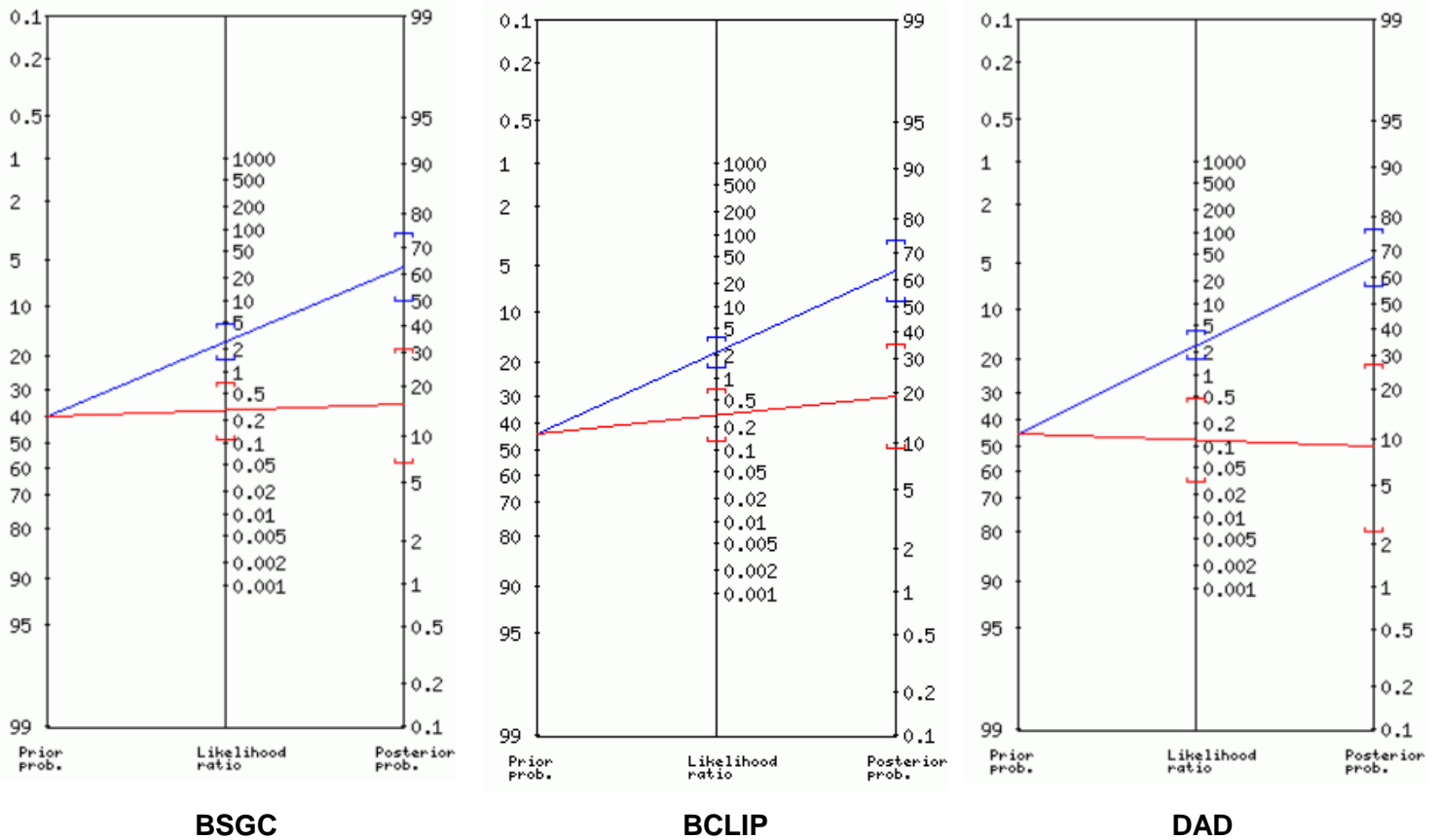


Nota. IC95% = Intervalo confianza del 95%

En el caso de las probabilidades pre-test y post-test, encontramos diferencias entre el aumento de la probabilidad pre-test a la post-test de un resultado positivo (BSGC: aumento del 23,4%; BCLIP: aumento del 18,0%; DAD: aumento del 23%), y la disminución de la probabilidad post-test de un resultado negativo en la DAD (BSGC: disminución de 23,6%; BCLIP: disminución del 25%; DAD: disminución del 36%).

Figura 4.10

Nomogramas de Fagan con la probabilidad pre-test y post-test positiva y negativa de la BSGC, la BCLIP y la DAD en función de la afectación metastásica en la LA.



Nota. Probabilidad post-test positiva (línea azul) y negativa (línea roja). BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado. DAD = Disección axilar dirigida

Al realizar nuevamente el análisis, pero tomando como *gold standard* la afectación metastásica axilar *agregada* (que un ganglio o más de la DAD o de LA sea positivo), se obtuvieron valores de especificidad, VPP y probabilidad post-test positiva del 100% en las 3 pruebas, con pequeños cambios en las cifras de sensibilidad y VPN ((BSGC: 76,9% (IC95% 58,8-95,0); BCLIP: 80,8% (IC95% 63,7-97,8); DAD: 91,3% (IC95% 77,6-100)). Todo ello queda representado en la tabla 4.6 y figuras 4.11 y 4.12.

Tabla 4.6

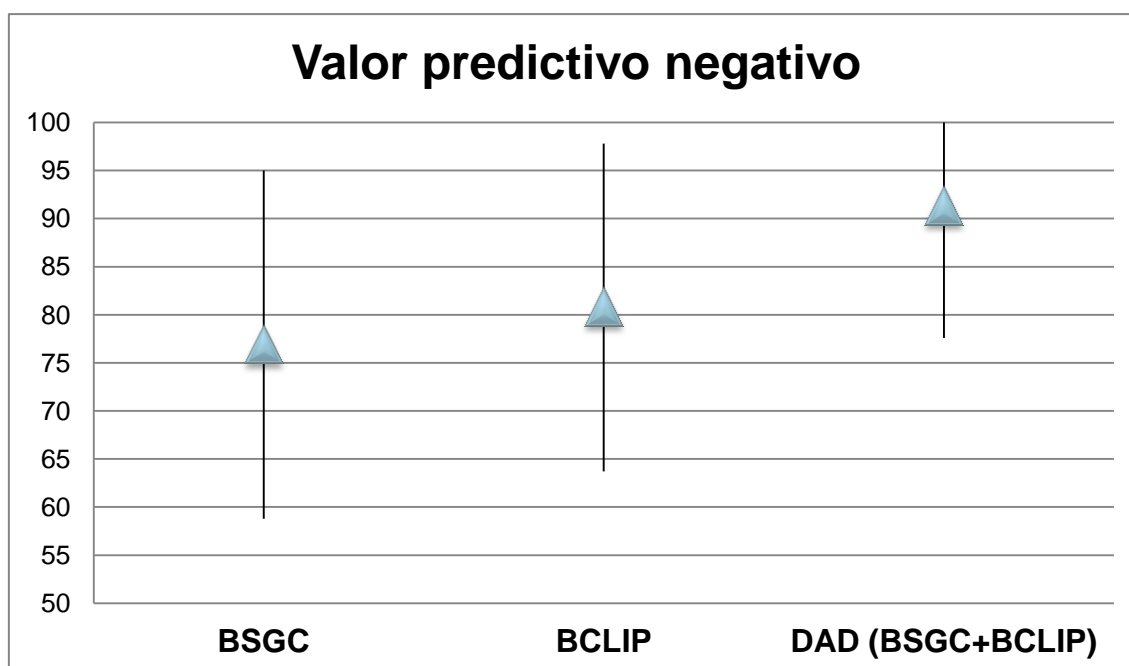
Valores diagnósticos de la BSGC, BCLIP y DAD, tomando como Gold Standard la afectación metastásica axilar agregada (LA o DAD positivas)

Valores diagnósticos	BSGC (n=53)	BCLIP (n=59)	DAD (BSGC+BCLIP) (n=60)
Sensibilidad – % (IC95%)	81,8 (67,1-96,5)	86,8 (74,8-98,9)	94,9 (86,7-100,0)
Especificidad – % (IC95%)	100,0 (97,5-100,0)	100 (97,6-100,0)	100,0 (97,6-100,0)
VPP – % (IC95%)	100,0 (98,2-100,0)	100,0 (98,5-100,0)	100 (98,7-100,0)
VPN – % (IC95%)	76,9 (58,8-95,0)	80,8 (63,7-97,8)	91,3 (77,6-100,0)
CPP – no. (IC95%)	-	-	-
CPN – no. (IC95%)	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,1-0,3)	0,05 (0,01-0,20)
Prob. pre-test – % (IC95%)	62,3 (48,3-76,3)	64,4 (51,3-77,5)	65,0 (52,1-77,9)
Prob. post-test positiva – % (IC95%)	100 (78,0-100,0)	100 (81,0-100,0)	100 (83,0-100,0)
Prob. post-test negativa – % (IC95%)	23 (14,0-39,0)	19,0 (11,0-36,0)	8,0 (4,0-28,0)

Nota. BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado. DAD = Disección axilar dirigida. LA = Linfadenectomía axilar. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. CPP = Coeficiente de probabilidad positivo. CPN = Coeficiente de probabilidad negativo. Prob. = Probabilidad.

Figura 4.11

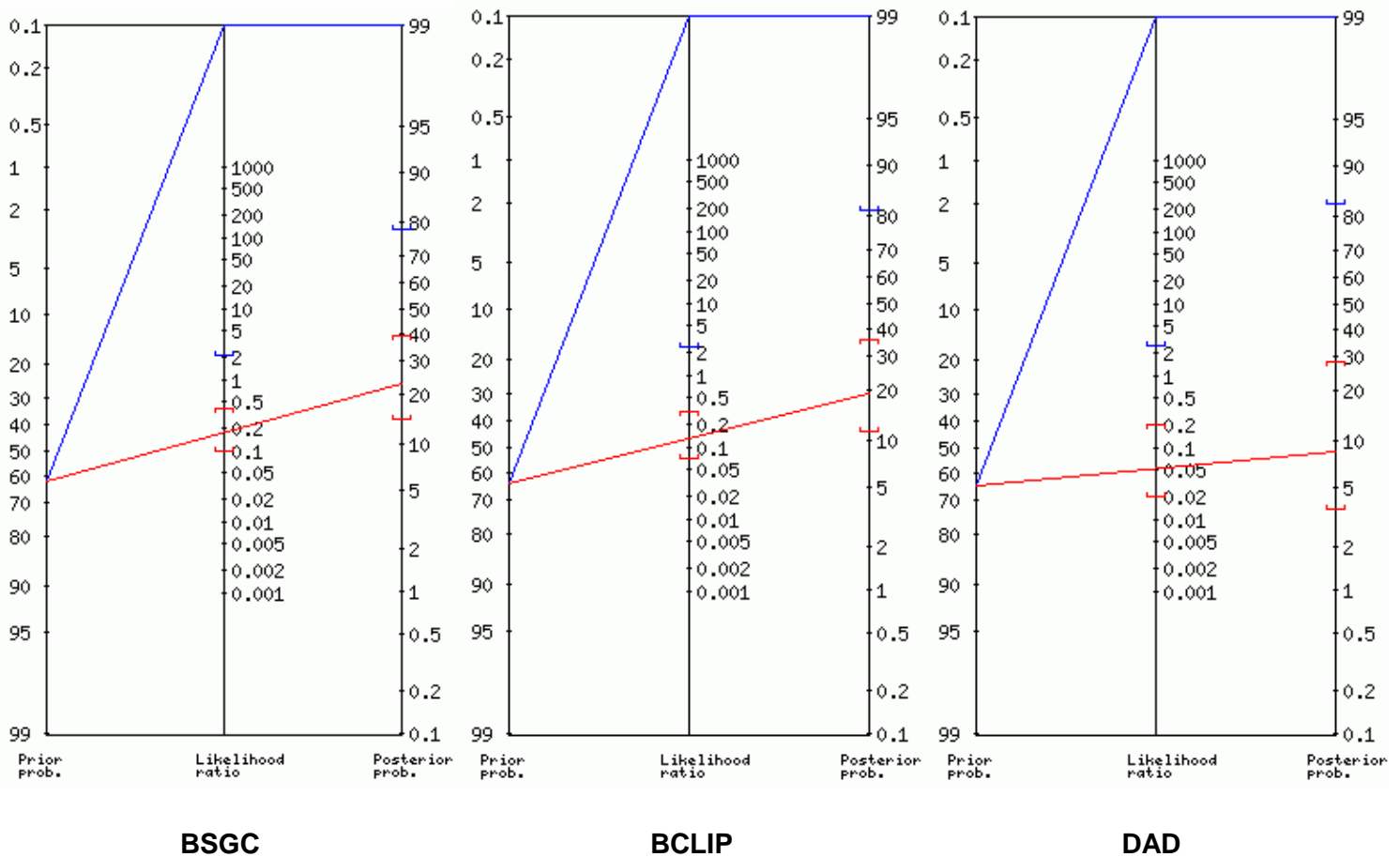
Diagrama de caja y bigotes en la que se representa el valor predictivo negativo de la BSGC, la BCLIP y la DAD con su IC95% en función de la afectación metastásica axilar agregada (LA o DAD)



Nota. IC95% = Intervalo confianza del 95%

Figura 4.12

Nomogramas de Fagan con la probabilidad pre-test y post-test positiva y negativa de la BSGC, la BCLIP y la DAD en función de la afectación metastásica axilar agregada (LA o DAD)



Nota. Probabilidad post-test positiva (línea azul) y negativa (línea roja). BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado. DAD = Disección axilar dirigida

4.3.1 Validez de la BSGC a la hora de descartar afectación metastásica axilar tras QTNA.

A la hora de estudiar la validez de la BSGC (aislada), encontramos unos valores de sensibilidad y VPP del 80,9% y 84,6%, en comparación con una menor especificidad y VPP (68,7% y 62,9%), lo que indicó que esta técnica es más adecuada para descartar la enfermedad que para confirmarla. Sin embargo, el VPN no llegó al umbral del 90% para poder afirmar que la prueba fuera válida para descartar enfermedad. Los datos se resumen en la tabla 4.7 y la figura 4.13.

Tabla 4.7

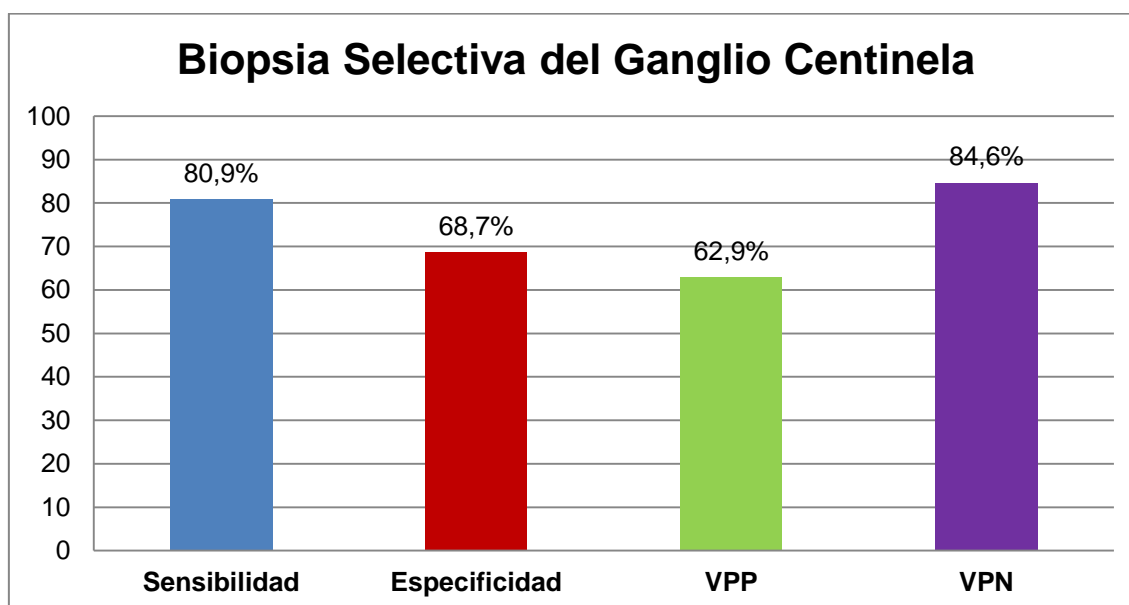
Frecuencias absolutas, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, TFP y TFN de la BSGC, tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA

		LA		Total
		Negativo	Positivo	
BSGC	Negativo	22	4	26
	% dentro de BSGC % dentro de LA	VPN = 84,6% E = 68,7%	TFN = 15,4% 100 – S=19,1%	100,0% 49,1%
BSGC	Positivo	10	17	27
	% dentro de BSGC % dentro de LA	TFP = 37,1% 100 – E=31,3%	VPP = 62,9% S = 80,9%	100,0% 50,9%
Total	Recuento	32	21	53
	% dentro de BSGC	60,4%	39,6%	100,0%
	% dentro de LA	100,0%	100,0%	100,0%

Nota. S = Sensibilidad. E = Especificidad. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. TFP = Tasa falsos positivos. TFN = Tasa falsos negativos. BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela LA = Linfadenectomía axilar.

Figura 4.13

Diagrama de barras en las que se resumen los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la BSGC tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA.



Nota. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela.

Si tomamos como *Gold Standard* la ausencia de pCR ganglionar (DAD o LA metastásica), encontramos unos valores de sensibilidad del 81,8% y VPN del 76,9%, en contraste con una especificidad y VPP ambas del 100%. El VPN continuó sin llegar al umbral del 90% para poder afirmar que la prueba sea válida para descartar enfermedad. Los datos se resumen en la tabla 4.8 y la figura 4.14.

Tabla 4.8

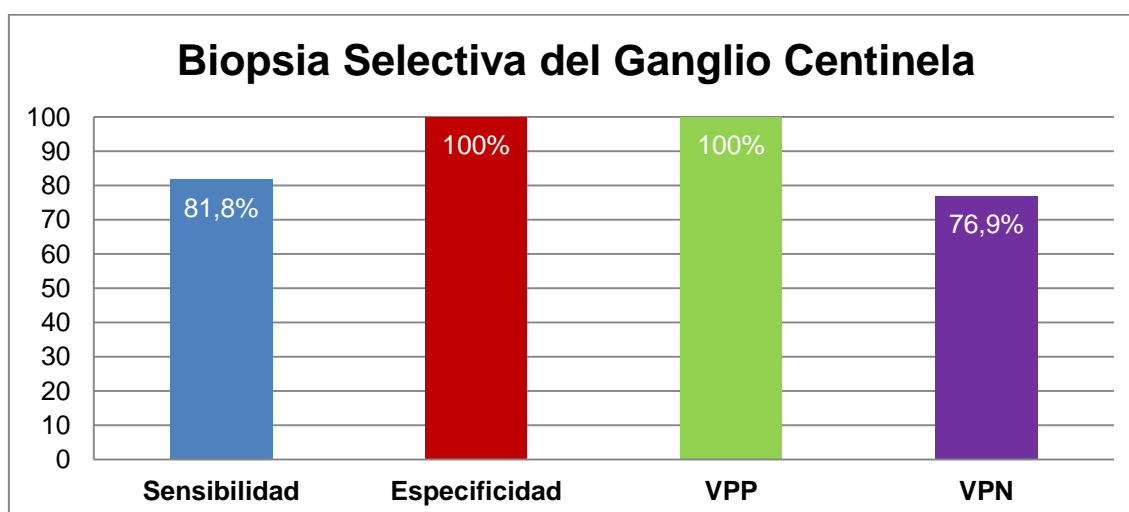
Frecuencias absolutas, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, TFP y TFN de la BSGC, tomando como Gold Standard la afectación axilar (en DAD o en LA)

		Axila metastásica (DAD o LA+)		Total
		Negativo	Positivo	
BSGC	Negativo	20	6	26
	% dentro de BSGC	VPN = 76,9%	TFN = 23,1%	100,0%
	% dentro de LA	E = 100,0%	100 – S=18,2%	49,1%
	Positivo	0	27	27
	% dentro de BSGC	TFP = 0%	VPP = 100,0%	100,0%
	% dentro de LA	100 – E=0%	S = 81,8%	50,9%
Total	Recuento	20	33	53
	% dentro de BSGC	37,7%	62,3%	100,0%
	% dentro de LA	100,0%	100,0%	100,0%

Nota. S = Sensibilidad. E = Especificidad. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. TFP = Tasa falsos positivos. TFN = Tasa falsos negativos. BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela LA = Linfadenectomía axilar.

Figura 4.14

Diagrama de barras en las que se resumen los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la BSGC tomando como Gold Standard afectación axilar (en DAD o en LA)



Nota. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela.

4.3.2 Validez de la BCLIP a la hora de descartar afectación metastásica axilar tras QTNA.

En cuanto a la BCLIP, también encontramos una sensibilidad y VPN sensiblemente más elevado que la especificidad y VPP, por lo que esta prueba también tuvo más validez a la hora de descartar afectación axilar (S = 80,8% y VPN = 81% vs E = 63,6% y VPP = 63,6%). Sin embargo, el VPN tampoco alcanzó el umbral del 90%, por lo que esta técnica aislada no pudo considerarse válida para descartar enfermedad. Todo ello se refleja en la tabla 4.9 y la figura 4.15.

Tabla 4.9

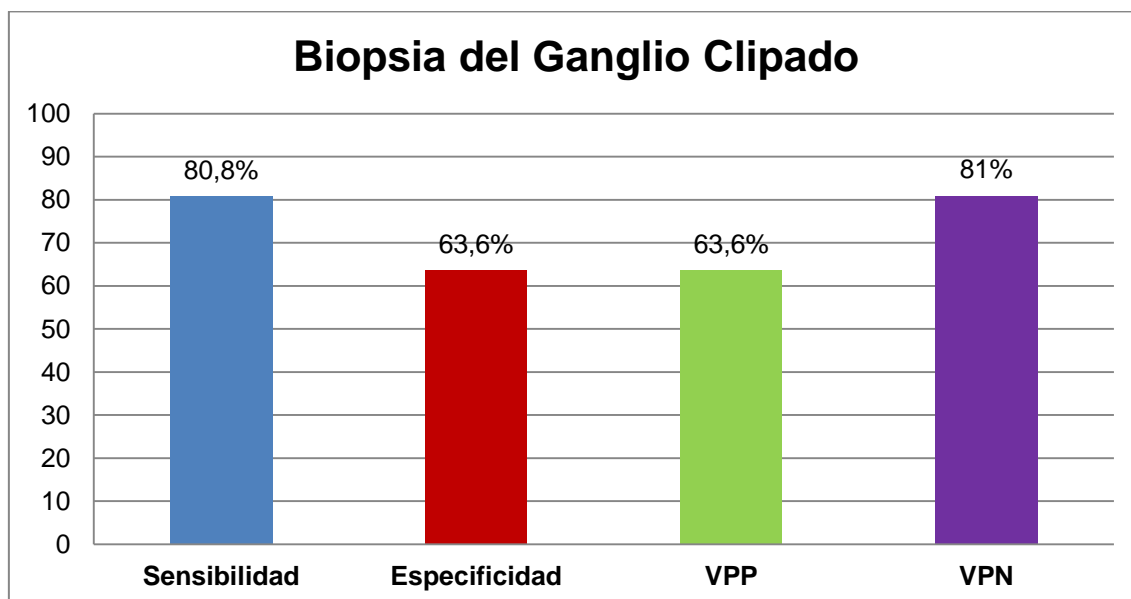
Frecuencias absolutas, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, TFP y TFN de la BCLIP, tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA

		LA		Total
		Negativo	Positivo	
BCLIP	Negativo	21	5	26
	% dentro de BSGC	VPN = 80,8%	TFN = 19,0%	100,0%
	% dentro de LA	E = 63,6%	100 – S=19,2%	44,1%
	Positivo	12	21	33
	% dentro de BSGC	TFP = 36,4%	VPP = 63,6%	100,0%
	% dentro de LA	100 – E=36,4%	S = 80,8%	55,9%
Total	Recuento	33	26	59
	% dentro de BSGC	55,9%	44,1%	100,0%
	% dentro de LA	100,0%	100,0%	100,0%

Nota. S = Sensibilidad. E = Especificidad. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. TFP = Tasa falsos positivos. TFN = Tasa falsos negativos. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado. LA = Linfadenectomía axilar.

Figura 4.15

Diagrama de barras en las que se resumen los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la BCLIP tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA.



Nota. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado.

De nuevo, si usamos como *Gold Standard* la presencia de metástasis en la DAD o en la LA, encontramos un valor de sensibilidad mayor (86,8%) y semejante de VPN del 80,8%, siendo la especificidad y VPP del 100%. Los datos se representan en la tabla 4.10 y la figura 4.16.

Tabla 4.10

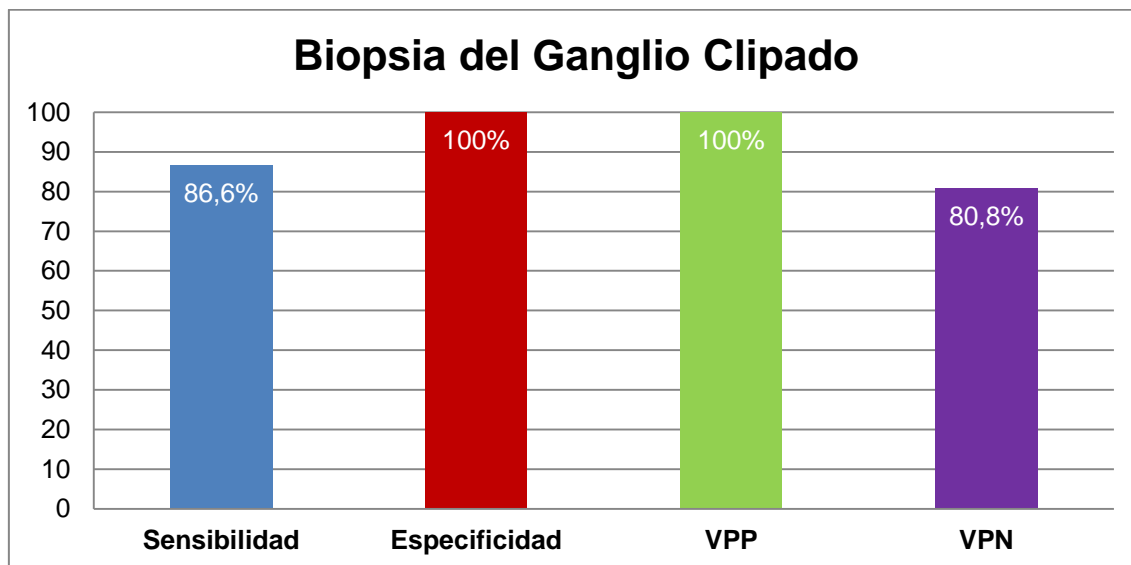
Frecuencias absolutas, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, TFP y TFN de la BCLIP, tomando como Gold Standard la afectación axilar (en DAD o en LA)

		Axila metastásica (DAD o LA+)		Total
		Negativo	Positivo	
BCLIP	Negativo	21	5	26
	% dentro de BSGC	VPN = 80,8%	TFN = 19,2%	100,0%
	% dentro de LA	E = 100,0%	100 – S=13,2%	44,1%
	Positivo	0	33	33
	% dentro de BSGC	TFP = 0%	VPP = 100,0%	100,0%
	% dentro de LA	100 – E=0%	S = 86,8%	55,9%
Total	Recuento	21	38	59
	% dentro de BSGC	35,6%	64,4%	100,0%
	% dentro de LA	100,0%	100,0%	100,0%

Nota. S = Sensibilidad. E = Especificidad. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. TFP = Tasa falsos positivos. TFN = Tasa falsos negativos. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado. LA = Linfadenectomía axilar.

Figura 4.16

Diagrama de barras en las que se resumen los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la BCLIP tomando como Gold Standard afectación axilar (en DAD o en LA)



Nota. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado.

4.3.3 Validez de la DAD a la hora de descartar afectación metastásica axilar tras QTNA.

Por último, en la DAD (combinación de resultados de la BSGC y la BCLIP), encontramos diferencias similares entre la validez para confirmar el diagnóstico de afectación metastásica axilar y para descartarla (S = 92,6% y VPN = 91,3% vs E = 63,6% y VPP = 67,6%). En esta ocasión sí que el VPN superó el umbral de validez del 90% para considerarse adecuada y segura para descartar enfermedad axilar, por lo que la combinación de ambas técnicas permitió confirmar la ausencia de metástasis axilar de manera segura en este grupo de pacientes. Los resultados se expresan en la tabla 4.11 y la figura 4.17.

Tabla 4.11

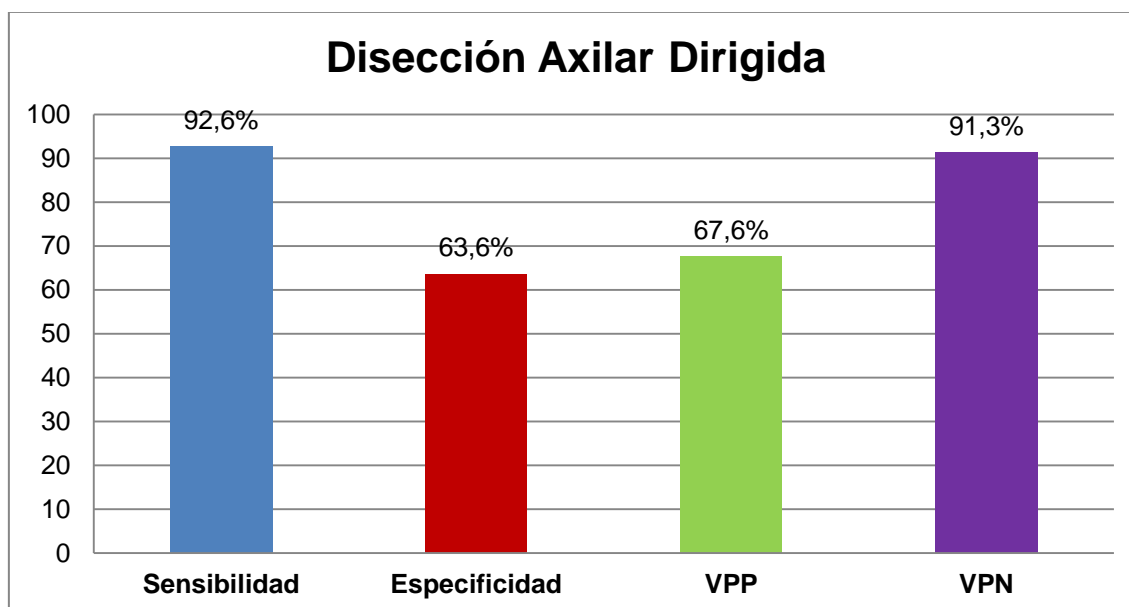
Frecuencias absolutas, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, TFP y TFN de la DAD, tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA

		LA		Total
		Negativo	Positivo	
DAD	Negativo	21	2	23
	% dentro de BSGC	VPN = 91,3%	TFN = 8,7%	100,0%
	% dentro de LA	E = 63,6%	100 – S=7,4%	38,3%
	Positivo	12	25	37
	% dentro de BSGC	TFP = 32,4%	VPP = 67,6%	100,0%
	% dentro de LA	100 – E=36,4%	S = 92,6%	61,7%
Total	Recuento	33	27	60
	% dentro de BSGC	55,0%	45,0%	100,0%
	% dentro de LA	100,0%	100,0%	100,0%

Nota. S = Sensibilidad. E = Especificidad. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. TFP = Tasa falsos positivos. TFN = Tasa falsos negativos. DAD = Disección axilar dirigida. LA = Linfadenectomía axilar.

Figura 4.17

Diagrama de barras en las que se resumen los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la DAD tomando como referencia la afectación metastásica en la LA.



Nota. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. DAD = Disección axilar dirigida.

Y, al tomar como *Gold standard* la ausencia de pCR ganglionar (DAD o LA metastásica), encontramos unos valores de sensibilidad y VPN semejantes (94,9% y

91,3% respectivamente), siendo nuevamente la especificidad y VPP del 100%. Los datos se expresan en la tabla 4.12 y la figura 4.18.

Tabla 4.12

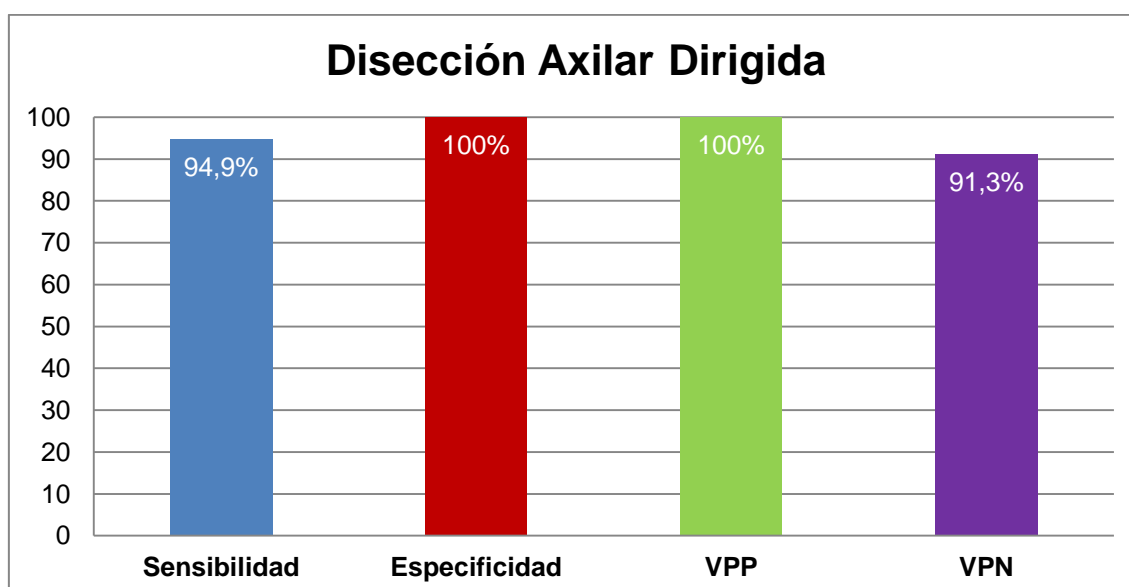
Frecuencias absolutas, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, TFP y TFN de la DAD, tomando como Gold Standard la afectación axilar (en DAD o en LA)

		Axila metastásica (DAD o LA+)		Total
		Negativo	Positivo	
DAD	Negativo	21	2	23
	% dentro de BSGC % dentro de LA	VPN = 91,3% E = 100%	TFN = 8,7% 100 – S=5,1%	100,0% 38,3%
DAD	Positivo	0	37	37
	% dentro de BSGC % dentro de LA	TFP = 0,0% 100 – E=0,0%	VPP = 100% S = 94,9%	100,0% 61,7%
Total	Recuento	21	39	60
	% dentro de BSGC % dentro de LA	35,0% 100,0%	65,0% 100,0%	100,0% 100,0%

Nota. S = Sensibilidad. E = Especificidad. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. TFP = Tasa falsos positivos. TFN = Tasa falsos negativos. DAD = Disección axilar dirigida. LA = Linfadenectomía axilar.

Figura 4.18

Diagrama de barras en las que se resumen los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la DAD tomando como Gold Standard afectación axilar (en DAD o en LA)



Nota. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. DAD = Disección axilar dirigida.

4.3.4 Validez de la DAD en función del número de ganglios biopsiados.

Al realizar el estudio de pruebas diagnósticas diferenciando entre el grupo de pacientes en las que se biopsiaron 2 ganglios o menos, y las que se pudieron analizar 3 o más ganglios, encontramos diferencias entre ambos grupos, siendo todos los valores diagnósticos superiores en las pacientes con 3 o más ganglios biopsiados. Destacaron unos valores de sensibilidad del 89,5% (IC95% 73,0%-100,0%) y de VPN del 85,7% (IC95% 63,8%-100%) en el grupo con 2 o menos ganglios biopsiados, en contraste con la sensibilidad (100% (IC95% 93,6%-100,0%)) y el VPN del 100,0% (IC95% 94,4-100,0) de las pacientes con 3 o más ganglios estudiados. Los datos se representan en la tabla 4.13 y la figura 4.19.

Tabla 4.13

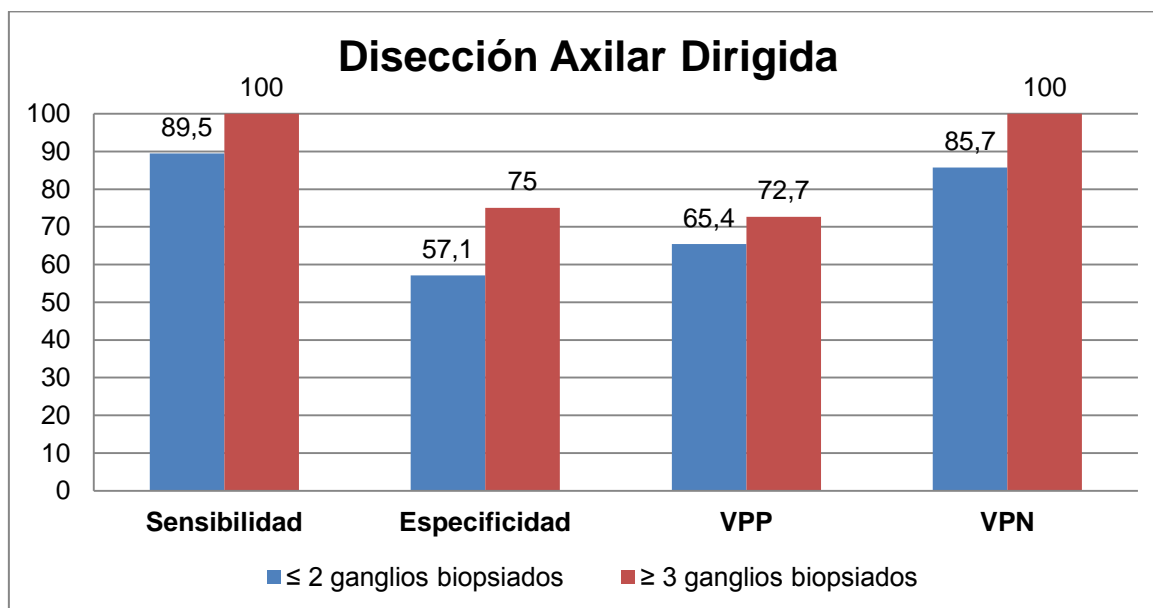
Valores diagnósticos de la DAD en función de la biopsia y análisis de 2 o menos ganglios, o más de 2, tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA

Valores diagnósticos	≤ 2 ganglios biopsiados (n=40)	≥ 3 ganglios biopsiados (n=20)
Sensibilidad – % (IC95%)	89,5 (73,0-100,0)	100 (93,6-100,0)
Especificidad – % (IC95%)	57,1 (33,6-80,7)	75,0 (46,3-100,0)
VPP – % (IC95%)	65,4 (45,2-85,6)	72,7 (41,9-100,0)
VPN – % (IC95%)	85,7 (63,8-100)	100,0 (94,4-100,0)
CPP – no. (IC95%)	2,1 (1,2-3,5)	4,0 (1,5-10,7)
CPN – no. (IC95%)	0,2 (0,1-0,7)	0,0 (0,0-1,2)
Prob. pre-test – % (IC95%)	47,5 (30,8-64,2)	40,0 (16,0-64,0)
Prob. post-test positiva – % (IC95%)	65,0 (53,0-76,0)	73,0 (48,0-85,0)
Prob. post-test negativa – % (IC95%)	14,0 (4,0-39,0)	0,0 (0,0-43,0)

Nota. BSGC = Biopsia selectiva del ganglio centinela. BCLIP = Biopsia del ganglio clipado. DAD = Disección axilar dirigida. LA = Linfadenectomía axilar. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. CPP = Coeficiente de probabilidad positivo. CPN = Coeficiente de probabilidad negativo. Prob. = Probabilidad.

Figura 4.19

Diagrama de barras en las que se resumen los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la DAD tomando como Gold Standard la afectación metastásica en la LA.



Nota. En azul, las pacientes con 2 o menos ganglios biopsiados. En rojo, las pacientes con 3 o más ganglios biopsiados. VPP = Valor predictivo positivo. VPN = Valor predictivo negativo. DAD = Disección axilar dirigida.

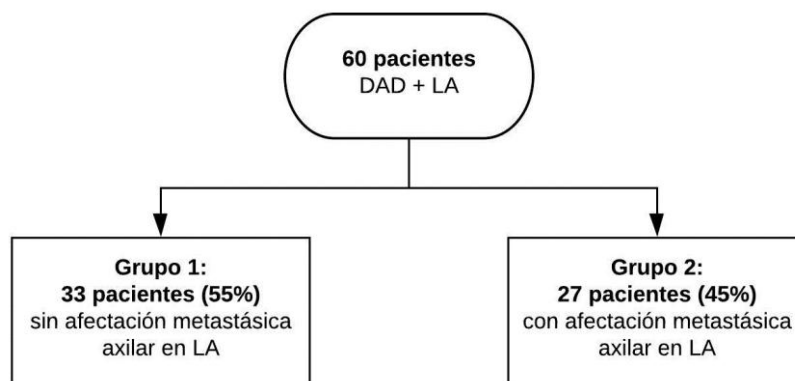
4.4 TERCER OBJETIVO: Estudiar factores predictivos del resultado de la LA tras la QTNA

4.4.1 **Análisis univariante comparando las pacientes sin afectación metastásica en la LA (Grupo 1) y las pacientes con afectación (Grupo 2).**

Las 60 pacientes incluidas en el estudio, todas ellas sometidas a DAD y a LA posterior inmediata, se dividieron en dos grupos en función de la afectación metastásica en la pieza de LA (independientemente de los resultados de la DAD), con el fin de analizar factores de riesgo de la persistencia de metástasis axilares tras QTNA, de cara a identificar un subgrupo de pacientes que se pudieran beneficiar con una mayor probabilidad de la DAD. De este modo, las pacientes se dividieron en: **grupo 1** (sin afectación metastásica) con 33 pacientes (55%), y **grupo 2** (con afectación metastásica) con 27 pacientes (45%). Esta división para el análisis se representa en el diagrama de flujo de la Figura 4.20.

Figura 4.20

Diagrama de flujo en el que se representan los dos grupos de pacientes, con y sin afectación metastásica axilar en la pieza de la LA



Nota. DAD: Disección axilar dirigida. LA: Linfadenectomía axilar.

Tabla 4.14

Análisis univariante entre pacientes con linfadenectomía positiva y negativa de las variables estudiadas.

Características	Total pacientes (n=60)		Valor p
	Grupo 1 (LA negativa) (n=33)	Grupo 2 (LA positiva) (n=27)	
Edad – años	51,1 (47,2-55,0)	55,1 (50,9-59,4)	0,16
Lado tumor – no. (%)			
Derecho	17 (53,1)	15 (46,9)	0,76
Izquierdo	16 (57,1)	12 (42,9)	
Cuadrante – no. (%)			
Superoexterno	18 (54,5)	15 (45,5)	0,59
Superointerno	7 (70,0)	3 (30,0)	
Inferoexterno	3 (37,5)	5 (62,5)	
Inferointerno	5 (55,6)	4 (44,4)	
Mediana tamaño tumor RMN (RIC) – cm	2,5 (1,7-3,5)	3,7 (2,5-5,8)	0,04
Mediana no. ganglios sospecha ecografía (RIC)	1 (1-3)	3 (2-4)	0,01
Mediana cortical ganglio mayor (RIC) – mm	4,3 (4,0-7,0)	7,0 (5,0-8,0)	0,05
cT– no. (%)			
1	13 (76,5)	4 (23,5)	0,02
2	16 (51,6)	15 (48,4)	
3	4 (33,3)	8 (66,7)	
Histología– no. (%)			
Ductal infiltrante	23 (53,5)	20 (46,5)	0,28
Lobulillar infiltrante	1 (25,0)	3 (75,0)	
Infiltrante sin tipo especial	9 (69,2)	4 (30,8)	
Grado histológico Bloom-Richardson– no. (%)			
1	1 (33,3)	2 (66,7)	0,81
2	9 (60,0)	6 (40,0)	
3	23 (54,8)	19 (45,2)	
Receptores hormonales– no. (%)			
Positivo	24 (50,0)	24 (50,0)	0,12
Negativo	9 (75,0)	3 (25,0)	
HER2– no. (%)			
Positivo	17 (81,0)	4 (19,0)	<0,01
Negativo	16 (41,0)	23 (59,0)	

Perfil molecular– no. (%)			
Luminal A	6 (28,6)	15 (71,4)	<0,01
Luminal B HER2+	14 (77,8)	4 (22,2)	
Luminal B HER2- HER2+ “puro”	4 (44,4)	5 (55,6)	
Triple negativo	3 (100,0)	0 (0,0)	
Triple negativo	6 (66,7)	3 (33,3)	
Mediana duración QTNA (RIC) – Meses	5 (5-6)	6 (5-6)	0,56
ycT – no. (%)			
0	23 (85,2)	4 (14,8)	<0,01
1	10 (41,7)	14 (58,3)	
2	0 (0,0)	7 (100,0)	
3	0 (0,0)	2 (100,0)	
ycN – no. (%)			
0	27 (61,4)	17 (38,6)	0,10
1	6 (37,5)	10 (62,5)	
Respuesta a QTNA según RECIST – no. (%)			
Respuesta completa	19 (86,4)	3 (13,6)	<0,01
Respuesta parcial	14 (36,8)	24 (63,2)	
OSNA ganglio centinela – no. (%)			
Negativo/CTA	22 (84,6)	4 (15,4)	<0,01
Micrometástasis	3 (33,3)	6 (66,7)	
Macrometástasis	7 (38,9)	11 (61,1)	
Resultado ganglio centinela – no. (%)			
Positivo	10 (37,0)	17 (63,0)	<0,01
Negativo	22 (84,6)	4 (15,4)	
OSNA ganglio clipado – no. (%)			
Negativo/CTA	21 (80,8)	5 (19,2)	<0,01
Micrometástasis	4 (36,4)	7 (63,6)	
Macrometástasis	8 (36,4)	14 (63,6)	
Resultado BCLIP – no. (%)			
Positivo	12 (36,4)	21 (63,6)	<0,01
Negativo	21 (80,8)	5 (19,2)	
Resultado DAD (BSGC+BCLIP) – no. (%)			
Positivo	12 (32,4)	25 (67,6)	<0,01
Negativo	21 (91,3)	2 (8,7)	
Número de ganglio biopsiados – no. (%)			
2 o menos	21 (52,5)	19 (47,5)	0,58
Más de 2	12 (60,0)	8 (40,0)	

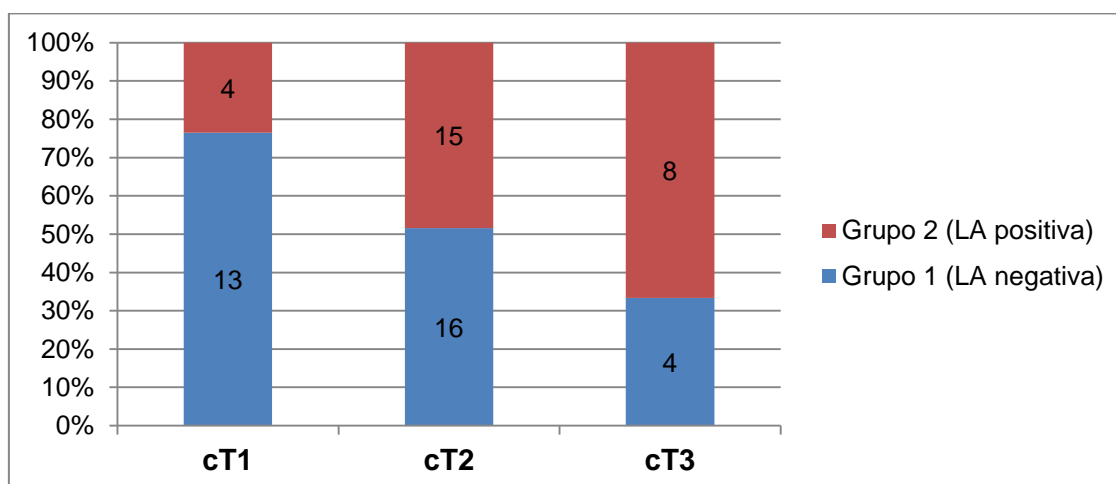
Nota. Datos expresados como n (%), media (IC95%) o mediana (RIC) según corresponda. RIC = Rango intercuartil. QTNA = quimioterapia neoadyuvante. OSNA = One-Step Nucleid Acid Amplification. CTA: Células tumorales aisladas. BSGC = Biopsia selectiva ganglio centinela. BCLIP = Biopsia ganglio clipado. DAD = Disección axilar dirigida

Al comparar el grupo en que la LA ha sido negativa (grupo 1) y en el que ha sido positiva (grupo 2), encontramos las siguientes diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4.14):

- Tamaño del tumor en cm medido en RMN: Siendo la mediana del grupo 1: 2,5 cm (1,7-3,5) y la del grupo 2: 3,7 cm (2,5-5,8); con un valor p de 0,04.
- Estadio cT (Figura 4.21): presentando estadios mayores el grupo 2 (cT1: Grupo 1=13 (76,5%), grupo 2=4 (23,5%); cT3: Grupo 1=4 (33,3%), grupo 2=8 (66,7%); p=0,02).

Figura 4.21

Diagrama de barras apiladas en la que se representa la frecuencia del estadiaje cT según el grupo 1 (LA negativa) y grupo 2 (LA positiva).

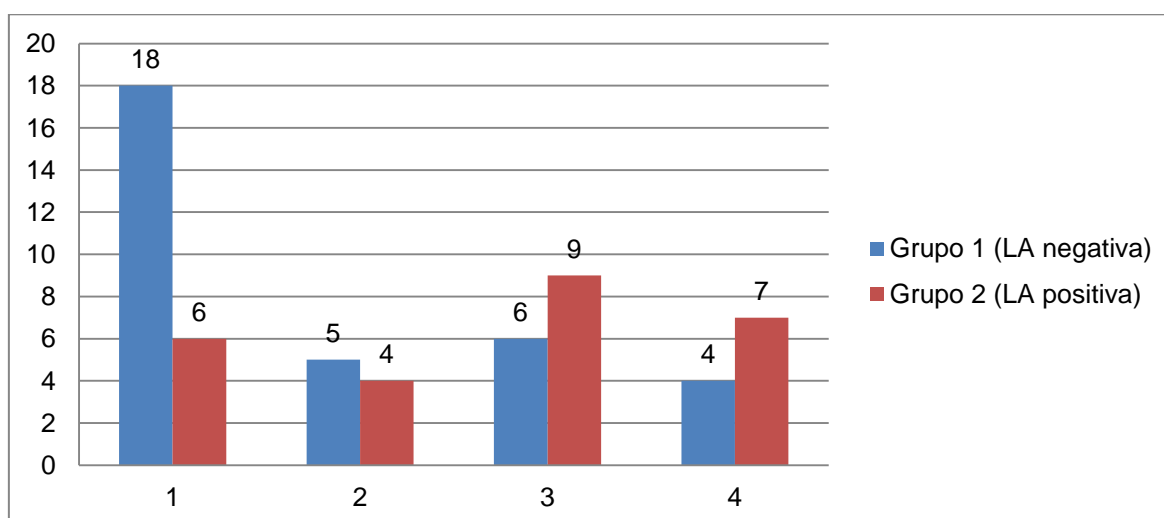


Nota. LA: linfadenectomía axilar.

- Número de ganglios de sospecha inicial vistos por ecografía: con una mediana de 1 ganglio (1-3) en el grupo 1, y de 3 ganglios (2-4) en el grupo 2. En la Figura 4.22 se muestra la distribución entre las pacientes del número de ganglios patológicos.

Figura 4.22

Diagrama de barras agrupadas en la que se representa la distribución en las pacientes del grupo 1 (LA negativa) y grupo 2 (LA positiva) respecto al número de ganglios sospechosos iniciales vistos por ecografía.

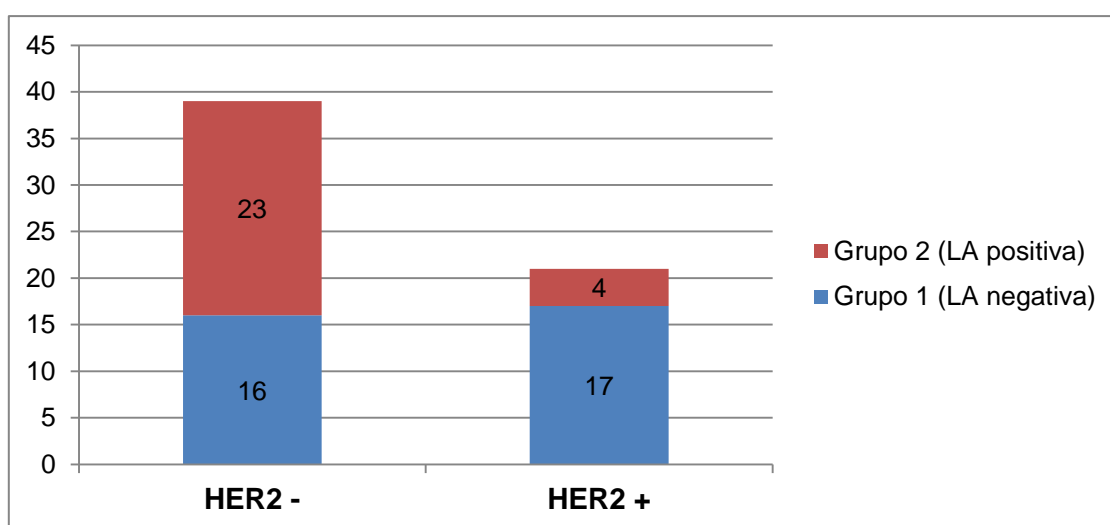


Nota. LA: linfadenectomía axilar.

- Tamaño de la cortical del ganglio mayor en mm: con una mediana en el grupo 1 de 4,3 mm (4,0-7,0) y en el grupo 2 de 7 mm (5,0-8,0), y un valor p en el límite del nivel de significación (0,05).
- Positividad para los receptores HER2 (figura 4.23): con diferencias significativas entre el grupo 1 (17 pacientes, 81,0%) y el grupo 2 (4 pacientes, 19,0%), y un valor p inferior a 0,01.

Figura 4.23

Diagrama de barras apiladas en la que se representa la frecuencia según la positividad de los receptores HER2 del grupo 1 (LA negativa) y grupo 2 (LA positiva).

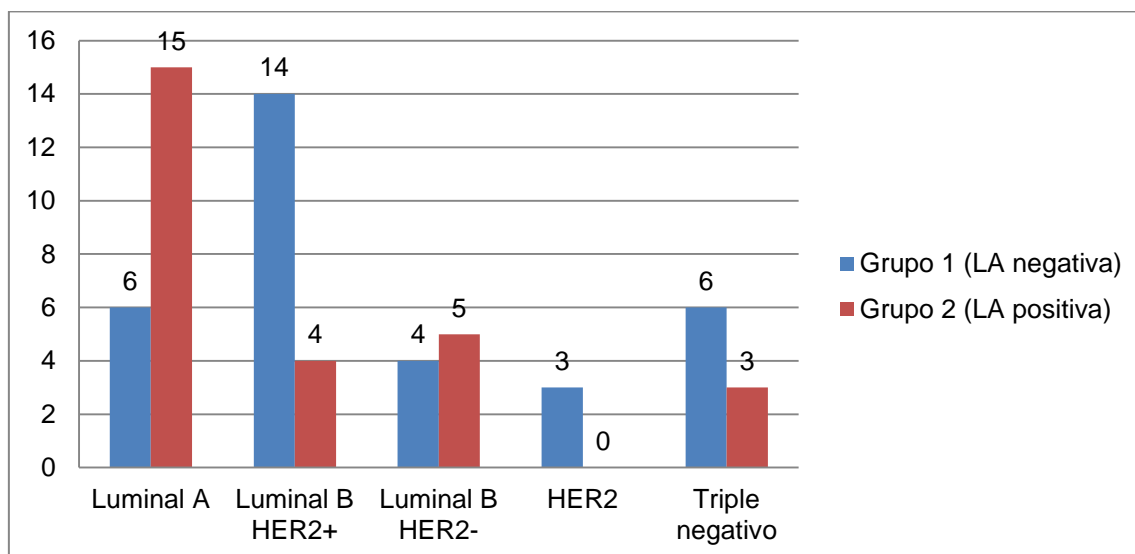


Nota. LA: linfadenectomía axilar.

- Perfil molecular (figura 4.24): en concordancia con el anterior, se encontraron diferencias significativas mayores en los grupos donde existió positividad para receptores HER2 (luminal B-HER2: grupo 1 = 14 (77,8%), grupo 2 = 4 (22,2%); HER2 "puro": grupo 1 = 3 (100%), grupo 2 = 0 (0%)), con una p inferior a 0,01.

Figura 4.24

Diagrama de barras agrupadas en la que se representa la distribución en las pacientes del grupo 1 (LA negativa) y grupo 2 (LA positiva) en función del perfil molecular.

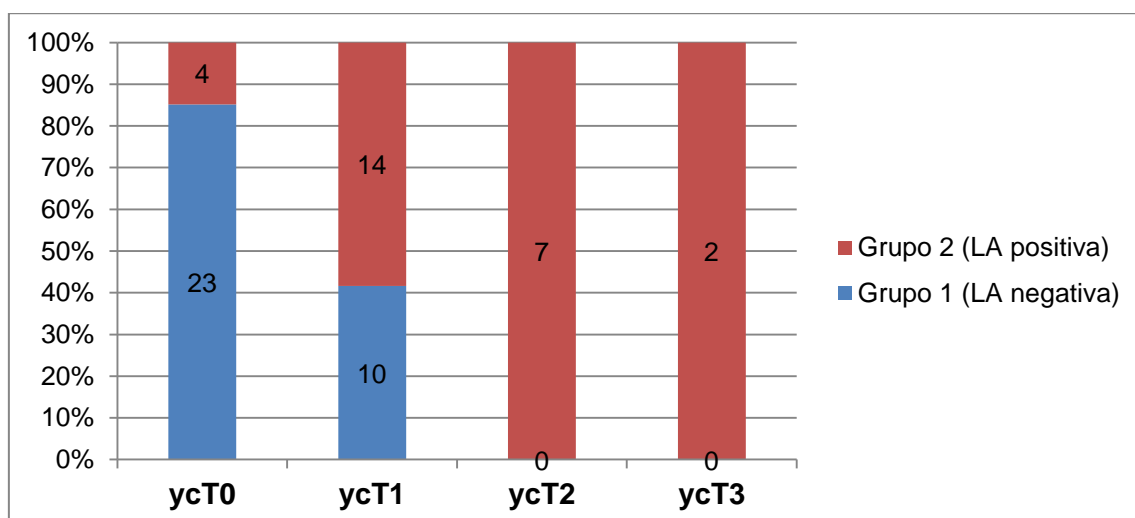


Nota. LA: linfadenectomía axilar.

- Estadio ycT (Figura 4.25): habiendo diferencias significativas, mayores en el ycT0, con más casos en el grupo 1 (23, 85,2%) que en el grupo 2 (4, 14,8%) (valor p inferior a 0,01).

Figura 4.25

Diagrama de barras apiladas en la que se representa la frecuencia según el estadio ycT en el grupo 1 (LA negativa) y grupo 2 (LA positiva).

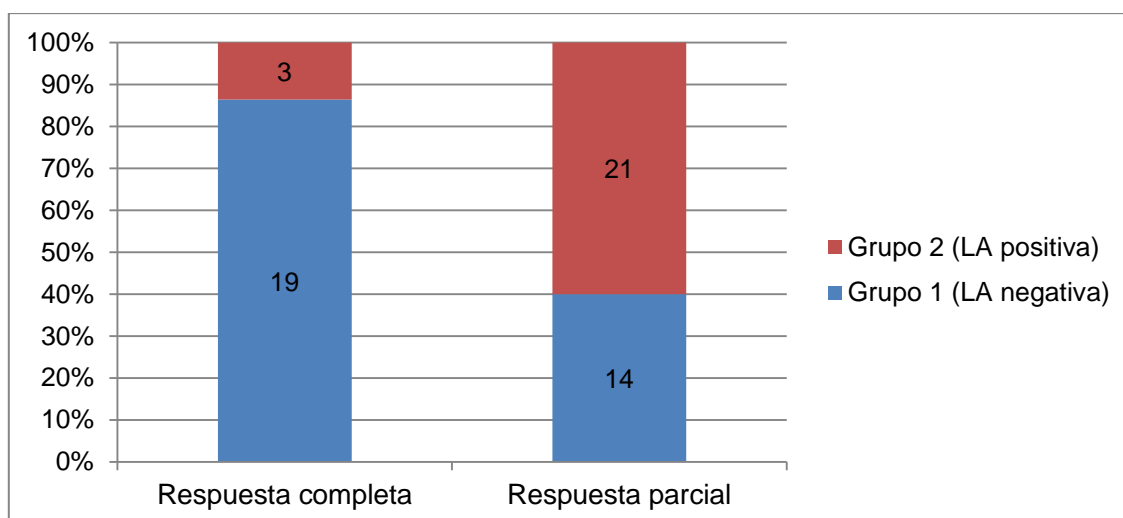


Nota. LA: linfadenectomía axilar.

- Respuesta a la QTNA según criterios RECIST 1.1 (Figura 4.26): en la que encontramos una tasa de respuesta completa mayor en el grupo 1 (19 pacientes, 86,4%) que en el grupo 2 (3 pacientes, 13,6%), con una p inferior a 0,01.

Figura 4.26

Diagrama de barras apiladas en la que se representa la frecuencia absoluta y relativa (porcentajes) según los criterios RECIST 1.1 de respuesta a la QTNA, en el grupo 1 (LA negativa) y grupo 2 (LA positiva).

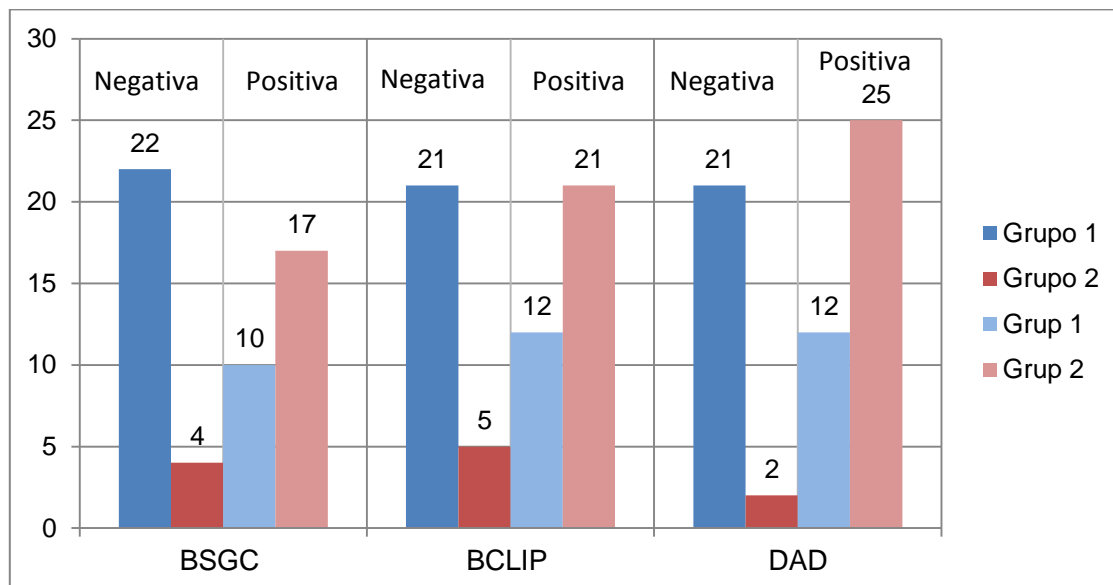


Nota. LA: linfadenectomía axilar.

- Resultados de la BSGC, BCLIP y DAD (Figura 4.27): se encontraron diferencias entre los dos grupos y coincidente en las tres pruebas en el resultado negativo (BSGC: negativo grupo 1=22, 84,6%, grupo 2=4,15,4%; BCLIP: negativo grupo 1=21, 80,8%, grupo 2=5, 19,2%; DAD: negativo grupo 1=21, 91,3%, grupo 2=2, 8,7%), con un valor p en las tres técnicas inferior a 0,01.

Figura 4.27

Diagrama de barras agrupadas en la que se representa la frecuencia absoluta de los resultados de cada una de las pruebas de reestadificación axilar en función del grupo 1 (LA negativa) y grupo 2 (LA positiva).



Nota. En rojo, grupo 1 (LA negativa) y en azul, grupo 2 (LA positiva). LA: linfadenectomía axilar.

4.4.2 Análisis multivariante (regresión logística binaria) de factores predictivos del resultado de la LA.

En función de los resultados del análisis univariante, se diseñó un primer análisis multivariante en forma de regresión logística binaria, tomando como variable dependiente el resultado positivo de al menos un ganglio en la pieza de LA, y como variables independientes: Tamaño del tumor al diagnóstico, número de ganglios vistos en ecografía preQTNA, receptores hormonales positivos, HER2 positivo, respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST 1.1 y DAD positiva. Se escogieron dichas variables y no otras significativas para evitar la interacción entre variables que representan los mismos datos (p. e. tamaño del tumor al diagnóstico y estadio cT, HER2 positivo y perfil inmunohistoquímico, o respuesta completa a QTNA y criterios RECIST). Los resultados del análisis multivariante quedan reflejados en la Tabla 4.15.

Tabla 4.15

Análisis multivariante (regresión logística binaria) tomando como variable dependiente el resultado positivo de la LA

Variabes independientes	β	Valor p	Odds Ratio (IC95%)
Tamaño tumor al diagnóstico	0,64	0,03	1,89 (1,08- 3,31)
Número ganglios ecografía	1,39	0,03	4,09 (1,21-713,36)
Recep. Hormonales positivos	1,90	0,14	6,66 (0,53-83,79)
HER2 positivo	-3,82	0,01	0,02 (0,001-0,43)
Respuesta completa a QTNA	-2,96	0,04	0,05 (0,003-0,85)
DAD positiva	2,91	0,02	18,35 (1,68-200,53)
2 o menos ganglios biopsiados	-0,06	0,95	0,94 (0,14-6,56)
Constante	-7,57	<0,01	0,001

Nota. Se expresa valor β y la Odds Ratio de cada variable independiente: el tamaño del tumor al diagnóstico, el número de ganglios vistos en ecografía preQTNA, receptores hormonales positivos, HER2 positivo, respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST 1.1 y DAD positiva. R^2 de Nagelkerke = 0,73. QTNA = quimioterapia neoadyuvante. DAD = Disección axilar dirigida. LA = Linfadenectomía axilar.

Como se aprecia en la tabla anterior, todas las variables fueron estadísticamente significativas a excepción de la presencia de receptores hormonales positivos y la recuperación de 2 o menos ganglios en la DAD, siendo las dos variables más influyentes en el modelo de regresión:

- HER2 positivo como factor protector (OR 0,02, IC95% 0,001-0,43, valor $p=0,01$).
- DAD positiva como factor de riesgo para obtener la LA positiva (OR 18,35, IC95% 1,68-200,53, valor $p=0,02$).

Si retiramos del modelo de regresión la variable sin significación estadística, es decir, los receptores hormonales positivos, obtendríamos la siguiente ecuación de regresión:

$$\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 \text{Tamaño tumor} + \beta_2 \text{Núm. ganglios} + \beta_3 \text{HER2} + \beta_4 \text{Resp. QTNA} + \beta_5 \text{DAD}$$

Despejando la probabilidad p de que el evento se produzca (LA positiva), obtuvimos esta ecuación:

$$p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \text{Tamaño tumor} + \beta_2 \text{Núm. ganglios} + \beta_3 \text{HER2} + \beta_4 \text{Resp. QTNA} + \beta_5 \text{DAD})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \text{Tamaño tumor} + \beta_2 \text{Núm. ganglios} + \beta_3 \text{HER2} + \beta_4 \text{Resp. QTNA} + \beta_5 \text{DAD})}$$

Al realizar nuevamente el modelo de regresión logística, excluyendo la variable “receptores hormonales positivos” (no significativa), obtuvimos los siguientes resultados (Tabla 4.16), con el consiguiente modelo de regresión (Figura 4.28):

Tabla 4.16

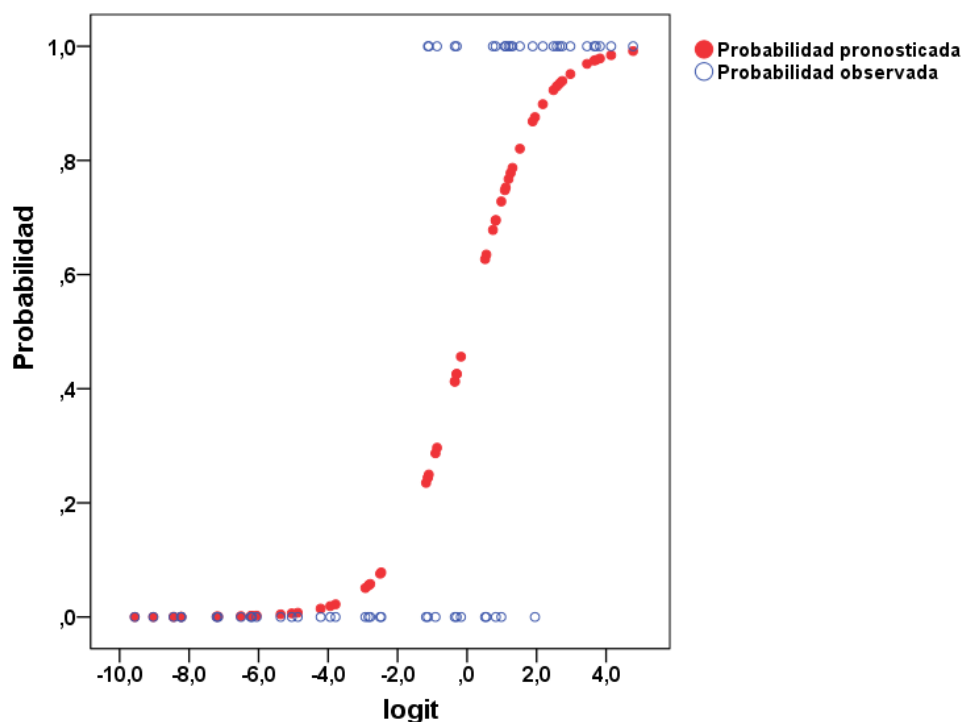
Análisis multivariante (regresión logística binaria) en la que se ha eliminado los receptores hormonales positivos, tomando como variable dependiente el resultado positivo de la LA

Variables independientes	β	Valor p	Odds Ratio (IC95%)
Tamaño tumor al diagnóstico	0,51	0,04	1,67 (1,02- 2,74)
Número ganglios ecografía	0,79	0,05	2,20 (1,01-4,77)
HER2 positivo	-3,30	0,02	0,04 (0,003-0,54)
Respuesta completa a QTNA	-2,60	0,03	0,07 (0,007-0,75)
DAD positiva	2,74	0,02	15,48 (1,68-142,78)
Constante	-4,43	<0,01	0,01

Nota. Variables independientes: el tamaño del tumor al diagnóstico, el número de ganglios vistos en ecografía preQTNA, HER2 positivo, respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST 1.1 y DAD positiva. R^2 de Nagelkerke = 0,70. QTNA: quimioterapia neoadyuvante. DAD: Disección axilar dirigida. LA: Linfadenectomía axilar.

Figura 4.28

Modelo de regresión logística del resultado de la LA.



Nota. Se ha representado en el eje “x” el logit (logaritmo neperiano de la Odds), y en el eje “y” la probabilidad pronosticada (rojo) y la observada (azul).

Sobre la bondad del modelo de regresión:

- La prueba ómnibus del modelo fue inferior a 0,01, lo que indicó que el modelo ayuda a explicar la variable dependiente (LA positiva).
- la R^2 de Nagelkerke fue de 0,73, por lo que el 73% de la variabilidad los resultados de la variable dependiente (LA positiva) fueron explicados por las variables independientes. Al ser superior al 50%, se consideró que explicaba un porcentaje elevado de los resultados de la LA.
- El porcentaje global correctamente clasificado fue del 83,1%. Al clasificar los resultados de manera correcta en un porcentaje mucho mayor del 50%, y junto con los resultados anteriores, el modelo de regresión se aceptó.

Nuevamente, observamos que las dos variables que más peso tienen en el modelo de regresión fueron (Figura 4.29):

- HER2 positivo como factor protector (OR 0,04, IC95% 0,003-0,54, valor $p=0,02$).
- DAD positiva como factor de riesgo para obtener la LA positiva (OR 15,48, IC95% 1,68-142,78, valor $p=0,02$).

Al sustituir los valores β en la ecuación de probabilidad (p) de obtener una LA positiva se quedaría la siguiente ecuación:

$$p = \frac{\exp(-4,43 + 0,51 \text{ Tamaño tumor} + 0,79 \text{ Núm. ganglios} - 3,30 \text{ HER2} - 2,60 \text{ Resp. QTNA} + 2,74 \text{ DAD})}{1 + \exp(-4,43 + 0,51 \text{ Tamaño tumor} + 0,79 \text{ Núm. ganglios} - 3,30 \text{ HER2} - 2,60 \text{ Resp. QTNA} + 2,74 \text{ DAD})}$$

Esta fórmula de regresión logística la hemos denominado “score predictivo de linfadenectomía positiva”. Un ejemplo de su uso sería el siguiente:

En una paciente con cáncer de mama N+ sometida a QTNA, el tamaño del tumor al diagnóstico medido con RMN es de 4,6 cm, el número de ganglios patológicos vistos por ecografía es de 2, es HER2 negativa, la respuesta a la QTNA ha sido incompleta, y la DAD ha sido positiva. ¿Cuál sería la probabilidad de que la LA fuera positiva?

$$p = \frac{\exp(-4,43 + 0,51 (\text{Tam. tumor} = 4,6) + 0,79 (\text{Ganglios} = 2) - 3,30 (\text{HER2} = 0) - 2,60 (\text{Resp. QTNA} = 0) + 2,74 (\text{DAD} = 1))}{1 + \exp(-4,43 + 0,51 (\text{Tam. tumor} = 4,6) + 0,79 (\text{Ganglios} = 2) - 3,30 (\text{HER2} = 0) - 2,60 (\text{Resp. QTNA} = 0) + 2,74 (\text{DAD} = 1))}$$

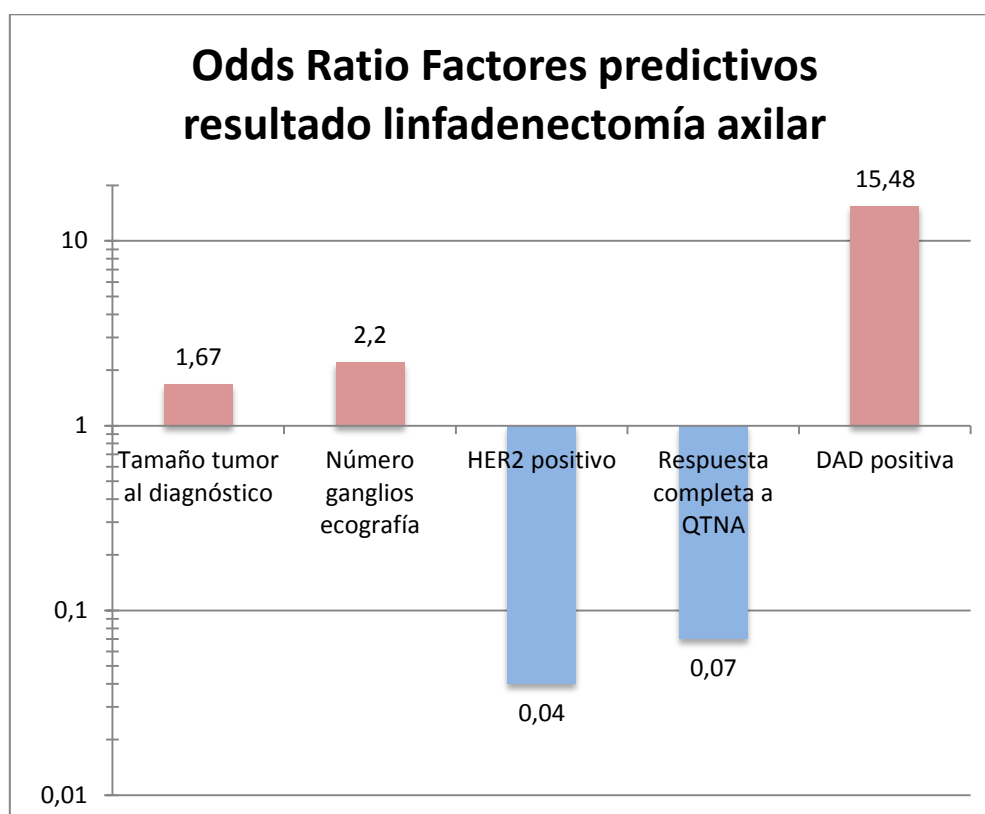
$$p = \frac{\exp(-4,43 + 2,35 + 1,58 - 0 - 0 + 2,74)}{1 + \exp(-4,43 + 2,35 + 1,58 - 0 - 0 + 2,74)}$$

$$p = \frac{\exp(2,24)}{1 + \exp(2,24)} \quad p = \frac{9,39}{1 + 9,39} \quad p = 0,90$$

Por tanto, la probabilidad de que esta paciente tenga una LA positiva es de 0,90, o del 90%.

Figura 4.29

Diagrama de barras en el que se representa en escala logarítmica la Odds Ratio de cada uno de los factores predictivos estadísticamente significativos del resultado de la LA.

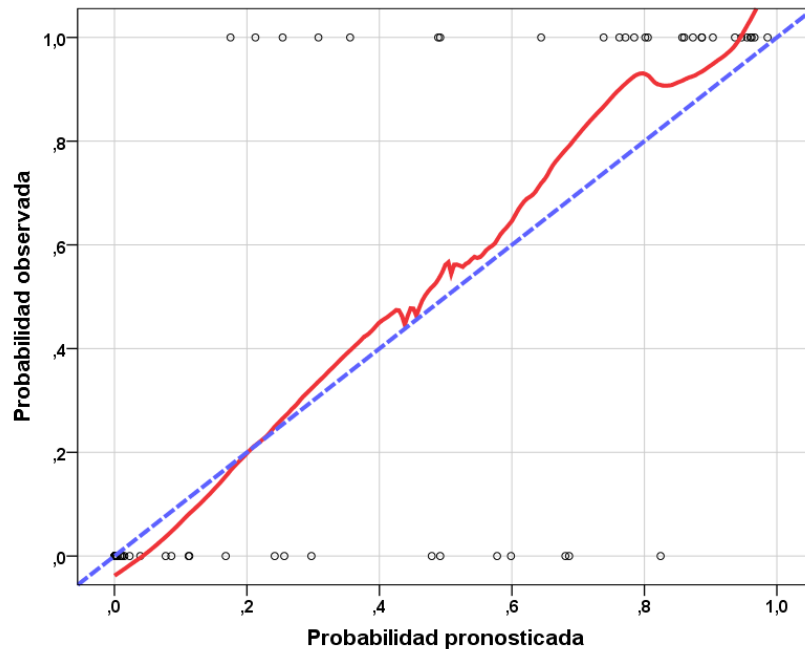


Nota. En azul se representan los factores protectores, y en rojo los factores de riesgo de obtener la LA positiva. QTNA = quimioterapia neoadyuvante. DAD = Disección axilar dirigida. LA = Linfadenectomía axilar.

Para medir la **calibración** de la regresión entre las LA positivas pronosticada por el modelo y las observadas, se realizó el test de Hosmer-Lemeshow, obteniendo un valor p de 0,65, muy superior a la significación estadística de 0,05, por lo que se aceptó la hipótesis nula de que el modelo está bien calibrado con los eventos observados. También se diseñó una curva de calibración LOESS, obteniendo una recta muy cercana a la diagonal, aunque con una discreta tendencia a sobreestimar el resultado (Figura 4.30).

Figura 4.30

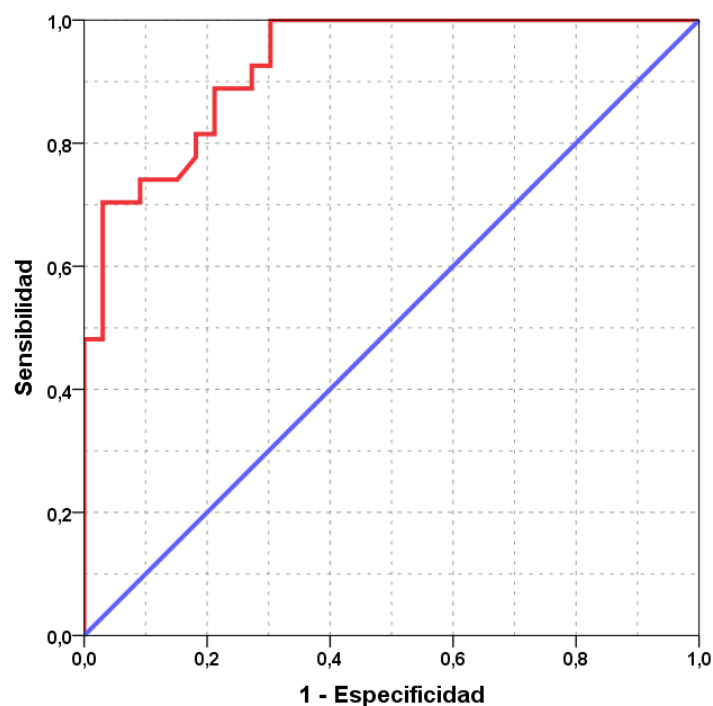
Curva de calibración LOESS en la que se representa el ajuste de mínimos cuadrados entre la probabilidad pronosticada por el modelo, y la observada en la muestra.



Para medir la **discriminación** del score a la hora de predecir un resultado positivo o negativo de la LA, hemos realizado una curva ROC (Figura 4.31), hallando un área bajo la curva (ABC) de 0,93 (IC95% 0,87-0,99). Y por último, con el fin de conocer el porcentaje de riesgo que mejor discrimina ese resultado, hemos calculado el *índice de Youden* de los diferentes valores de sensibilidad y especificidad, hallando que, con el mayor índice de Youden (0,7) la probabilidad (p) de 0,17 fue el punto de corte que mejor discriminaba un resultado positivo ($\geq 0,17$) y negativo ($< 0,17$) de la LA, con una sensibilidad del 100%, y una especificidad del 70% (Tabla 4.17).

Figura 4.31

Curva ROC de los resultados del score de LA positiva en las pacientes de la muestra en base a la LA positiva.



Nota. AUC: 0,93; $p < 0,01$. AUC = Área bajo la curva

Tabla 4.17

Distribución de sensibilidad, especificidad e índice de Youden según la probabilidad a partir de la cual el score predice una LA positiva.

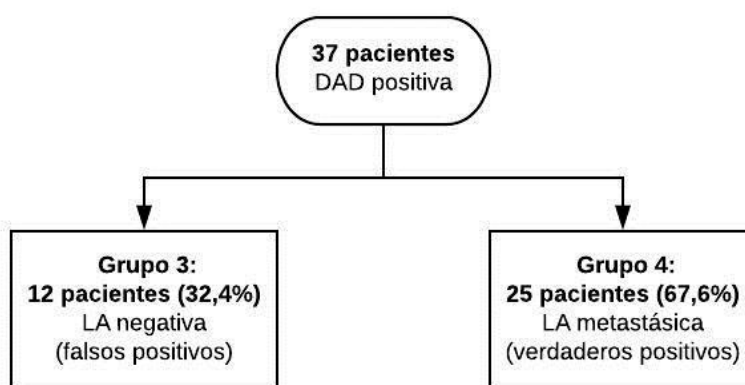
Positivo si probabilidad mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice Youden
0,000	1,000	1,000	0,00
0,002	1,000	,788	0,21
0,012	1,000	0,576	0,42
0,172	1,000	0,303	0,70
0,621	0,741	0,091	0,65
0,859	0,444	0,000	0,44
1,000	0,000	0,000	0,00

4.4.3 Análisis univariante comparando las pacientes con DAD positiva, pero sin afectación metastásica en la LA (Grupo 3) y las pacientes con afectación (Grupo 4).

Con el fin de conocer qué factores podrían influir en la probabilidad de un falso positivo (realizar LA cuando realmente no tiene afectación metastásica), se seleccionaron las 37 pacientes cuya DAD tenía afectación metastásica en alguno de los ganglios biopsiados, dividiéndolas en 2 grupos: **grupo 3** (pieza de LA negativa, es decir, “falso positivo”) con 12 pacientes (32,4%) y **grupo 4** (pieza de LA con metástasis en algún ganglio, es decir, “verdadero positivo”, con 25 pacientes (67,6%) (Figura 4.32).

Figura 4.32

Diagrama de flujo en el que se representan las pacientes con DAD positiva pero y LA negativa, y DAD y LA positiva.



Nota. DAD: Disección axilar dirigida. LA: Linfadenectomía axilar.

Al comparar el grupo 3 (falso positivo de la LA) y el grupo 4 (verdadero positivo de la LA), únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tamaño del tumor en cm, medido en RMN, tras QTNA (ycT) (cT0: Grupo 3 = 8 (66,7%), grupo 4 = 4 (33,3%); cT1: grupo 3 = 4 (23,5%), grupo 4 = 13 (76,5%); cT2: Grupo 3 = 0 (0,0), grupo 4 = 6 (100,0); cT3: Grupo 3 = 0 (0,0), grupo 4 = 2 (100,0); p=0,01). No se halló significación estadística en el resto de variables, aunque sí se observaron diferencias entre los grupos (Tabla 4.18).

Tabla 4.18

Análisis univariante de pacientes con DAD positiva, pero sin afectación metastásica en la LA y las pacientes con afectación

Características	Resultado positivo DAD (n=37)		Valor p
	Grupo 3 (LA negativa) (n=12)	Grupo 4 (LA positiva) (n=25)	
Edad – años	51,5 (41,9-61,1)	55,5 (49,8-61,2)	0,15
Lado tumor – no. (%)			
Derecho	7 (35,0)	13 (65,0)	0,72
Izquierdo	5 (29,4)	12 (70,6)	
Cuadrante – no. (%)			
Superoexterno	9 (40,9)	13 (59,1)	0,58
Superointerno	1 (25,0)	3 (75,0)	
Inferoexterno	1 (16,7)	5 (83,3)	
Inferointerno	1 (20,0)	4 (80,0)	
Mediana tamaño tumor RMN (RIC) – cm	2,0 (1,7-3,2)	3,5 (2,5-5,0)	0,14
Mediana no. ganglios sospecha ecografía (RIC)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,13
Mediana cortical ganglio mayor (RIC) – mm	4,0 (4,0-6,0)	7,0 (5,0-8,0)	0,22
cT– no. (%)			
1	6 (60,0)	4 (40,0)	0,10
2	4 (22,2)	14 (77,8)	
3	2 (22,2)	7 (77,8)	
Histología– no. (%)			
Ductal infiltrante	9 (33,3)	18 (66,7)	0,26
Lobulillar infiltrante	0 (0,0)	3 (100,0)	
Infiltrante sin tipo especial	3 (42,9)	4 (57,1)	
Grado histológico Bloom-Richardson– no. (%)			
1	1 (33,3)	2 (66,7)	0,97
2	2 (28,6)	5 (71,4)	
3	9 (33,3)	18 (66,7)	
Receptores hormonales– no. (%)			
Positivo	9 (28,1)	23 (71,9)	0,30
Negativo	3 (60,0)	2 (40,0)	
HER2– no. (%)			
Positivo	4 (50,0)	4 (50,0)	0,39
Negativo	8 (27,6)	21 (72,4)	
Perfil molecular– no. (%)			
Luminal A	4 (21,1)	15 (88,9)	0,09
Luminal B HER2+	3 (42,9)	4 (57,1)	
Luminal B HER2-	2 (33,3)	4 (66,6)	
HER2+ “puro”	1 (100,0)	0 (0,0)	
Triple negativo	2 (50,0)	2 (50,0)	
Mediana duración QTNA (RIC) – Meses	6 (5-6)	6 (5-6)	0,45
ycT – no. (%)			
0	8 (66,7)	4 (33,3)	0,01
1	4 (23,5)	13 (76,5)	
2	0 (0,0)	6 (100,0)	
3	0 (0,0)	2 (100,0)	
ycN – no. (%)			
0	8 (34,8)	15 (65,2)	1,0
1	4 (28,6)	10 (71,4)	
Respuesta a QTNA según RECIST – no. (%)			
Respuesta completa	5 (62,5)	3 (37,5)	0,08
Respuesta parcial	7 (24,1)	22 (75,9)	
OSNA ganglio centinela – no. (%)			

Negativo/CTA	2 (40,0)	3 (60,0)	0,95
Micrometástasis	3 (33,3)	6 (66,7)	
Macrometástasis	7 (38,9)	11 (61,1)	
Resultado ganglio centinela – no. (%)			
Positivo	10 (37,0)	17 (63,0)	1,0
Negativo	2 (40,0)	3 (60,0)	
OSNA ganglio clipado – no. (%)			
Negativo/CTA	0 (0,0)	3 (100,0)	0,28
Micrometástasis	4 (36,4)	7 (63,6)	
Macrometástasis	8 (36,4)	14 (63,6)	
Resultado BCLIP – no. (%)			
Positivo	12 (36,4)	21 (63,6)	0,54
Negativo	0 (0,0)	3 (100,0)	

Nota. RIC = Rango intercuartil. QTNA = quimioterapia neoadyuvante. OSNA = One-Step Nucleid Acid Amplification. CTA: Células tumorales aisladas. BSGC = Biopsia selectiva ganglio centinela. BCLIP = Biopsia ganglio clipado. DAD = Disección axilar dirigida

4.4.4 Análisis multivariante (regresión logística binaria) de factores predictivos del resultado falso positivo de la DAD.

Al no encontrar diferencias estadísticamente significativas en las principales variables comparadas, se diseñó una segunda regresión logística binaria, tomando como variable dependiente el resultado “falso positivo” de la DAD (DAD positiva, pero LA negativa), y como variables independientes, las mismas variables que en análisis multivariante anterior, sustituyendo el resultado de la DAD por la presencia de micrometástasis en dicha técnica: Tamaño del tumor al diagnóstico, número de ganglios vistos en ecografía preQTNA, receptores hormonales positivos, HER2 positivo, respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST 1.1 y presencia de micrometástasis en alguno de los ganglios de la DAD, sin macrometástasis en ninguno de ellos (Tabla 4.19).

Tabla 4.19

Análisis multivariante (regresión logística binaria) tomando como variable dependiente el resultado falso positivo de la LA

Variables independientes	β	Valor p	Odds Ratio (IC95%)
Tamaño tumor al diagnóstico	-0,38	0,16	0,68 (0,40-1,17)
Número ganglios ecografía	-1,03	0,07	0,36 (0,17-1,09)
Recep. Hormonales positivos	-2,36	0,12	0,10 (0,01-1,86)
HER2 positivo	3,12	0,04	22,63 (1,14-450,98)
Respuesta completa a QTNA	2,79	0,07	16,23 (0,79-335,11)
Micrometástasis DAD	-0,66	0,62	0,52 (0,04-7,05)
Constante	3,98	0,06	53,44

Nota. Se expresa valor β y la Odds Ratio de cada variable independiente: el tamaño del tumor al diagnóstico, el número de ganglios vistos en ecografía pre-QTNA, receptores hormonales

positivos, HER2 positivo, respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST 1.1 y micrometástasis en la DAD. R^2 de Nagelkerke = 0,508. QTNA: quimioterapia neoadyuvante. DAD: Disección axilar dirigida. LA: Linfadenectomía axilar.

Únicamente se encontró como factor de riesgo independiente de un resultado falso positivo en la DAD la presencia de HER positivo (OR = 22,6, IC95% 1,1-451,0, valor $p = 0,04$). En el resto de variables independientes no se halló significación estadística, si bien el número de ganglios en la ecografía al diagnóstico, y la respuesta completa a la QTNA presentaron valores p cercanos a la significación ($p = 0,07$ en ambas variables).

Sobre la bondad del modelo de regresión:

- La prueba ómnibus del modelo fue igual a 0,012, lo que indica que el modelo ayudó de manera regular a explicar la variable dependiente.
- la R^2 de Nagelkerke fue de 0,51, por lo que el 51% de la variabilidad de los resultados de la variable dependiente (LA positiva) fueron explicados por las variables independientes. Al ser escasamente superior al 50%, se consideró que explicaba un porcentaje intermedio de los resultados de la LA.
- El porcentaje global correctamente clasificado fue del 72,2%, mayor del 50%,
- La calibración de la regresión medida con el test de Hosmer-Lemeshow, obtuvo un valor p de 0,93, por lo que al ser mayor 0,05, se aceptaría la hipótesis nula de que el modelo está bien calibrado.

Al haber obtenido significación estadística únicamente en una variable, junto con que el 51% de los resultados “falsos positivos” fueron explicados únicamente por esa variable, el modelo de regresión no se consideró válido para desarrollar una ecuación de regresión logística múltiple y un score que pudiera predecir de manera fiable el resultado “falso positivo” de la LA en base a las variables propuestas.

5. DISCUSIÓN

5.1 FACTIBILIDAD Y DIFICULTADES TÉCNICAS DE LA DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA.

La factibilidad de la DAD ha sido el primer escalón a superar por todos los grupos de trabajo que empezaron a realizar dicha técnica. En nuestro estudio, mientras que los resultados en cuanto a la colocación del clip en los ganglios afectos pueden considerarse suficientemente buenos y uniformes, no lo fueron tanto en lo referente a la localización preoperatoria y la recuperación quirúrgica, como se expone a continuación.

5.1.1 Factibilidad de la colocación de clips de marcaje en ganglios afectos.

El primer paso para la realización de la DAD es la colocación ecoguiada, antes de comenzar la QTNA, de uno o varios clips en los ganglios axilares afectos, de cara a poder localizarlos posteriormente para su recuperación quirúrgica. La técnica de marcaje axilar es, según nuestros resultados y los de otros estudios publicados al respecto, relativamente sencilla, factible y reproducible considerando que la indicación ha sido revisada por un comité multidisciplinar de mama, y la técnica realizada por un radiólogo experto en patología mamaria (176).

En nuestro trabajo, en los 60 casos (100%) se pudo colocar un total de 74 clips de marcaje previamente al comienzo de la administración de la QTNA, sin dificultades técnicas ni complicaciones durante el procedimiento. En los estudios de factibilidad previos, como el realizado por Caudle en 2015 previo a la publicación del estudio de validación de la técnica (177), realizaron marcaje axilar en 12 pacientes, siendo exitoso en todos ellos. En series posteriores publicadas en 2018, con mayor número de pacientes, como la del grupo coreano de Kim (155) con 20 pacientes, y la del grupo alemán de Hartmann (160) con 30 pacientes, los resultados fueron los mismos: no hubo ninguna dificultad técnica en la colocación de los clips, realizándose con éxito en todos los casos.

Por tanto, tanto nuestro trabajo como los estudios previos coinciden: el marcaje axilar ganglionar con clip es una técnica segura, factible y reproducible siempre y cuando lo haga un radiólogo experto y en pacientes adecuadamente seleccionadas.

5.1.2 Factibilidad de la localización preoperatoria de los ganglios marcados.

Mientras que no parece haber dudas en la factibilidad del marcaje pre-tratamiento de los ganglios patológicos, sí que las hay para la localización inmediatamente preoperatoria, como se expone a continuación.

En nuestra serie, en la que se utilizó un arpón preoperatorio con colocación guiada por ecografía como método localizador, hubo dificultades técnicas en la localización ecográfica del ganglio marcado con clip en 3 pacientes (5%), no pudiendo colocarse el arpón en 1 de ellos (1,7%). Revisando los estudios de factibilidad previos en los que también se usó un arpón como método localizador, el grupo de Kim et al. (155) pudo colocar el arpón correctamente en las 20 pacientes estudiadas (100%), así como en la serie de 25 pacientes (100%) publicada por Balasubramanian et al. (178), porcentajes semejantes a los de nuestros resultados (98,3%).

Sin embargo, estos resultados contrastan con los referidos por otros estudios de factibilidad. Hartmann et al. (160) publicó resultados mucho más desalentadores respecto a la técnica con arpón: tras la QTNA, el ganglio clipado solo fue visible en 25 pacientes (83,3%), y el el arpón solo pudo implantarse en 24 pacientes (80%). Estos resultados son similares a los publicados en un trabajo reciente (179), en el que se estudió la factibilidad en 37 pacientes, con una tasa de identificación del ganglio clipado del 78%. Ambos estudios concluyeron que la colocación del arpón tiene una curva de aprendizaje no despreciable, y que podría no ser el método más adecuado, debido a la respuesta anatómica ganglionar y al desplazamiento del clip durante la QTNA.

Dado que la principal dificultad en la colocación del arpón parece residir en la adecuada visualización ecográfica del clip previamente colocado antes de la QTNA, se han investigado otros métodos para mejorar la misma. El clip Hydromark[®], recubierto de hidrogel, permite una mejor visión ecográfica al crear una interfase líquida que rodea al clip. Fue utilizado en el estudio de factibilidad de Caudle (177), con una tasa de localización del 100%. Nuestro grupo no tiene suficiente experiencia en su uso, ya que sólo pudimos utilizarlo en 1 caso. Otro tipo de clip, realizado con nitinol trenzado que permite ser modelado tridimensionalmente (Tumark Vision[®]), posibilita una mejor visualización espacial debido a dicha estructura tridimensional. El grupo alemán de Rüländ (180) publicó en 2019 una serie de 23 pacientes con marcaje de ganglios axilares utilizando el clip Tumark, pudiendo localizarlo en todos los casos tras su implantación, sin embargo, no se explicita la tasa de recuperación posterior, y uno de los autores del estudio declaró conflictos de interés con la casa comercial, por lo que no parece que se pueda considerar un estudio completamente válido para demostrar su superioridad. A pesar de ello, en la mayoría de los casos de nuestra serie usamos este tipo de clip, con buenos resultados globales (tasa de recuperación de 96,7%), por lo que en nuestra experiencia, y coincidiendo con Rüländ et al., el clip de nitinol es válido para su visualización y localización preoperatoria.

Por tanto, dado los resultados dispares que existen en la literatura en relación con la visualización ecográfica del clip, la localización preoperatoria del clip parece ser el paso técnico más complicado de la DAD, con tasas de localización que varían entre el 78% y el 100%.

5.1.3 Factibilidad de la recuperación intraoperatoria del ganglio centinela y del ganglio marcado.

En cuanto a la recuperación del ganglio centinela (que puede coincidir o no con el ganglio marcado), existe controversia sobre el mejor método para su realización. La técnica de marcaje doble con el radiotrazador y azul de metileno ha sido la técnica más extendida en el ámbito de las pacientes con indicación quirúrgica primaria (sin QTNA) (24), si bien en la actualidad, su utilidad no está tan clara, al haberse encontrado que no aumenta la tasa de identificación, el número de ganglios biopsiados, ni mejora la TFN (33,34), por lo que a día de hoy, se considera válido omitir la utilización del colorante vital. En la incorporación de la técnica de BSGC hace años, nuestro grupo de trabajo validó la misma mediante la técnica de radiotrazador único, omitiendo el uso de azul de metileno. La facilidad de identificación y direccionamiento de la disección mediante la técnica nuclear, así como los problemas relacionados con los colorantes vitales (reacciones alérgicas, pigmentación de la piel, y la falta de orientación espacial en la localización por la difusión del azul por el tejido adiposo axilar) decantaron el uso de la técnica nuclear sin colorante en nuestro grupo.

En referencia a la factibilidad de la exéresis quirúrgica del ganglio marcado, parece ir en concordancia con los resultados de la visualización y localización preoperatoria. En nuestro trabajo, 7 casos (11,7%) tuvieron dificultades en la localización intraoperatoria del ganglio clipado, que pudieron solventarse parcialmente marcando con arpón directamente el ganglio con aspecto ecográfico de malignidad. Sin embargo, y como ya se ha comentado, en uno de los casos no pudo visualizarse ni el clip ni el ganglio patológico en la localización ecográfica preoperatoria, por lo que no pudo realizarse la BCLIP.

En los estudios de factibilidad publicados, los resultados obtenidos en la recuperación quirúrgica del ganglio marcado también van en relación con la facilidad de localización preoperatoria. En el estudio de Caudle et al. (177) pudieron localizar y recuperar el ganglio clipado en todos los casos. En el caso de Kim et al. (155) la tasa de localización preoperatoria fue de un 100%, pero en uno de los casos con doble marcaje no se consiguió recuperar uno de los 2 ganglios implantados (tasa de recuperación del 95,8%). En el trabajo alemán de Hartmann et al. (160) el arpón solo

pudo implantarse en 24 pacientes (80%), y la tasa de recuperación fue del 70,8%, mientras que la del grupo inglés de Balasubramanian (178) fue del 92%. En un estudio reciente australiano (179), se comunica una tasa de recuperación del 100% si el ganglio clipado fue localizado preoperatoriamente, y del 68% si no se consiguió encontrar previamente a la cirugía. Esto nos lleva a pensar en que, dado que el condicionante es la localización preoperatoria del ganglio, depende tanto del tipo de clip y localizador utilizado, como la experiencia de la unidad de mama correspondiente.

Por ello, alguno de los grupos de trabajo mencionados han utilizado otro tipo de técnica de localización: el marcaje con semillas de I^{125} . Caudle et al (177) utilizó estas semillas en 10 casos, pudiendo localizar el ganglio correctamente en todos ellos, y sin que hubiera interferencia con la BSGC. Estos resultados fueron corroborados en el que fue el estudio más importante sobre las semillas yodadas en ganglios axilares, el MARI (139), con 100 pacientes marcadas, y una tasa de recuperación del 97%. Sin embargo, aunque los resultados de los estudios publicados sean buenos, existen limitaciones en este procedimiento, como su tiempo de vida media (de unos 60 días), la radiactividad que genera, y la necesidad de un servicio de Medicina Nuclear, no disponible en todos los centros. Por ello, el grupo alemán de Hartmann (160) recomienda utilizar otros métodos, si es posible, sin radiactividad.

Otro método, ya utilizado de manera segura en la localización de lesiones no palpables de mama para la cirugía conservadora (146), y en estos momentos en investigación, es el uso de semillas ferromagnéticas que pueden ser localizadas por sondas que generen un campo magnético alternante. Ha sido aprobado recientemente la posibilidad de implantación a largo plazo (inicialmente solo estaba autorizada su implantación menor a 30 días) lo que los hace adecuados en este contexto de QTNA (cuya duración mediana en nuestro estudio de unos 6 meses). Hasta donde tenemos conocimiento, sólo se ha publicado hasta la fecha un estudio de factibilidad de la semilla ferromagnética como técnica de localización para ganglios axilares (147), con una tasa de detección del 97%. Esta técnica parece una buena alternativa sin radiactividad al marcaje clásico con arpón, aunque es necesario un mayor número de estudios que corroboren su seguridad y que confirmen tasas de recuperación altas.

5.1.4 Concordancia entre el ganglio clipado y el ganglio centinela

Otro dato fundamental a la hora de realizar la DAD es conocer en cuántos casos el ganglio clipado coincide con uno de los ganglios centinela, ya que precisamente las pacientes cuyo ganglio marcado no sea un centinela serán las que se verán más beneficiadas por esta técnica.

En nuestro trabajo, la tasa de coincidencia entre ganglio clipado y centinela fue del 53,3% (32 casos), siendo dichos ganglios independientes en un 40% de los casos (24 casos). Es un porcentaje de no concordancia elevado, lo cual indica la importancia de asociar la BCLIP a la BSGC con el fin de poder recuperar todos los ganglios sospechosos.

El porcentaje de no concordancia de nuestro estudio es notablemente superior al de los trabajos previamente publicados, si bien los porcentajes varían mucho dependiendo del estudio. En el ACOSOG Z1071 (138), la tasa en la que ambos ganglios eran diferentes fue de un 24,1%, en el trabajo de validación de Caudle et al. (11) fue de un 23%, y en estudios posteriores varió entre un 13-14% (178,179) hasta un 64% (155,160). No sabemos exactamente por qué nuestra serie tiene esa tasa de no concordancia tan elevada, pero en lo que sí coincidimos es que ante la gran variabilidad de porcentajes, todos ellos superiores al 10%, es imprescindible realizar ambos procedimientos para estar seguros de que se está reestadificando la axila de manera correcta tras la QTNA.

Tabla 5.1

Resumen de varios estudios de factibilidad recientes de la DAD

	Número de pacientes	Tipo localizador preoperatorio	Tasa éxito marcaje clip	Tasa localización preoperatoria	Tasa recuperación quirúrgica	Tasa no concordancia GCLIP-GC
Caudle et al. (2015) (177)	12	10 semilla radiactiva 2 arpón	100%	100%	100%	20%
Kim et al. (2018) (155)	20 (24 clips)	Arpón	100%	100%	95,8%	29,2%
Hartmann et al. (2018) (160)	30	Arpón	100%	80%	70,8%	64,3%
Rüland et al. (2019) (180)	23	Clip nitinol trenzado (Tumark Vision®)	100%	100%	-	-
Balasubramanian et al. (2019) (178)	25	Arpón	100%	-	92%	13%
Kanesalingam et al. (2020) (179)	37	-	100%	78%	100% localización pre-Qx 68% no localización pre-Qx	14%
Flores-Funes et al. (2019)	59	Arpón	100%	96,7%	88,3%	53,3%

Nota. Se expresa el número de pacientes, el localizador preoperatorio utilizado, y la tasa de éxito de marcaje, de localización preoperatoria, recuperación quirúrgica, y de no concordancia entre el GCLIP y el GC. DAD = Disección Axilar Dirigida. GCLIP = Ganglio Clipado. GC = Ganglio centinela. Qx = quirúrgico.

5.2 VALIDEZ DE LA DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA PARA PREDECIR EL RESULTADO DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.

5.2.1 Validez de la BSGC para predecir el resultado de la linfadenectomía axilar

Como se ha comentado en la introducción, las primeras aproximaciones al manejo axilar en pacientes sometidas a QTNA supusieron el uso de la BSGC para reestadificar a las pacientes después de dicho tratamiento. Los resultados de esta técnica fueron muy prometedores en el subgrupo de pacientes con **ganglios axilares negativos al diagnóstico**, tal y como presentó el estudio de Hunt et al. publicado en 2009 (181), con una TFN del 5,9%. Estos resultados fueron corroborados por el grupo español de Navarro-Cecilia, del complejo hospitalario de Jaén (182). Evaluaron a las pacientes cN0 sometidas a QTNA, dividiendo en 2 brazos: 71 pacientes a las que se hizo BSGC después de la QTNA, y 40 a las que se hizo antes. En el grupo de la BSGC antes de la QTNA, la biopsia fue positiva en el 45% de los casos, y en el grupo de después, 21,1% fueron positivas. Aunque no se realizó LA en las pacientes con biopsia negativa, concluyen que la BSGC tras la QTNA puede reducir los positivos y disminuir la necesidad de LA en comparación con las pacientes a las que se realiza la BSGC antes de la QTNA. Estos resultados parecían validar la hipótesis de que en pacientes sometidas a QTNA en las que no se haya demostrado presencia de metástasis axilares mediante técnicas de imagen en el momento del diagnóstico y estadificación inicial, la BSGC resulta un método válido para reestadificarlas y evitar LA innecesarias.

Sin embargo, los resultados han sido muy diferentes en las pacientes donde se detecta **afectación metastásica axilar al diagnóstico** (tabla 5.2). Ya en 2012, Alvarado et al. (8) publicaron una serie de 150 pacientes cN+ que recibieron QTNA y después se realizó BSGC. Su TFN fue del 20,8%, que se reducía a 16,1% en las pacientes con normalización de los ganglios en la ecografía postQTNA. Al año siguiente se publicó el estudio SENTINA (9), multicéntrico que estudió 1737 pacientes que recibieron QTNA. En el brazo de pacientes cN+ a las que se realizó BSGC (n=592) la TFN fue del 14,2%. En el mismo año se publicaron los primeros resultados del ACOSOG Z1071 (5) que estudió 649 pacientes y obtuvo una tasa de falsos negativos del 12,6% incluso en pacientes con 2 o más ganglios biopsiados. En el estudio de Caudle (11) sobre la DAD, analizaron un subgrupo de 118 pacientes en el que usaron solamente la BSGC siendo la TFN fue del 10,1%, mejor que los datos previos, pero insuficiente para validar la técnica.

En 2015, para unir y resumir los resultados de los estudios previos, van Nijnatten et al. (183) publicaron una revisión sistemática con metaanálisis de 8 estudios sobre la BSGC tras QTNA en pacientes cN+, con un total de 1395 pacientes incluidas. La tasa de detección del GC estimada global fue del 92,3%, y la TFN estimada fue de 15,1%, y empeora si solamente se analizó un ganglio (23,9%). Analizando nuestros resultados tomando únicamente la BSGC como test diagnóstico para reestadificar la axila, encontramos resultados similares a la de estos estudios: una TFN de 15,4% (4 de 53 pacientes), una probabilidad pre-test de 39,6%, con una probabilidad post-test negativa del 16%. Estos datos invalidan la BSGC como una prueba que permita descartar enfermedad axilar residual tras el tratamiento neoadyuvante. Aun así, algunos estudios (5,9,184) recomiendan utilizar la técnica, con buenos resultados sobre todo si se utiliza doble trazador y se recuperan 3 o más ganglios “centinelas”; aunque parece obvio que cuantos más ganglios se recuperen, mayor es la probabilidad de detectar un positivo si lo hubiera (lo que lo acerca a la técnica ya abandonada del “muestreo axilar” que precedió a la BSGC) esta recomendación siempre ha resultado complicada de sostener ya que, en principio, no es posible recuperar 3 o más ganglios centinelas “a voluntad del cirujano”, salvo que los criterios de caracterización de los mismos se hagan más “laxos” (ganglios con *aspecto patológico macroscópico*, ganglios vecinos al *verdadero centinela*, muestreo más o menos aleatorio, etc.). Nuestra serie muestra una mediana de ganglios centinela recuperados de 1 (RIC 1-2) que haría inviable esta aproximación técnica.

La conclusión de todos estos estudios, y la que también extraemos de nuestro trabajo es clara: la BSGC no ha demostrado la suficiente validez para poder descartar enfermedad metastásica axilar tras QTNA en pacientes cN+, por lo que resulta necesario encontrar otra forma de reestadificar la axila que mejore las tasas de falsos negativos (el VPN, por tanto).

Tabla 5.2

Resumen de estudios de validación de la BSGC como técnica para la reestadificación axilar tras QTNA en pacientes con afectación metastásica axilar al diagnóstico.

	Alvarado et al. (2012) (8)	SENTINA (2013) (9)	ACOSOG Z1071 (2013) (5)	van Nijnatten et al. (2015) (183)	Caudle et al. (2016) (11)	Flores-Funes et al. (2019)
Número pacientes	150	592	649	1395	118	53
Tasa falsos negativos	20,8%	14,2%	12,6%	15,1%	10,1%	15,4%
	16,1%		(Biopsia >2 ganglios y doble trazador reduce TFN)	23,9%		
	(si normalización ganglios tras QTNA)			(si solamente se analizó un ganglio)		

Nota. QTNA = Quimioterapia neoadyuvante

5.2.2 Validez de la BCLIP para predecir el resultado de la linfadenectomía axilar

Como respuesta a la elevada TFN de la BSGC, surgió la hipótesis del marcaje de los ganglios axilares patológicos previo a la QTNA, con el fin de, tras terminar el tratamiento neoadyuvante, poder reestadificar a las pacientes localizando y biopsiando los ganglios inicialmente metastásicos previamente marcados. Uno de los estudios pioneros y de mayor validez en el marcaje axilar fue el estudio MARI (139), en el que utilizaron semillas de yodo 125, analizaron 100 pacientes, e identificaron correctamente 65 de 70 pacientes con metástasis axilar residual (TFN = 7%).

Sin embargo, los estudios posteriores no analizaron únicamente la BCLIP, sino como complemento a la BSGC (la llamada técnica DAD). En algunos trabajos, se intuye la TFN de la biopsia del ganglio clipado de manera aislada en los resultados que se comunican, como en un estudio de 2017 (158) en el que, de 31 biopsias del ganglio clipado que realizaron, 1 de ellas fue negativa, pero la BSGC fue positiva (TFN 3,2%). Por el contrario, en un estudio turco de 2018 con 98 pacientes (156), la TFN fue del 4,2% cuando el ganglio clipado y el centinela coincidían, pero, sin embargo, cuando no coincidían, la TFN ascendía a 16,7%, lo que indirectamente indica que la BCLIP como técnica aislada dista de ser suficientemente válida para la reestadificación axilar. Nuestra experiencia, a la vista de los resultados (TFN=19%, probabilidad pre-test = 44%, probabilidad post-test negativa = 19%), nos hace pensar también que la BCLIP de manera aislada no tiene la validez necesaria para descartar afectación metastásica axilar.

Sin embargo, dada la falta de estudios dirigidos únicamente a estudiar la validez de la BCLIP, existe poca información sobre la validez de esta técnica realizada de manera aislada y, por tanto, debemos interpretar estos resultados con cautela.

5.2.3 Validez de la BSGC + BCLIP (DAD) para predecir el resultado de la linfadenectomía axilar

Como ya se ha comentado, los estudios sobre este tema se focalizaron en complementar la BSGC con la técnica de marcaje y recuperación del ganglio marcado (lo que se bautizó como “*Targeted Axillary Dissection*”, o traducido al español, “*Dissección Axilar Dirigida*”). De estas primeras evidencias surge el objetivo principal de esta tesis doctoral.

Nuestros resultados, en concordancia a los que se expondrán a continuación (tabla 5.3), ilustran claramente la mejora de la validez al combinar la BSGC y la BCLIP. Mientras que, como se ha comentado previamente, la TFN de la BSGC y de la BCLIP fue del 15,4% y del 19%, respectivamente, al combinar ambas pruebas (considerar que si una de ellas es positiva, el test es positivo), la TFN se redujo a 8,7%, con una probabilidad pre-test del 45%, y una probabilidad post-test negativa del 9%. Considerando el límite de la TFN en un 10% para considerar válida una prueba para descartar enfermedad, se cumple el objetivo de validación de la técnica.

Por el contrario, la DAD no es un test de reestadificación válido para confirmar la afectación axilar (del resto de los ganglios axilares, al menos), a la vista de nuestros resultados: una especificidad del 63,6%, un VPP del 67,6%, y una probabilidad post-test positiva del 68%. Si bien el valor predictivo y la probabilidad post-test positiva también mejora en la DAD en comparación con la BSGC y la BCLIP aisladas, está sin duda lejos de alcanzar valores adecuados para confirmar la afectación axilar restante o *residual*. En nuestra experiencia, ello se debe a que en numerosos casos (12 pacientes de 60, 32,4%), el o los únicos ganglios con afectación metastásica son aquellos que se biopsian, estando el resto de los ganglios axilares libres de enfermedad. Es por ello por lo que realizamos un estudio de pruebas diagnósticas alternativo, tomando como Gold Standard la ausencia de pCR ganglionar (es decir, la afectación metastásica de la DAD, de la LA, o de ambas), obteniendo, como era de esperar, valores de especificidad y VPP del 100%. En nuestra opinión, la referencia debería ser esta, ya que, de no realizarse la DAD, el ganglio patológico se habría encontrado en la pieza de LA, por lo que la LA hubiera sido positiva. Sin embargo, debido al interés por conocer el poder discriminatorio de la técnica, tomamos como análisis principal el que la referencia sea únicamente la afectación metastásica en la

LA, con el fin de saber si la DAD es válida para confirmar la enfermedad. En la situación actual, el problema que más interesa resolver desde el punto de vista del manejo clínico es comprobar que ha habido respuesta patológica a la QTNA, es decir, asegurar con alta probabilidad que si la DAD es negativa, el resto de la axila también lo será y podemos evitar la linfadenectomía innecesaria en estas pacientes con seguridad. En esto se ha centrado este estudio, y también los trabajos publicados previamente:

En el estudio ACOSOG Z1071 (138), se presentó la validez del marcaje de los ganglios con clip en 203 pacientes en concordancia con la BSGC. En el 75,9% de los casos el clip coincidía con el ganglio centinela, y cuando así era, la TFN fue del 6,8%, y cuando no, la TFN fue de 19%. En otro estudio semejante publicado 2018 con una muestra de 98 pacientes (156), la coincidencia entre el ganglio centinela y el ganglio clipado fue del 81,4%. Su TFN fue del 4,2% cuando el ganglio clipado y el centinela coincidían. Sin embargo, si no coincidían, la TFN ascendía a 16,7%.

El principal problema de estos estudios fue que no recuperaron el ganglio con el clip a menos que coincidieran el ganglio centinela, por lo que no realizan la DAD como tal, pero sirvió como una de las primeras aproximaciones para plantear recuperar el ganglio clipado, coincidiera o no con el ganglio centinela.

Esto fue lo que publicó el grupo de Caudle (11) en base a los resultados del ACOSOG Z1071: en las 191 pacientes estudiadas realizaron la combinación de BSGC y BCLIP (DAD), el ganglio centinela no coincidía con el ganglio clipado en un 23 % de los casos. Sin embargo, al biopsiar tanto el ganglio centinela como el marcado, obtuvieron una TFN del 4,2%, mientras que usando solamente la BSGC la TFN fue del 10,1%. Un estudio posterior, el trabajo español ILINA, confirmó el alto valor predictivo negativo de la DAD al analizar 46 pacientes (161), utilizando como método localizador la ecografía intraoperatoria. En un 77% de los casos el ganglio centinela y el ganglio clipado coincidían, siendo su tasa de falsos negativos global del 4,1%. En comparación con nuestro trabajo, los resultados son notablemente mejores, si bien los estudios no son completamente comparables al usar diferentes técnicas de marcaje (semilla yodada vs ecografía intraoperatoria vs arpón), y tener tres veces más tamaño muestral el trabajo de Caudle, no existiendo una justificación del tamaño muestral (y, por tanto, del poder estadístico), en el ILINA. Existen otras publicaciones sobre la DAD, pero en ninguno de ellos se realiza LA como test de referencia para poder validar adecuadamente la técnica en el grupo investigador.

En 2019 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis (185), incluyendo 20 trabajos, 17 en los que analizan el ganglio centinela, 1 el estudio MARI, y 2 la DAD (los 2 únicos trabajos de validación con LA publicados hasta esa fecha, Caudle et al. y el ILINA). La tasa de falsos negativos de estos trabajos sobre la DAD varió entre el 4-7%. Si bien los estudios son heterogéneos e insiste en que son necesarios más estudios prospectivos multicéntricos, su conclusión fue el que método más válido es la DAD. Dicha conclusión fue reafirmada por esta revisión narrativa reciente (186), en el que se resumió todo el manejo axilar actual en el cáncer de mama. Recomendó que con la evidencia disponible, tras la QTNA, se debe realizar la DAD, y cualquier ganglio positivo implica que debe completarse la LA, mientras no se demuestre que la radioterapia es segura en este grupo de pacientes.

Tabla 5.3

Resumen de estudios de validación de la DAD como técnica para la reestadificación axilar tras QTNA en pacientes con afectación metastásica axilar al diagnóstico.

Estudios	Número pacientes	Tipo localizador preoperatorio	Tasa concordancia		
			GCLIP y GC	TFN	pCR
MARI (2015) (139)	100	Semilla yodada	-	7,0%	26%
Caudle et al. (2016) (11)	191	Semilla yodada	77%	4,2%	41%
ILINA (2018) (161)	46	Ecografía intraoperatoria	77%	4,1%	31,7%
Flores-Funes et al. (2019)	60	Arpón	53,3%	8,7%	30,5%

Nota. DAD = Disección Axilar Dirigida. QTNA: Quimioterapia neoadyuvante GCLIP = Ganglio Clipado. GC = Ganglio centinela. TFN = Tasa de Falsos Negativos. pCR = pathological Complete Response.

Como en el caso de la BSGC aislada, un factor que podría influir en la validez de la DAD, y sobre todo, en su TFN, es el número de ganglios analizados intraoperatoriamente. Diversos estudios ya comentados, como el SENTINA (9), el ACOSOG Z1071 (5), y la revisión de van Nijnatten et al (183), reportan que, si se biopsian más de 2 ganglios, la TFN se reduce al 4-9% respecto a valores entre el 12 y el 18% si se biopsian 2 o menos ganglios. Incluso la breve mención de las guías clínicas más actuales (187,188) sobre el valor de la BSGC y de la DAD tras QTNA (que se comentará más adelante) mencionan que para poder omitir la LA, se deben biopsiar y analizar intraoperatoriamente más de 2 ganglios, incluyendo el marcado. En nuestra opinión, este factor debe ser interpretado con cautela, puesto que los estudios

en los que se basa la recomendación de las guías han estudiado únicamente la validez de la BSGC, y no la de la DAD. Es cierto que en nuestro estudio, al realizar el estudio de pruebas diagnósticas en los grupos de diferencias de pacientes con 2 o menos, o más de 2 ganglios analizados, obtenemos diferencias notables en todos los valores diagnósticos, sobre todo en el VPN, que se incrementa desde un 85,7% a un 100% si se biopsiaron más de 2 ganglios. Sin embargo, este resultado obedece a que en los 2 casos falsos negativos evidenciados, se biopsió únicamente 1 ganglio. El que este resultado dependa únicamente de 2 casos nos resulta insuficiente para poder hacer esa afirmación, y fue por ello por lo que incluimos el análisis de 2 o menos ganglios dentro del análisis uni y multivariante para estudiar su influencia en el resultado de la LA, evidenciando claramente que no hubo diferencias estadísticamente significativas (Pacientes con 2 o menos ganglios biopsiados: LA negativa = 21 (52,5%), LA positiva = 19 (47,5%); $p = 0,58$) y que por tanto, el número de ganglios biopsiados no influye en obtener un resultado positivo en la LA. Si bien un mayor tamaño muestral podría aclarar mejor esto, nuestra conclusión es que, gracias al marcaje y posterior biopsia de los ganglios de sospecha, el número de ganglios extraídos no es un factor determinante en el resultado de la LA, ya que perfectamente podrían ser 1 o 2 ganglios los sospechosos y biopsiados, estando el resto libres de enfermedad.

5.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA COMPLETA A LA QTNA.

5.3.1 Factores de riesgo de obtener la LA con afectación metastásica

Aunque conozcamos que la DAD es una prueba válida y segura para predecir el estado axilar, es de vital importancia saber qué características pueden influir en una respuesta completa a la QTNA, de modo que sea posible seleccionar un grupo de pacientes en que se pueda omitir la LA con seguridad.

Por ello, en nuestro trabajo, hemos comparado las diversas variables recogidas entre las pacientes con LA negativa, y aquellas con al menos un ganglio metastásico, obteniendo como factores de riesgo para la persistencia de enfermedad axilar: El mayor tamaño en cm del tumor al diagnóstico (medido por RMN), el mayor número de ganglios con características morfológicas de sospecha en la ecografía de estadificación y la DAD positiva. Ésta última destaca con una OR de 15,5 (1,7-142,8), lo que apoya firmemente la hipótesis de que es uno de los factores que más puede predecir la afectación metastásica axilar.

En cuanto a los otros dos factores, ambos son conocidos por su influencia en la respuesta a la QTNA, como indicó la guía clínica sobre QTNA publicada en 2012 (189), en las que incluye tanto el tamaño tumoral como el estado axilar al diagnóstico como factores predictores de respuesta patológica completa. Sin embargo, posteriormente se ha encontrado controversia a la hora de reconocer el tamaño tumoral como factor predictor de la respuesta a la QTNA, como indicó el trabajo *Neoadjuvant Breast Symphony Trial (NBRST)* (190), el cual, al controlar el estado inmunohistoquímico del tumor en las 608 participantes, no encontró diferencias significativas en el tamaño tumoral. Por el contrario, en este trabajo reciente (191), realizado en más de 38000 pacientes de la base de datos nacional estadounidense, sometidas a QTNA, en el que encontraron que los tumores cT3 tenían una OR de 0,6 (IC95% 0,6-0,7) respecto a los cT1 en la falta de respuesta a la QTNA.

El estado axilar al diagnóstico (cN) también es un factor reconocido, si bien no hemos encontrado estudios que recojan exactamente el número de ganglios sospechosos vistos por ecografía. En el estudio del MD Anderson Cancer Center de 2017 (192), realizado en 527 pacientes, encontraron que en las pacientes con ecografía al diagnóstico sin ganglios sospechosos, no tenían evidencia de metástasis ganglionar tras la QTNA en el 100% de los casos. En otro trabajo posterior, realizado por Barron et al (193), recogieron más de 30000 pacientes tratadas con QTNA de la base de datos nacional norteamericana, encontraron que en pacientes cN0 Y HER2 positivas, tan solo el 1,6% tenían afectación metastásica en la LA, concluyendo que en este grupo de pacientes se podía omitir la LA. Estos estudios sin duda apoyan nuestros resultados, si bien es cierto en ambos se estudiaron pacientes sin afectación metastásica axilar al diagnóstico, grupo que no es el objeto de nuestro trabajo.

5.3.2 Factores protectores de obtener la LA con afectación metastásica

Por otro lado, los factores que según nuestro estudio, predicen la ausencia de metástasis en la pieza de LA, y por tanto, la respuesta patológica completa, son la presencia de HER2 (OR 0,02; IC95% 0,001-0,42), y la respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST (OR 0,06; IC95% 0,004-0,93).

Estos dos factores, además de ser variables independientes de elevada magnitud para predecir la pCR, tienen una elevada relación entre ellas. El HER2, como receptor de factor de crecimiento, se ve fuertemente influenciado por terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales anti-HER2 *trastuzumab* y *pertuzumab*, que al unirse al mismo producen una disminución de la proliferación celular y acelera la apoptosis (99). Estos anticuerpos, unidos a un régimen de QTNA basado en antraciclinas-taxanos,

pueden llegar a conseguir una tasa de pCR de hasta el 66,7% en comparación con el 25% con los regímenes quimioterápicos convencionales, según uno de los primeros ensayos clínicos publicado sobre este tema (194). Estos resultados se reafirmaron en ensayos posteriores (195,196), hallando tasas de pCR del 38%, no tan elevadas, pero notablemente superiores a los grupos en los que no se utilizaban anti-HER2. Por ello, en 2011, las guías NCCN lo incluyeron como tratamiento de elección en el CM HER2+ (197). Actualmente, en los últimos años, la combinación de 2 anti-HER2 (denominado “bloqueo dual”) ha aumentado la tasa de pCR, con tasas entre el 45 y el 65% (99). En esta revisión actual de 13 ensayos clínicos de 2018 (198) se reafirma que la combinación de dos anti-HER2 junto con quimioterapia es el régimen de QTNA más efectivo en los CM HER2 positivos, con una OR para pCR de 2,3 respecto a usar 1 único anti-HER2. En nuestros resultados, encontramos que las pacientes HER2+ tenían una tasa de pCR del 52,4%, considerablemente superior a las HER2- (15,4%), acorde con lo reportado en la bibliografía, y que confirma claramente que la positividad a HER2 mejora las tasas de respuesta a la QTNA.

En contraste a estos datos, nuestra tasa global de pCR fue del 30,5%, que resulta coherente con las de los estudios de validación de la DAD ya comentados, que oscilaron entre el 26% y el 41% (Tabla 5.3) (11,139,161). Además, si consideramos únicamente la respuesta patológica de la axila, evidenciamos una tasa de 55% de LA negativas, aunque con un porcentaje de ypN0 del 38,3%, debido a que en el 17% de los casos había afectación metastásica ganglionar en la DAD, pero sin evidencia de enfermedad en la pieza de LA.

Por otro lado, para el objetivo de nuestro trabajo, es importante conocer además la respuesta radiológica a la QTNA y su influencia en la pCR. Para ello, hemos utilizado los criterios RECIST 1.1, obteniendo una tasa de respuesta completa global del 36,7%. Analizando el subgrupo HER2+ la tasa de respuesta completa ascendió al 57,1%, en contraste con el 25,6% de las pacientes HER2 negativas. En un trabajo multicéntrico retrospectivo italiano (199), evaluaron la respuesta según los criterios RECIST de 272 pacientes HER2 positivas, en función de continuar o interrumpir el tratamiento con trastuzumab, obteniendo una respuesta completa en un 51,3% en las que continuaban el tratamiento, tasa semejante a la de nuestro estudio. En línea con estos datos, Semiglazov publicó en 2015 una revisión sobre los criterios RECIST en el CM (200), en la que afirma que la capacidad de las pruebas de imagen para predecir la pCR depende del tipo inmunohistoquímico, siendo la RMN más fiable en las pacientes con tumores HER2 positivo. Estos datos van en clara concordancia con la relación entre el HER2 y la pCR, y reafirma aún más la importante relación existente entre este

receptor y la respuesta a la QTNA, fundamental a la hora de seleccionar las pacientes a las que omitir la LA con seguridad.

5.4 HACIA UN DE-ESCALAMIENTO AXILAR: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON AXILA METASTÁSICA AL DIAGNÓSTICO SUSCEPTIBLES DE OMITIR LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.

Nuestro trabajo es fruto de la tendencia a la desescalada del tratamiento quirúrgico axilar que se ha apreciado en los últimos años (47), como ya explicábamos en el apartado *introducción*, y que actualmente se centra en seleccionar qué pacientes con afectación metastásica axilar conocida no se beneficiarían de una LA, en el contexto de los tratamientos oncológicos y radioterápicos actuales (201).

Sin duda, la evidencia nos dice que la DAD es uno de los factores más influyentes en detectar el estado axilar, y evitar la LA. En nuestro estudio, la tasa de pacientes a las que se les podría haber planteado no realizarla fue del 44,1%, si tenemos en cuenta el resultado de la DAD, y si ampliamos los criterios a aquellas pacientes cuya LA estaba libre de enfermedad a pesar de la afectación metastásica de la DAD, esta tasa sube al 55,0%. Estas cifras son similares a las de los estudios de validación publicados hasta la fecha: En el trabajo de Caudle (11), en el grupo de pacientes a las que se les realizó la DAD el resultado fue negativo en un 41% de los casos, con 1 único caso que fue falso negativo. En el estudio ACOSOG Z1071 (138), en el grupo en el que el ganglio clipado y el ganglio centinela coincidían, el resultado fue negativo en un 42,5%. En otro trabajo de validación reciente de la DAD (202), aunque con una baja muestra (n=29), la tasa de verdaderos negativos fue del 48,3%. Otros trabajos, como el estudio ILINA (161) o el MARI (139), reportaron peores tasas de resultados negativos de la DAD (31-32%), si bien todavía considerables (Tabla 5.4).

Tabla 5.4

Resumen de los principales estudios de validación de la DAD, y su tasa de negativos (LA “evitables”)

	MARI (2015) (139)	Caudle et al. (2016) (11)	ACOSOG Z1071 (2016) (138)	ILINA (2018) (161)	Sutton et al (2020) (202)	Flores-Funes et al. (2019)
Número pacientes	95	85	127	35	29	60
Tasa LA “evitables”	31,6%	41%	42,5%	31,4%	48,3%	44,1%

Nota. DAD = Disección Axilar Dirigida. LA = Linfadenectomía axilar.

Es decir, que de acuerdo con la bibliografía publicada y con nuestros datos, estamos hablando de que, si se consigue demostrar más a largo plazo la seguridad de omitir la LA en este grupo de pacientes, podríamos evitar la LA en un 31-48 % de los casos, algo que podría cambiar nuevamente el tratamiento axilar, y seguir avanzando en el “de-escalamiento”.

5.4.1 Propuesta de score predictivo de LA positiva

Es cierto que la DAD supone un factor muy importante para predecir el estado axilar tras la QTNA. Sin embargo, y como se ha comentado en el apartado *Factores que influyen en la respuesta completa a la QTNA*, la DAD no es el único factor que podemos considerar. Otras características, ya discutidas en dicho apartado, son el tamaño en cm del tumor al diagnóstico (medido por RMN), el número de ganglios con características morfológicas de sospecha en la ecografía de estadificación, la presencia o no de HER2, y la respuesta completa a la QTNA según criterios RECIST. Todos ellos, junto con el resultado de la DAD, influyen en mayor o menor medida en el resultado de la LA, hasta el punto de que en nuestro estudio, un 73% de la variabilidad de su resultado es explicada por estas características.

Es por ello por lo que, en base a la ecuación de la regresión que hemos realizado, podemos calcular la probabilidad (p) de obtener un resultado positivo en la LA en base a la presencia o no de todas las características mencionadas. Esta probabilidad (p) la hemos llamado “*riesgo de linfadenectomía positiva*” y a su fórmula para calcularla, “*score predictivo de linfadenectomía positiva*” (Figura 5.1). Para facilitar y agilizar su cálculo, hemos creado una calculadora automática del mismo en *Microsoft Excel*®, que intentaremos publicar y poner a disposición de quien la necesite a la mayor brevedad. Su utilidad futura para decidir si es necesario hacer una LA en este grupo de pacientes, requiere de una validación externa en futuros estudios, en los que una propuesta para considerar válido el score en función del índice de Youden podría ser que la p fuera inferior a 0,17 (17%), con el fin de poder omitir la LA de manera segura (incluso en casos en los que la DAD fuera positiva).

Figura 5.1

Fórmula de regresión logística despejada (Score predictivo de LA positiva)

$$p = \frac{\exp(-4,43 + 0,51 \text{ Tamaño tumor} + 0,79 \text{ Núm. ganglios} - 3,30 \text{ HER2} - 2,60 \text{ Resp. QTNA} + 2,74 \text{ DAD})}{1 + \exp(-4,43 + 0,51 \text{ Tamaño tumor} + 0,79 \text{ Núm. ganglios} - 3,30 \text{ HER2} - 2,60 \text{ Resp. QTNA} + 2,74 \text{ DAD})}$$

Nota. exp = exponencial. Núm.= número. Resp.= Respuesta. QTNA = Quimioterapia Neoadyuvante. DAD = Disección Axilar Dirigida.

Este no ha sido el primer score predictivo de la respuesta axilar a la QTNA que se ha planteado. En 2018, Ouldamer et al (203) publicaron un score predictivo de la pCR tras la QTNA basado en 116 pacientes con afectación metastásica axilar al diagnóstico. Se realizó también mediante regresión logística binaria (usando como variable dependiente la pCR), y obtuvieron como variables independientes predictoras la presencia de menopausia como factor en contra de la respuesta a la QTNA (OR 0.23, IC05% 0.09-0.60), y la reducción radiológica del tumor de mama mayor del 50% (OR 3.71, IC95% 1.51-9.10) junto con la negatividad de los receptores hormonales como factores facilitadores de la pCR (OR 2.41, IC95% 0.99-5.87). En su caso, normalizaron el coeficiente beta, dividiendo cada uno de ellos por el menor (0,88), para así obtener puntuaciones enteras. De esta manera, crearon un score en el que la no menopausia contaba como 2 puntos, la reducción radiológica del tumor mayor del 50% como 1,5, y los receptores hormonales negativos como 1 punto, contando como 3 o más puntos un alto porcentaje de pCR (sensibilidad = 69,0%, especificidad = 77,0%, VPP = 63,0%, VPN = 81,4%, y un área bajo la curva de 0,74) con una validez interna (calculada como probabilidad de concordancia estimada) del 0,77. Consideramos la metodología y el objetivo de los estudios adecuados y semejantes a los nuestros. Sin embargo, llama la atención que, con la evidencia que había en ese momento de la buena respuesta a la QTNA con anti-HER2 en este subgrupo de pacientes, y que nosotros hemos confirmado en nuestro trabajo, no hayan incluido en la regresión la presencia de estos receptores y su influencia en la pCR. Además, si bien otorgar valores enteros al score facilita su cálculo, pensamos que es mucho más preciso utilizar los coeficientes “puros” de la ecuación de regresión logística, ya que de esta manera podemos conocer el porcentaje exacto de riesgo de obtener una ausencia de pCR, y tomar decisiones en consecuencia. De hecho, así parece reflejarse en sus valores diagnósticos, con valores de sensibilidad y especificidad relativamente bajos, y un VPN del 81,4%, en nuestra opinión insuficiente (idealmente debería ser superior al 90%) para poder tomar decisiones clínicas en base a ese valor. Lo que sí que parece claro, y así lo concluye el grupo de Ouldamer, es que es necesaria una validación

externa, a ser posible de otros centros e incluso otros países, para poder generalizar el uso del score, conclusión con lo que estamos de acuerdo, y que aplicamos también para el nuestro.

Tabla 5.5

Score de riesgo de la pCR ganglionar en pacientes con CM sometidas a QTNA.

Factores	Puntuación			
	0	1	1,5	2
Receptores hormonales	Positivo	Negativo		
Reducción del tamaño tumoral	<50%		≥50%	
Menopausia	Sí			No

Nota. Una puntuación ≥ 3 aumenta la probabilidad de una pCR ganglionar tras QTNA Tomado y traducido de *Ouldamer L, Chas M, Arbion F, Body G, Cirier J, Ballester M, et al. Risk scoring system for predicting axillary response after neoadjuvant chemotherapy in initially node-positive women with breast cancer. Vol. 27, Surgical Oncology. Elsevier Ltd; 2018. p. 158–65.* pCR = pathological Complete Response. CM = Cáncer de mama. QTNA = Quimioterapia Neoadyuvante.

Otros modelos predictivos previos, basados en nomogramas (204,205), sí que incluyeron factores como el cT, la respuesta tumoral a la QTNA, el HER2, el grado histológico, y el Ki67, siendo los factores más influyentes en la pCR la tasa de respuesta clínica tumoral y el HER2 (ligado al tratamiento con trastuzumab), con una OR de hasta 22 de este último factor, según Kim et al (204). Si bien el nomograma es una técnica muy exacta para conocer el riesgo de la variable a estudio, su diseño, y sobre todo, su uso es más complicado en el ámbito clínico, por lo que en nuestro caso hemos optado por la ecuación de regresión, más sencilla de reproducir en cualquier hoja de cálculo.

En el trabajo de Barron et al (206), en el que también participó Boughey, fueron un paso más allá, y construyeron un modelo a partir de 120 pacientes con BSGC positiva tras QTNA, tomando como variable dependiente a predecir la presencia de otras metástasis ganglionares axilares diferentes del ganglio centinela. En este modelo, el grado histológico III, el número de ganglios centinela, el tamaño del ganglio centinela mayor, y el HER2 fueron factores de riesgo independientes de metástasis ganglionar axilar independiente de los ganglios centinela, siendo el HER2 nuevamente el de mayor influencia (OR 5,6). Estos datos, junto con el de los nomogramas, sí que

reafirman nuestros resultados, y nos permite concluir que el HER2 y la respuesta clínica a la QTNA son los factores más importantes a la hora de predecir el estado axilar. Sin embargo, en ningún trabajo se ha incluido dentro del modelo el resultado de la DAD, y viendo la gran influencia del mismo en nuestro modelo (OR 15,5), creemos que el proponer el *score predictivo de linfadenectomía positiva* aporta un nuevo factor determinante y que, si finalmente es validado en futuros estudios, aumentará la exactitud del riesgo de afectación metastásica axilar.

5.4.2 Variables relacionadas con el resultado falso positivo de la DAD

La alta tasa de “falsos positivos” de la DAD, junto con la realización del *score predictivo de linfadenectomía positiva*, nos ha llevado a cuestionarnos si habría alguna manera de predecir una LA negativa (y por tanto, evitarla) incluso ante el diagnóstico de afectación metastásica en la DAD. El conocimiento de determinadas características que pueden influir en el resultado “falso positivo” de la DAD es, lógicamente, el siguiente paso en el de-escalamiento axilar, puesto que hemos observado un porcentaje no despreciable de las pacientes de nuestro estudio (el 32,4% de las pacientes con DAD positiva, y el 20,0% del total de pacientes estudiadas) que, a pesar de la afectación metastásica en alguno de los ganglios biopsiados, la LA resultó libre de enfermedad, y por tanto, no se han beneficiado de dicha técnica. Si bien es algo en lo que no se han focalizado los estudios previos, que se han centrado más en la TFN, el estudio de validación MARI (139) obtuvo una TFP de 29,2%, por lo que es evidente que la DAD es problemática a la hora de predecir la positividad de la LA, y que muy posiblemente estamos sobretratando a las pacientes con DAD positiva.

Por tanto, en nuestro trabajo, optamos por estudiar este subgrupo de pacientes con DAD positiva (n = 37), diferenciándolas en función del resultado de la DAD, obteniendo como única variable independiente asociada a un resultado negativo en la LA la presencia de HER2 (OR 22,6). Este resultado era esperable, ya que, como comentábamos previamente, la relación del HER2 con la respuesta a la QTNA gracias a las terapias dirigidas es muy conocida y estudiada (194–196). Otros factores que merece la pena comentar debido a la relación con dicha respuesta al tratamiento neoadyuvante, y por su cercanía a la significación estadística, han sido el número de ganglios vistos por ecografía, factor que sí que influía en el análisis global del resultado de la LA, y, dado su valor p de 0,07, pensamos que con un mayor tamaño muestral, hubiera alcanzado la significación. Lo mismo hubiera ocurrido con la respuesta completa a la QTNA, que incluso, debido a su relación con el HER2, al

retirar dicha variable del modelo de regresión, la respuesta completa sí que alcanzó la significación estadística ($p = 0,04$).

Otra de las preguntas clínicas que nos hemos hecho en este grupo de pacientes fue si, en las pacientes en las que se diagnostica una micrometástasis en alguno de los ganglios biopsiados en la DAD, con criterios de buena respuesta a la QTNA, y con baja sospecha de afectación de la LA, sería realmente necesario hacer la LA. Observando los resultados de nuestra serie, de las 11 pacientes con micrometástasis únicas en el OSNA de la DAD, 3 (un 27,3%) tuvieron la LA sin afectación. Por ello, para intentar responder a esta pregunta, añadimos al modelo de regresión logística el resultado “micrometástasis” en el OSNA de la DAD, obteniendo que esta variable claramente no influye en el resultado de la LA ($p = 0,62$). Esto nos permitiría plantear la hipótesis de que en pacientes con micrometástasis únicas en la DAD, y bajo riesgo de positividad en la LA (Menor tamaño tumoral y menor número de ganglios al diagnóstico, HER2+, respuesta clínica completa a la QTNA), dado que el resultado de micrometástasis no influye en el estado de la LA, no sería necesario realizar el vaciamiento axilar.

Por supuesto, estos datos debemos interpretarlos con cautela, puesto que se han obtenido de una regresión logística con poco poder predictor y con una baja muestra, pero dado que no existen trabajos previos que ahonden en esta cuestión, esta información podría servir para plantear un estudio que tuviera como objetivo conocer el papel de las micrometástasis en la DAD y su poder predictivo del estado axilar para así continuar con el “de-escalamiento” del tratamiento en este grupo de pacientes. En este momento, el único proyecto al respecto es el NEONOD 2 (207), del grupo del *IRCCS Istituto Clinica Humanitas*, en Rozzano (Milán), que publicó en noviembre de 2019 su diseño: un estudio multicéntrico, no controlado, y de no inferioridad, que pretende comparar un grupo de pacientes con respuesta completa a la QTNA, con igual o menos de 3 ganglios con micrometástasis en la BSGC, con aquellas sin afectación metastásica en ningún ganglio centinela. El problema de este estudio es que, aunque nombran la DAD, no es el método de elección en los centros implicados, por lo que no será posible conocer la capacidad predictiva de la micrometástasis en una técnica que complementa y mejora (al poder extraer y analizar más ganglios con riesgo de afectación) la BSGC. Es por ello que parece persistir la necesidad de un estudio focalizado en la micrometástasis en la DAD para conocer esta cuestión, y plantear la posible omisión de la LA en este grupo de pacientes, siempre y cuando tengan un bajo riesgo de afectación en el resto de la axila (medido, por ejemplo, con el *score de LA positiva*).

5.5 DESARROLLO DE NUEVOS ALGORITMOS DE MANEJO DE LA AXILA EN PACIENTE N+ SOMETIDAS A QTNA.

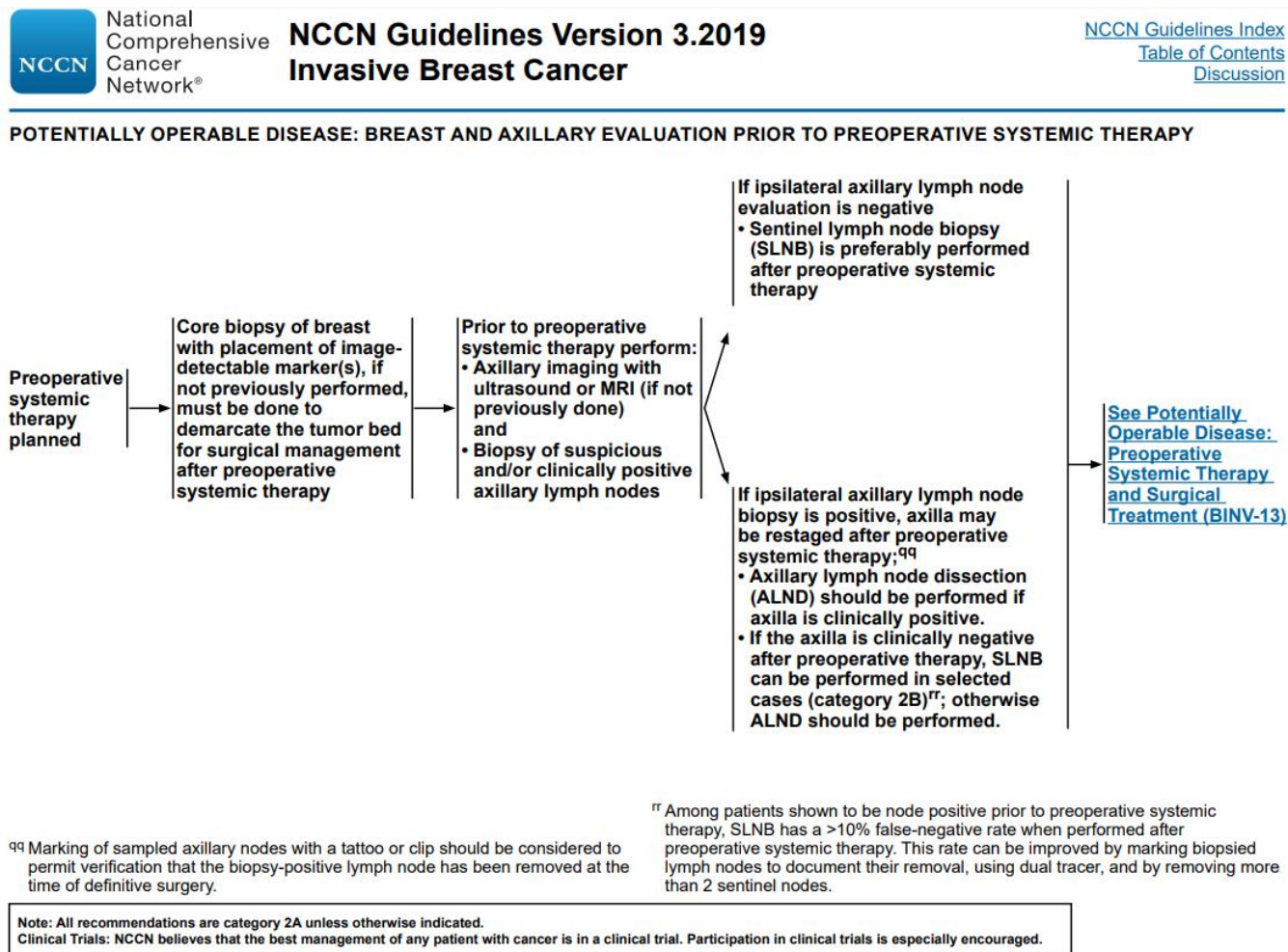
Con todos los resultados expuestos, es lógico que las últimas publicaciones y guías clínicas sobre el manejo de la axila estén dirigidas a definir un manejo seguro y reproducible de las pacientes con CM y axila clínica positiva (208). Continuar el de-escalamiento axilar en base a la última evidencia disponible, realizar la DAD en paciente con buena respuesta a la QTNA, y estudiar la eficacia de tratamientos menos agresivos como la radioterapia, debe ser la hoja de ruta a seguir, según una revisión reciente que resume los cambios en el manejo axilar en los últimos 25 años (186).

En la actualización de 2019 de las guías de la NCCN (187), aunque de una forma somera y sin profundizar mucho, ya se hace mención al marcaje de los ganglios, proponiendo un algoritmo en el que, tras la QTNA, si la paciente era cN1, la axila tenía que reestadificarse. Si continúa siendo clínicamente positiva, la LA es obligatoria, pero si ha habido una respuesta al tratamiento sistémico, se recomendaba la BSGC en casos seleccionados (Recomendación 2B), advirtiendo de que esta prueba tiene más de un 10% de falsos negativos, pero que dicha tasa puede mejorarse utilizando un trazador dual, biopsiando más de 2 ganglios centinela, o marcando los ganglios con un clip o tatuaje (Recomendación 2A) (Figura 5.2). Esta guía no comenta más acerca de la DAD, pero dado la publicación de cada vez más estudios demostrando su validez, es más que probable que en la siguiente actualización ya pueda incluir el marcaje axilar dentro del propio algoritmo.

En otras guías clínicas de prestigio internacional, como la de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (209) o la de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (210), no se menciona nada en relación con la DAD, centrándose únicamente en los marcadores moleculares, y en los aspectos del tratamiento médico oncológico del CM. En otras guías de ámbito nacional, como la de la *Sociedad Española de Oncología Médica* (ESMO), publicada en 2018 por Ayala-de la Peña et al (188), sí que comentan la DAD, de manera similar a la guía NCCN: en las pacientes con CM cN+ y BSGC negativa tras la QTNA, el procedimiento estándar es la LA (nivel de evidencia IA). Sin embargo, podría ser omitida en casos seleccionados (como el marcaje preoperatorio del ganglio metastásico, la identificación y recuperación de más de 2 ganglios centinelas (incluido el ganglio marcado), y utilizar una técnica de doble trazador) (nivel de evidencia 2C).

Figura 5.2

Algoritmo de manejo de la NCCN (versión 3.2019) de las pacientes sometidas a QTNA

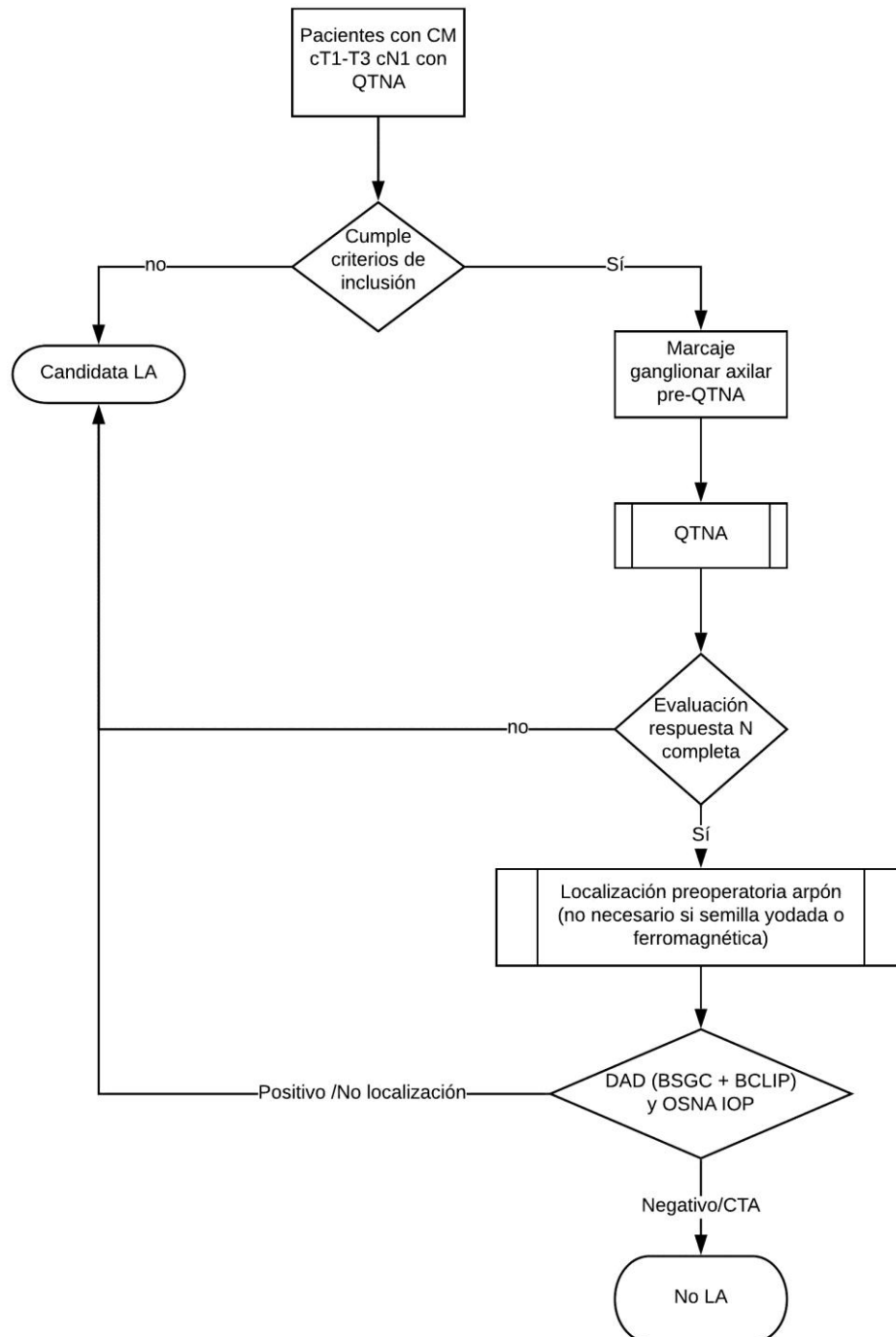


Nota. MRI = Magnetic Resonance Imaging. SLNB = Sentinel Lymph Node Biopsy. ALND = Axillary Lymph Node Dissection.

En definitiva, las guías más actuales del manejo axilar del cáncer de mama no incluyen las últimas publicaciones respecto a la DAD, nombrándola de manera somera, con un nivel de evidencia inferior, e incluyendo criterios de selección que, según nuestros resultados, no serían necesarios para evitar la LA. Es por ello que, en base a la evidencia actual, y en función de nuestros resultados, proponemos un algoritmo de actuación, incluyendo la DAD como técnica ya validada, entre otros, también en nuestro estudio. Este algoritmo es el eje del manejo axilar del cáncer de mama en nuestro centro desde la finalización de este estudio, y se centra básicamente en que las pacientes con buena respuesta a la QTNA, y DAD sin afectación metastásica (incluye CTA en alguno de los ganglios biopsiados), no es necesaria la realización de LA, siendo este el tratamiento estándar para el resto de pacientes (Figura 5.3).

Figura 5.3

Propuesta de esquema de actuación sobre axila afecta en pacientes con CM sometidas a QTNA

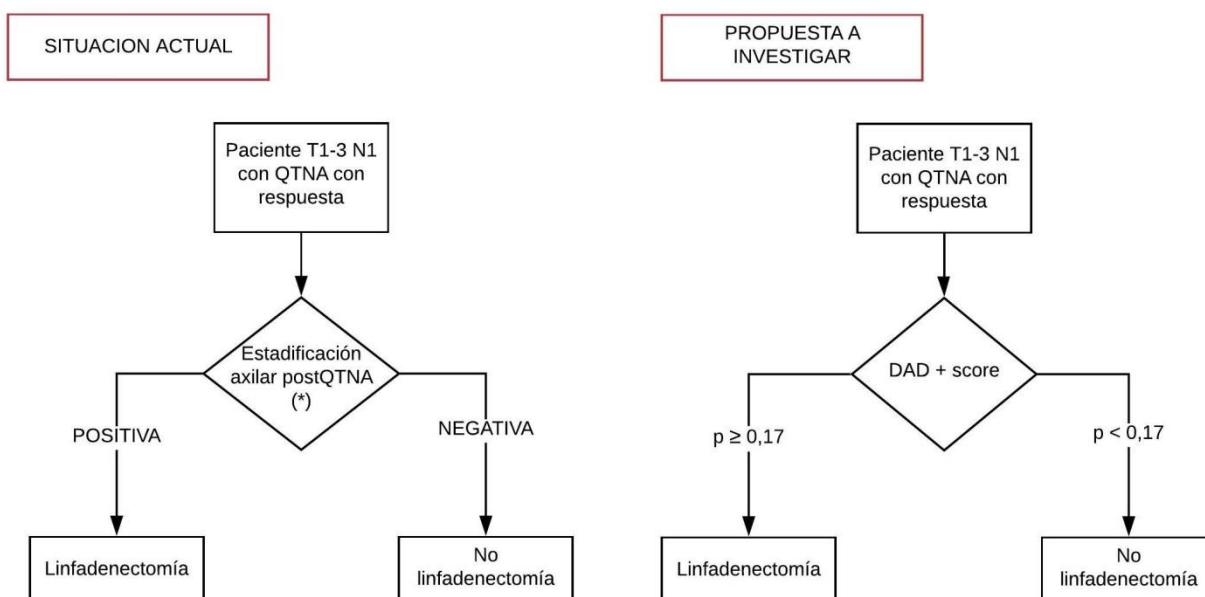


Nota. Criterios de inclusión: CM con indicación de QTNA, cN1 (con posibilidad de doble marcaje de N). Criterios de exclusión: cirugía axilar previa, cN2-3, T4, cN0 (ganglios de sospecha con PAAF/BAG negativa). Criterios positivos DAD: micro y macrometástasis (no CTA). CM = Cáncer de Mama. QTNA = Quimioterapia Neoadyuvante. DAD = Disección axilar dirigida. BSGC = Biopsia selectiva de ganglio centinela. BCLIP = Biopsia del Ganglio Clipado/Marcado. OSNA = One-Step Nucleid Acid Amplification. IOP = Intraoperatorio. CTA = Células tumorales aisladas.

Este algoritmo, consecuencia de la validación de la técnica que se expone en este trabajo, se podría utilizar en un ámbito similar en nuestro entorno. Sin embargo, en base a los resultados encontrados en referencia al *score de LA positiva*, muy prometedores en cuanto a validez interna, pensamos que sería muy interesante poder validarlo externamente, y de esta forma, incorporarlo al algoritmo de manejo axilar en paciente con afectación clínica ganglionar al diagnóstico. Un ejemplo de estudio de validación que puede realizarse en el futuro es el mostrado en la Figura 5.4, en el que, a partir de la realización de la DAD, incorporaríamos el resultado del score, llegando a plantearnos omitir la LA si la probabilidad de LA es inferior al 17%, en función del índice de Youden calculado en este estudio. Otro punto a discutir sería si en pacientes con DAD negativa, pero con riesgo elevado, deberíamos realizar LA para minimizar la TFN. Todo ello debería poder conocerse en el estudio de validación futuro del score, crucial para conocer su utilidad real y poder incorporarlo a la práctica clínica.

Figura 5.4

Propuesta de manejo de las pacientes a las que se realiza DAD en función del resultado del score de LA positiva.



Nota. Este algoritmo requiere de un estudio de validación externa.

(*) BSGC, BSGC “extendida” (> 2 ganglios biopsiados, trazador dual), muestreo axilar o DAD.

DAD = Disección axilar dirigida. BSGC = Biopsia selectiva de ganglio centinela. BCLIP = Biopsia del Ganglio Clipado/Marcado. OSNA = One-Step Nucleid Acid Amplification. IOP = Intraoperatorio.

Estos algoritmos propuestos pretenden ser una guía en nuestro entorno para investigar las posibilidades futuras del tratamiento axilar del CM, si bien es necesario, si resulta eventualmente implementado, monitorizar su seguridad a largo plazo, sobre

todo en términos de recidiva ganglionar o a distancia, supervivencia global y libre de enfermedad en 5 o incluso 10 años, datos que, debido a la actualidad del tema, todavía no ha publicado ningún estudio previo. Actualmente y considerando que se trata de pacientes con peor pronóstico, debemos asegurar la selección adecuada y prudente de los casos en los que omitir la LA, indicándola siempre en las pacientes en las que, por sus características sistémicas o del tumor, lo consideremos más seguro.

5.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones que se exponen a continuación:

1. **Tamaño muestral:** a pesar de que se realizó un cálculo del tamaño muestral de 59 pacientes previo al estudio, los intervalos de confianza de alguna de las variables fueron elevados, así como algunos valores p del el análisis comparativo se acercaron mucho al nivel de significación estadística ($p < 0,05$). Dado el período de tiempo limitado del estudio (3 años y 8 meses) y la baja prevalencia de las pacientes que cumplen los criterios de inclusión del estudio, optamos por un nivel de precisión absoluta (error absoluto asociado a la estimación por intervalo de confianza) del 10%, que podría haberse reducido al 5% para mejorar la precisión de la estimación, pero a costa de haber aumentado el tamaño muestral.
2. **Curva de aprendizaje de la técnica:** al ser una técnica novedosa, el marcaje axilar, y sobre todo, la localización prequirúrgica con arpón y la recuperación de los ganglios clipados en quirófano requirieron una curva de aprendizaje que pudo haber influido en los resultados sobre todo en los primeros casos, si bien nuestra sensación subjetiva es que, en manos expertas en ecografía y en cirugía axilar, la curva de aprendizaje es corta.
3. **Falta de validación externa:** este es un estudio de validación interna de la DAD, que fue diseñado para poder utilizar dicha técnica en el ámbito de nuestro centro. Por tanto, aunque los resultados de validez interna son buenos, es necesario un estudio de validación externa, a ser posible realizado por un grupo de trabajo diferente al nuestro y en otro hospital, para poder corroborar los resultados, sobre todo en lo referente al *score de LA positiva*.

5.7 NUEVAS HIPÓTESIS Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

A partir de lo comentado en todo el apartado *Discusión*, y observando las limitaciones de nuestro estudio, nos planteamos una serie de preguntas que deberían desembocar

en líneas futuras de investigación para poder continuar ajustando las indicaciones de la LA:

- 1. Localización operatoria del ganglio marcado:** si bien el uso de arpón preoperatorio es una técnica factible y reproducible, la dificultad en la visión del ganglio marcado tras la QTNA y el desplazamiento del clip o el arpón implantado nos lleva a preguntarnos cuál es el mejor marcador ganglionar. Un futuro estudio podría ser comparar el marcaje con clip metálico y arpón preoperatorio, con el uso de semillas radiactivas o ferromagnéticas, de cara a comprobar su factibilidad, reproducibilidad, ventajas e inconvenientes.
- 2. Número de ganglios analizados intraoperatoriamente:** aunque nuestros resultados apuntan a que, mientras se recupere el ganglio marcado, no es necesario asegurar un número mínimo de ganglios biopsiados, son necesarios nuevos trabajos, con más tamaño muestral, y que estudien específicamente este factor.
- 3. Validación externa del “score de LA positiva”:** como ya hemos comentado, si bien los resultados de validez interna del *score de LA positiva* son buenos, para saber si dicho score es generalizable y válido en cualquier ámbito, sería recomendable realizar un estudio de validación externa, preferiblemente por otro grupo de trabajo y en otro centro hospitalario.
- 4. Influencia de las micrometástasis en el resultado de la LA:** una de las preguntas clínicas que nos hemos realizado, a la vista de la elevada tasa de “falsos positivos” de la DAD, es si en pacientes en cuya DAD obtenemos micrometástasis, es necesario realizar la LA. Nuestros resultados sugieren que este resultado de la DAD no influye en el resultado de la LA, siendo el receptor HER2 y la respuesta completa a la QTNA los factores determinantes para ello. Sin embargo, la baja validez del modelo de regresión obliga a estudiar nuevamente este factor en estudios posteriores. Una forma de hacerlo sería con la aplicación del *score de LA positiva* en estas pacientes para ver el riesgo real de afectación metastásica en el resto de la axila.

6. CONCLUSIONES

6.1 **CONCLUSIONES**

1. La *Disección Axilar Dirigida*, considerada en su totalidad como procedimiento (identificación, diagnóstico y marcaje de los ganglios de sospecha, localización prequirúrgica con arpón, y biopsia-extirpación de el/los ganglio/s marcado/s y ganglio/s centinela/s) es una prueba factible y reproducible para la reestadificación axilar en pacientes con cáncer de mama y estadificación ganglionar cN1 sometidas a quimioterapia neoadyuvante.
2. La biopsia selectiva del ganglio centinela y la biopsia del ganglio clipado, consideradas de manera aislada, no son pruebas lo suficientemente válidas para la reestadificación axilar. La combinación de sus resultados, conocida como *Disección Axilar Dirigida*, sí que es una técnica válida y segura para descartar afectación metastásica axilar en pacientes con cáncer de mama y estadificación cN1 que manifiestan respuesta tras quimioterapia neoadyuvante, no teniendo la suficiente validez en confirmar otras metástasis ganglionares en la linfadenectomía axilar (alta tasa de falsos positivos). Dicha validez mejora si se biopsian y analizan intraoperatoriamente más de 2 ganglios axilares.
3. El tamaño del tumor al diagnóstico medido por resonancia magnética, el número de ganglios de sospecha vistos por ecografía al diagnóstico, los tumores HER2 positivos, la respuesta clínica y radiológica completa a la quimioterapia neoadyuvante, y la *Disección Axilar Dirigida* positiva son factores predictivos independientes del resultado de la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama cN1 y administración de quimioterapia neoadyuvante. El *score* basado en la ecuación de regresión logística que incluye estos factores (*score de linfadenectomía axilar positiva*) posee una buena validez interna a la hora de predecir el resultado de la linfadenectomía axilar. Por tanto, en pacientes con bajo riesgo de afectación metastásica axilar según dicho *score*, se puede plantear la omisión de la linfadenectomía axilar de manera segura.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2011;305(6):569.
2. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2017;318(10):918.
3. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303–10.
4. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;15(4):433–51.
5. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA*. 2013;310(14):1455.
6. Park S, Park JM, Cho JH, Park HS, Kim S II, Park B-W. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytologically proven node-positive breast cancer at diagnosis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2858–65.
7. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(3):361–8.
8. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The Role for Sentinel Lymph Node Dissection after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients who Present with Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3177–84.
9. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18.
10. Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, Ogiya A, Osako T, Akiyama F, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016;16(4):299–304.
11. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072–8.
12. Wai CJ. Axillary Anatomy and History. *Curr Probl Cancer*. 2012;36(5):234–44.
13. Netter F.H. Atlas de Anatomía Humana. 6ª edición. Elsevier-Masson S.A.

- Barcelona; 2015.
14. Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional. Tomo 3: Miembros. 11th ed. Paris: Masson, Elsevier; 2005. 221–232 p.
 15. Macéa JR, Fregnani JHTG. Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. *Int J Morphol*. 2006;24(4):691–704.
 16. Despard L. Text-book of massage and remedial gymnastics. 1^a ed. London: Henry Frowde : Hodder & Stoughton; 1916. 200 p.
 17. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Lewis WH, editor. Philadelphia and New York: Lea and Febiger; 1918. 523 p.
 18. Khan A, Chakravorty A, Gui GPH. In vivo study of the surgical anatomy of the axilla. *Br J Surg*. 2012;99(6):871–7.
 19. Kutiyawala MA, Stotter A, Windle R. Anatomical variants during axillary dissection. *Br J Surg*. 1998;85(3):393–4.
 20. BERG JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 8(4):776–8.
 21. Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Huszno B. Current application of sentinel lymph node lymphoscintigraphy to detect various cancer metastases. *Hell J Nucl Med*. 2006;9(1):5–9.
 22. M. Fajardo Pérez, S. López Álvarez, P. Diéguez García, P. Alfaro de la Torre, F. J. García Miguel. Abordaje ecoguiado de las ramas cutáneas de los nervios intercostales a nivel de la línea media axilar para cirugía no reconstructiva de mama. *Cir May Amb*. 2013;18(1):3–6.
 23. Townsend C, Beauchamp D, Evers M, Mattox K. Sabinston Tratado de Cirugía: Fundamentos Biológicos de la Práctica Quirúrgica Moderna. 20^o ed. San Antonio: Elsevier; 2018. 849–850 p.
 24. Teal CB, Slocum JP, Akin EA. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J*. 2005;11(6):391–3.
 25. Zollinger R, Ellison E. Atlas a Color de Procedimientos Quirúrgicos. 9^o ed. Caracas: Amolca; 2012. 434–437 p.
 26. Straver ME, Meijnen P, Van Tienhoven G, Van De Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1854–61.
 27. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, et al. Sentinel Lymph Node as a New Marker for Therapeutic Planning in Breast Cancer Patients. *J Surg Oncol*. 2004;85(3):102-11.
 28. Van Der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FPR, Hutteman M, Mieog JSD, Lowik CWGM, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99m technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4104–11.
 29. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The

- Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014;23(2):175–9.
30. Cox K, Sever A, Jones S, Weeks J, Mills P, Devalia H, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(7):760–5.
 31. Gkegkes ID, Iavazzo C. Contrast Enhanced Ultrasound (CEU) using microbubbles for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A systematic review. *Acta Chir Belg*. 2015;115(3):212-8.
 32. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open*. 2019;3(4):445-452.
 33. O'Reilly EA, Prichard RS, Al Azawi D, Aucharaz N, Kelly G, Evoy D, et al. The value of isosulfan blue dye in addition to isotope scanning in the identification of the sentinel lymph node in breast cancer patients with a positive lymphoscintigraphy: A randomized controlled trial (ISRCTN98849733). *Ann Surg*. 2015;262(2):243–8.
 34. He PS, Li F, Li GH, Guo C, Chen TJ. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review. *BMC Cancer*. 2016;16(1).
 35. Delaney CP, Goldstone J, Hardacre J, Kim J, Lavertu P, Malangoni M, et al. *Anatomía y Abordajes Quirúrgicos de Netter*. 1ª ed. New York: Amolca; 2015. 554–555 p.
 36. Safai A, Razeghi A, Monabati A, Azarpira N, Talei A. Comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and cytokeratin immunostaining for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012;55(2):183-6.
 37. Petropoulou T, Kapoula A, Mastoraki A, Politi A, Spanidou-Karvouni E, Psychogios I, et al. Imprint cytology versus frozen section analysis for intraoperative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther*. 2017;9:325–30.
 38. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto Á, Carrillo A, Aguayo-Albasini JL. One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) Assay for Sentinel Lymph Node Metastases as an Alternative to Conventional Postoperative Histology in Breast Cancer: A Cost-Benefit Analysis. *Cir Esp*. 2011;89(7):456–62.
 39. Dowlatshahi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ. Occult Metastases in Sentinel Nodes of 200 Patients With Operable Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(8):675–81.
 40. Chen JJ, Chen JY, Yang BL, Yang WT, Shao ZM, Wang YS, et al. Comparison of molecular analysis and touch imprint cytology for the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in primary breast cancer: Results of the China Breast Cancer Clinical Study Group (CBCSG) 001c trial. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(5):442–9.

41. Snook KL, Layer GT, Jackson PA, De Vries CS, Shousha S, Sinnett HD, et al. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98(4):527–35.
42. Pathmanathan N, Renthawa J, French JR, Edstrom-Elder E, Hall G, Mahajan H, et al. Intraoperative sentinel lymph node assessment in breast cancer: A comparison of rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression and imprint cytology. *ANZ J Surg*. 2014;84(10):730–4.
43. Osako T, Iwase T, Kimura K, Yamashita K, Horii R, Yanagisawa A, et al. Intraoperative molecular assay for sentinel lymph node metastases in early stage breast cancer: A comparative analysis between one-step nucleic acid amplification whole node assay and routine frozen section histology. *Cancer*. 2011;117(19):4365–74.
44. Lorek A, Stojčev Z, Zarębski W, Kowalczyk M, Szyluk K. Analysis of postoperative complications after 303 sentinel lymph node identification procedures using the sentimag® method in breast cancer patients. *Med Sci Monit*. 2019;25:3154–60.
45. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: Results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):491–500.
46. Raimond, E. Lipere, A. Pelissier-Komorek, A. Labrousse, M. Gavillon N, Graesslin O. Vaciamiento axilar. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*. Elsevier; 2016.
47. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Cohen M, Classe J-M, Reyat F, Garbay J-R, et al. Therapeutic escalation – De-escalation: Data from 15.508 early breast cancer treated with upfront surgery and sentinel lymph node biopsy (SLNB). *The Breast*. 2017;34:24–33.
48. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):e430–41.
49. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*. 2017;12(2):102–7.
50. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1965;121(6):1221–30.
51. Nos C, Lesieur B, Clough KB, Lecuru F. Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2490–6.
52. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Westbrook KC, et al. Axillary reverse mapping (ARM): A new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1890–5.
53. Han JW, Seo YJ, Choi JE, Kang SH, Bae YK, Lee SJ. The efficacy of arm node preserving surgery using axillary reverse mapping for preventing lymphedema in patients with breast cancer. *J Breast Cancer*. 2012;15(1):91–7.
54. Han C, Yang B, Zuo WS, Zheng G, Yang L, Zheng MZ. The feasibility and oncological safety of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A

- systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2016;11(2).
55. Ochalek K, Gradalski T, Partsch H. Preventing Early Postoperative Arm Swelling and Lymphedema Manifestation by Compression Sleeves After Axillary Lymph Node Interventions in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(3):346–54.
 56. Thomson DR, Sadideen H, Furniss D. Wound drainage after axillary dissection for carcinoma of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (10): CD006823
 57. Anand R, Skinner R, Dennison G, Pain JA. A prospective randomised trial of two treatments for wound seroma after breast surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(6):620–2.
 58. Conversano A, Mazouni C, Thomin A, Gaudin A, Fournier M, Rimareix F, et al. Use of Low-Thrombin Fibrin Sealant Glue After Axillary Lymphadenectomy for Breast Cancer to Reduce Hospital Length and Seroma. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):293–7.
 59. Benevento R, Santoriello A, Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, De Fatico GS, et al. The effects of low-thrombin fibrin sealant on wound serous drainage, seroma formation and length of postoperative stay in patients undergoing axillary node dissection for breast cancer: A randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2014;12(11):1210–5.
 60. Soares EWS, Nagai HM, Bredt LC, da Cunha AD, Andrade RJ, Soares GVS. Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):67.
 61. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L. Sequelae following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(11):1629–38.
 62. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer*. 1992;66(1):136–8.
 63. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast*. 2008;17(2):138–47.
 64. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol*. 2006;15(3):153–65.
 65. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med*. 2001;110(4):288–95.
 66. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer*. 1998;83(12 Suppl American):2776–81.
 67. Starritt EC, Joseph D, McKinnon JG, Lo SK, de Wilt JHW, Thompson JF. Lymphedema after complete axillary node dissection for melanoma: assessment using a new, objective definition. *Ann Surg*. 2004;240(5):866–74.
 68. Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor G, Olivotto IA. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2002;20(20):4242–8.

69. Passik SD, McDonald M V. Psychosocial aspects of upper extremity lymphedema in women treated for breast carcinoma. *Cancer*. 1998;83(12 Suppl American):2817–20.
70. Passik S, Newman M, Brennan M, Holland J. Psychiatric consultation for women undergoing rehabilitation for upper-extremity lymphedema following breast cancer treatment. *J Pain Symptom Manage*. 1993;8(4):226–33.
71. Mozes M, Papa MZ, Karasik A, Reshef A, Adar R. The role of infection in post-mastectomy lymphedema. *Surg Annu*. 1982;14:73–83.
72. Bisceglia M, Attino V, D'Addetta C, Murgo R, Fletcher CD. [Early stage Stewart-Treves syndrome: report of 2 cases and review of the literature]. *Pathologica*. 1996;88(6):483–90.
73. Lee TS, Morris CM, Czerniec SA, Mangion AJ. Does Lymphedema Severity Affect Quality of Life? Simple Question. Challenging Answers. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(1):85–91.
74. File: Upper limb lymphedema.jpg-Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2019 Mar 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Upper_limb_lymphedema.jpg
75. Horsley JS ST. Lymphedema in the postmastectomy patient. 1^a ed. Bland KI CIE, editor. Philadelphia: WB Saunders; 1991. 701–6 p.
76. Yang S, Park DH, Ahn SH, Kim J, Lee JW, Han JY, et al. Prevalence and risk factors of adhesive capsulitis of the shoulder after breast cancer treatment. *Support Care Cancer*. 2017;25(4):1317–22.
77. File:Winging scapula.jpg - Wikimedia Commons [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 7]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Winging_scapula.jpg
78. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1999;230(2):194–201.
79. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer*. 1998;83(7):1362–8.
80. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ, Vreugdenhil G, Coebergh JW, Crommelin MA, 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):991–9.
81. Sakorafas GH. Breast cancer surgery--historical evolution, current status and future perspectives. *Acta Oncol*. 2001;40(1):5–18.
82. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127–35.
83. Patkar V, Acosta D, Davidson T, Jones A, Fox J, Keshtgar M. Cancer Multidisciplinary Team Meetings: Evidence, Challenges, and the Role of Clinical Decision Support Technology. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:831605.

84. American Joint Committee on Cancer, editor. American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. Manual for Staging of Cancer. 1st ed. Chicago; 1977.
85. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
86. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):359–77.
87. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817–26.
88. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005–14.
89. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018;(38):457–67.
90. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, 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.
91. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v8–30.
92. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):281–4.
93. Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, Murelli F, Margarino C, Depaoli F, et al. Axillary ultrasound and Fine-Needle Aspiration Cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients. *The Breast*. 2016;30:146–50.
94. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mitra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1996;22(2):140–3.
95. 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):243–51.
96. Wong JS, Warren LEG, Bellon JR. Management of the Regional Lymph Nodes in Early-Stage Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2016;26(1):37–44.
97. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, Imanishi S, Mizuta N, Sakaguchi K, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer*. 2017;24(1):63–8.
98. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a

- systematic review and meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477-1486.
99. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(2):81–92.
 100. Zetterlund L, Celebioglu F, Axelsson R, de Boniface J, Frisell J. Swedish prospective multicenter trial on the accuracy and clinical relevance of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):93–101.
 101. Carrera D, de la Flor M, Galera J, Amillano K, Gomez M, Izquierdo V, et al. Validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama N1-2 con respuesta axilar completa tras la neoadyuvancia. Estudio multicéntrico en la provincia de Tarragona. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(4):221–5.
 102. Sosa L. Cáncer de mama en el pasado: El arte en la cirugía y la cirugía en el arte. *Rev Argentina Mastología.* 2010;29(104):210–9.
 103. Moore CH. On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer. *Med Chir Trans.* 1867;50:245–80.
 104. Losada J, Iturriaga JM, Pinedo R, Alvarez E. Cirugía del cáncer de mama. *Gac Med Bilbao.* 2000;97:73–7.
 105. Halsted WS. I. 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.
 106. Halsted W. The swelling of the arm after operation for cancer of the breast. Elephantiasis chirurgic. Its cause and prevention. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1921;32:309–13.
 107. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec.* 1894;46:746–9.
 108. PRUDENTE A. L'amputation inter-scapulo-mamothoracique (técnique et résultats). *J Chir (Paris).* 1949;65(12):729–46.
 109. Urban J. Radical excision of the chest wall for mammary lymph nodes in bloc with radical mastectomy. *Cancer.* 1951;4:1263–7.
 110. Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann Surg.* 1969;170(6):889–91.
 111. Delgado Bueno S, Tejerina A. Medicina legal en patología mamaria. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2002. 213–215 p.
 112. Gray JH. The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg.* 1939;26(103):462–95.
 113. Patey D DW. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2:7–13.
 114. Turner L, Swindell R BWGT et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *AnnRColl SurgEngl.* 1981;63:239–43.

115. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HT, Soong S-J, Cloud G, Balch CM, et al. Does Radical Mastectomy Still Have a Place in the Treatment of Primary Operable Breast Cancer? *Arch Surg.* 1987;122(11):1317.
116. Fisher B. The changing role of surgery in the treatment of cancer. *Stol B. Nueva York: Plenum Publishing Comp; 1977. 401–421 p.*
117. Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(5):717–20.
118. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986;22(9):1085–9.
119. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena 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 Jul 2;305(1):6–11.
120. R J Steele, A P Forrest, T Gibson, H J Stewart UC. The Efficacy of Lower Axillary Sampling in Obtaining Lymph Node Status in Breast Cancer: A Controlled Randomized Trial. *Br J Surg* 1985;72(5)368-9.
121. Rose CM, Botnick LE, Weinstein M, Harris JR, Koufman C, Silen W, et al. Axillary sampling in the definitive treatment of breast cancer by radiation therapy and lumpectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9(3):339–44.
122. GOULD EA, WINSHIP T, PHILBIN PH, KERR HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 13:77–8.
123. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391–8; discussion 398-401.
124. 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):335–9; discussion 340.
125. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(10):881–8.
126. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, 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):927–33.
127. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(6):546–53.
128. Amersi F, Giuliano AE. Management of the axilla. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Aug;27(4):687-702.

129. Shah R, Rosso K, David Nathanson S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):283-98.
130. Yan M, Abdi MA, Falkson C. Axillary Management in Breast Cancer Patients: A Comprehensive Review of the Key Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(6):e1251-9.
131. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, 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.
132. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: Final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):120-7.
133. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):307-16.
134. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):317-27.
135. Bing AU, Kerr GR, Jack W, Chetty U, Williams LJ, Rodger A, et al. Pooled long-term outcomes from two randomized trials of axillary node sampling with axillary radiotherapy versus axillary node clearance in patients with operable node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2016;103(1):81-7.
136. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-63.
137. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(5):399-402.
138. Boughey JC, Ballman K V, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802-7.
139. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2015;261(2):378-82.
140. 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):1114–8.
141. Woods RW, Camp MS, Durr NJ, Harvey SC. A Review of Options for Localization of Axillary Lymph Nodes in the Treatment of Invasive Breast Cancer. *Acad Radiol.* 2019;26(6):805–19.
 142. Liberman L, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Thornton CM, Rosen PP. Clip placement after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology.* 1997;205(2):417–22.
 143. Rosen EL, Baker JA, Soo MS. Accuracy of a Collagen-Plug Biopsy Site Marking Device Deployed After Stereotactic Core Needle Breast Biopsy. *Am J Roentgenol.* 2003;181(5):1295–9.
 144. Klein RL, Mook JA, Euhus DM, Rao R, Wynn RT, Eastman AB, et al. Evaluation of a hydrogel based breast biopsy marker (HydroMARK®) as an alternative to wire and radioactive seed localization for non-palpable breast lesions. *J Surg Oncol.* 2012;105(6):591–4.
 145. Magseed-Indication-Press-Release. Available at: <http://www.mammotome.com/wp-content/uploads/2018/03/Magseed-Indication-Press-Release.pdf>. (Accessed: 29th May 2018).
 146. Thekkinkattil D, Kaushik M, Hoosein MM, Al-Attar M, Pilgrim S, Gvaramadze A, et al. A prospective, single-arm, multicentre clinical evaluation of a new localisation technique using non-radioactive Magseeds for surgery of clinically occult breast lesions. *Clin Radiol.* 2019;74(12):974.e7-974.e11.
 147. Greenwood HI, Wong JM, Mukhtar RA, Alvarado MD, Price ER. Feasibility of magnetic seeds for preoperative localization of axillary lymph nodes in breast cancer treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(4):953-957.
 148. Khallaf E, Wessam R, Abdoon M. Targeted axillary dissection of carbon-tattooed metastatic lymph nodes in combination with post-neo-adjuvant sentinel lymph node biopsy using 1% methylene blue in breast cancer patients. 2020;26(5):1061-1063.
 149. Kim WH, Kim HJ, Jung JH, Park HY, Lee J, Kim WW, et al. Ultrasound-Guided Restaging and Localization of Axillary Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Guidance of Axillary Surgery in Breast Cancer Patients: Experience with Activated Charcoal. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(2):494–500.
 150. Kim WH, Kim HJ, Kim SH, Jung JH, Park HY, Lee J, et al. Ultrasound-guided dual-localization for axillary nodes before and after neoadjuvant chemotherapy with clip and activated charcoal in breast cancer patients: A feasibility study. *BMC Cancer.* 2019;19(1).
 151. Cox CE, Russell S, Prowler V, et al. A prospective, single arm, multisite, clinical evaluation of a nonradioactive surgical guidance technology for the location of nonpalpable breast lesions during excision. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3168–3174.
 152. Patel SN, Mango VL, Jadeja P, et al. Reflector-guided breast tumor localization versus wire localization for lumpectomies: a comparison of surgical outcomes. *Clin Imaging* 2018; 47:14–17.
 153. Reicher JJ, Reicher MA, Thomas M, et al. Radiofrequency identification tags for preoperative tumor localization: proof of concept. *Am J Roentgenol* 2008;

- 191:1359–1365.
154. Dauphine C, Reicher JJ, Reicher MA, et al. A prospective clinical study to evaluate the safety and performance of wireless localization of nonpalpable breast lesions using radiofrequency identification technology. *Am J Roentgenol* 2015; 204:W720–W723.
 155. Kim EY, Byon WS, Lee KH, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Feasibility of Preoperative Axillary Lymph Node Marking with a Clip in Breast Cancer Patients Before Neoadjuvant Chemotherapy: A Preliminary Study. *World J Surg*. 2018;42(2):582–9.
 156. Cabioğlu N, Karanlık H, Kangal D, Özkurt E, Öner G, Sezen F, et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):3030–6.
 157. Ahmed M, Douek M. Targeted axillary dissection after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(4):313–4.
 158. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC. Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):3011–6.
 159. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4241–6.
 160. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1307–11.
 161. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):784–91.
 162. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Ten-year results: Of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(4):595–600.
 163. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
 164. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414–22.
 165. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
 166. A Goldhirsch, E P Winer, A S Coates, R D Gelber, M Piccart-Gebhart, B Thürlimann, H-J Senn P members. Personalizing the treatment of women with

- early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2013;24 (9):2206–23.
167. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):363–71.
 168. Diagram Maker | Online Diagram Software | Creately [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://creately.com/>
 169. Software de diagramación en línea y solución visual | Lucidchart [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.lucidchart.com/pages/es>
 170. Inicio - Consellería de Sanidade - SERGAS [Internet]. [cited 2017 Jan 16]. Available from: <http://www.sergas.es/>
 171. Diagnostic Test Calculator [Internet]. [cited 2020 Jan 25]. Available from: <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>
 172. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, G?tzsche PC, Vandembroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495–9.
 173. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015;351:h5527.
 174. American Psychological Association, editor. *Publication Manual of the American Psychological Association* 7th. 7th ed. 2019.
 175. International Committee of Medical Journal Editors. *Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals.* 2019;(December):1–19.
 176. Shin K, Caudle AS, Kuerer HM, Santiago L, Candelaria RP, Dogan B, et al. Radiologic mapping for targeted axillary dissection: Needle biopsy to excision. *Am J Roentgenol.* 2016;207(6):1372–9.
 177. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, Black DM, Hwang R, Hobbs B, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: A prospective feasibility trial. *JAMA Surg.* 2015;150(2):137–43.
 178. Balasubramian R, Morgan C, Shaari E, Kovacs T, Pinder SE, Hamed H, et al. Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(6):1028-1033.
 179. Kanesalingam K, Sriram N, Heilat G, Ng EE, Meybodi F, Elder E, et al. Targeted axillary dissection after neoadjuvant systemic therapy in patients with node-positive breast cancer. *ANZ J Surg.* 2020;90(3):332–8.
 180. Rüländ AM, Hagemann F, Reinisch M, Holtschmidt J, Kümmel A, Dittmer-Grabowski C, et al. Using a New Marker Clip System in Breast Cancer: Tumark Vision® Clip - Feasibility Testing in Everyday Clinical Practice. *Breast Care.*

- 2018;13(2):116–20.
181. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera G V., Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250(4):558–64.
 182. Navarro-Cecilia J, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Ferrol J, Ruíz-Mateas A, et al. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(8):873–9.
 183. Van Nijnatten TJA, Schipper RJ, Lobbes MBI, Nelemans PJ, Beets-Tan RGH, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1278-87.
 184. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):549-555.
 185. Simons JM, Van Nijnatten TJA, Van Der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging after Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269(3):432–42.
 186. Dixon JM, Cartlidge CWJ. Twenty-five years of change in the management of the axilla in breast cancer. *Breast J.* 2020;26(1):22–6.
 187. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2019. Accessed May 20, 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
 188. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):18–30.
 189. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1508–16.
 190. Baron P, Beitsch P, Boselli D, Symanowski J, Pellicane J V., Beatty J, et al. Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1522–9.
 191. Livingston-Rosanoff D, Schumacher J, Vande Walle K, Stankowski-Drengler T, Greenberg CC, Neuman H, et al. Does Tumor Size Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in the Modern Era of Biologically Driven Treatment? A Nationwide Study of US Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(6):e741-e747.
 192. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg.* 2017;152(7):665–70.

193. Barron AU, Hoskin TL, Day CN, Hwang ES, Kuerer HM, Boughey JC. Association of Low Nodal Positivity Rate among Patients with ERBB2 -Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg.* 2018;153(12):1120–6.
194. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676–85.
195. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmuüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351-7.
196. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377–84.
197. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer [Internet]. Version 1.2013. [cited 2020 Jun 1]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
198. Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T, Maeda H, Toyota T, Kikuchi M, et al. The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;62:9-17.
199. Campiglio M, Bufalino R, Sandri M, Ferri E, Aiello RA, De Matteis A, et al. Increased overall survival independent of RECIST response in metastatic breast cancer patients continuing trastuzumab treatment: Evidence from a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(1):147–54.
200. Semiglazov V. RECIST for Response (Clinical and Imaging) in Neoadjuvant Clinical Trials in Operable Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015;2015(51):21-3.
201. Heil J, Pfob A, Kuerer HM. De-escalation towards omission is the tipping point of individualizing breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2020; S0748-7983(20)30355-3.
202. Sutton TL, Johnson N, Garreau JR. Adequate sentinel node harvest is associated with low false negative rate in breast cancer managed with neoadjuvant chemotherapy and targeted axillary dissection. *Am J Surg.* 2020;219(5):851–4.
203. Ouldamer L, Chas M, Arbion F, Body G, Cirier J, Ballester M, et al. Risk scoring system for predicting axillary response after neoadjuvant chemotherapy in initially node-positive women with breast cancer. *Surg Oncol.* 2018;27(2):158-165.
204. Kim JY, Park HS, Kim S, Ryu J, Park S, Kim S II. Prognostic nomogram for prediction of axillary pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. *Med (United*

- States). 2015;94(43).
205. Schipper RJ, Moosdorff M, Nelemans PJ, Nieuwenhuijzen GAP, De Vries B, Strobbe LJA, et al. A model to predict pathologic complete response of axillary lymph nodes to neoadjuvant chemo(immuno)therapy in patients with clinically node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(5):315–22.
 206. Barron AU, Hoskin TL, Boughey JC. Predicting Non-sentinel Lymph Node Metastases in Patients with a Positive Sentinel Lymph Node After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct 1;25(10):2867–74.
 207. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019 Nov 23;17:100496.
 208. Stankowski-Drengler TJ, Neuman HB. Management of the Axilla after Neoadjuvant Systemic Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(7):54.
 209. Breast Cancer | ASCO [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer>.
 210. Clinical Practice Guidelines on Breast Cancer [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>.

8. ANEXOS

ANEXO I. CARTA DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MORALES MESEGUER



**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Otros Estudios**

C.P. - C.I. EST:64/17

26 de diciembre de 2017

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 26/12/2017, Acta EXTRAORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Validez, factibilidad y reproducibilidad de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela y la Biopsia del Ganglio clipado para la estadificación axilar del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.

Código Interno: EST:64/17

Promotor: Investigador Principal.

Versión Protocolo Evaluada: Versión 1/fecha: 07.11.2017

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / Versión 1/fecha: 15.12.2017

Fecha Entrada: 10/11/2017.

Investigador Principal: Dr. Diego FLORES FUNES. MIR 3º año. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario "Morales Meseguer".

1º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 26 de diciembre de 2017

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE ENTREGADA A TODAS LAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (HIP)

INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el estudio de investigación en que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el CEIC correspondiente, y cumple la legislación vigente

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en el estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El estudio que se va a realizar trata sobre diferentes pruebas para saber cuál es el mejor tratamiento del cáncer de mama en aquellas pacientes que se someten a quimioterapia antes de la cirugía.

Durante este estudio, usted será sometida a diferentes pruebas que no son diferentes a las que se sometería en caso de no pertenecer al estudio. Durante la punción que se realiza en la axila junto con la ecografía para diagnosticar, se realizará una punción más, semejante a las realizadas para biopsiar el ganglio, y se dejará un clip metálico en el ganglio biopsiado que no le causará molestias. Cuando se someta a la cirugía, se extirpará y analizará el ganglio marcado con ese clip durante la intervención, y después se someterá al tratamiento estándar de su enfermedad, que es la exéresis de toda la grasa con los ganglios de la axilar. Los investigadores y médicos

responsables de su proceso asistencial se comprometen a notificar cualquier evento adverso que se encuentre durante todo el procedimiento realizado.

El análisis individual de este ganglio marcado, junto con el análisis de toda la grasa y ganglios de la axilar, nos permitirá saber si en futuras pacientes el tratamiento actual consistente en extirpar toda la grasa axilar es necesario o simplemente tendremos que extirpar ese ganglio, pudiendo ahorrar los síntomas derivados del procedimiento: edema del brazo, dificultad con los movimientos, dolor crónico, etc. Los resultados, así como el consejo genético que podamos darle, se le suministrarán una vez obtenidos.

Además de los datos referidos a su procedimiento, también seleccionaremos sus datos de edad, sexo, antecedentes médicos, y características de la enfermedad que padece. No utilizaremos ningún dato personal que identifique estos datos con su persona, y únicamente tendrán acceso a esta base de datos los investigadores principales de este estudio. Conservaremos estos datos durante un período mínimo de 5 años, período transcurrido el cual la paciente podrá solicitar su cancelación.

BENEFICIOS Y RIEGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

- No existe ningún riesgo más allá del propio de la cirugía que se le tiene que realizar. Usted se someterá al mismo tratamiento que cualquier otra paciente. Tan solo analizaremos primero el ganglio afectado para después extirpar todos los ganglios de su axila.

- Aunque en este estudio no haya ningún beneficio directo para usted, si se consigue demostrar que no es necesario realizar la extirpación de todos los ganglios y grasa de la axila, futuras pacientes podrán beneficiarse de este hecho.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

No existe ningún tratamiento alternativo probado en este momento que no sea la exéresis de todos los ganglios y la grasa axilar, procedimiento que se realizará en su caso participe o no en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad y, como mínimo, con el nivel de protección equivalente al que contempla la legislación vigente en nuestro país.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores del personal sanitario podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación referida anteriormente. El acceso a su historia clínica será sólo para los fines del estudio.

El Promotor del presente Ensayo/Estudio es el Dr. Diego Flores Funes. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación como se establece en la Ley, dirigiéndose al investigador el cual se pondrá en contacto con el promotor, como responsable del fichero de datos y propietario de la base de datos.

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO: Validez, factibilidad y reproducibilidad de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela y la Biopsia del Ganglio clipado para la estadificación axilar del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.

(Nombre y apellidos)

Yo,
declaro que

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

(Nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- He expresado libremente mi conformidad para participar en el estudio y para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.

ANEXO IV: PROTOCOLO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Universitario Morales Meseguer/Reina Sofía de Murcia.

Sección de Oncología Médica
Sº Hematología y Oncología Médica
HGU.Morales Meseguer/HG Reina Sofía-Murcia

Versión 1.0
Fecha aprobación: Mayo-2016
Fecha revisión prevista: Mayo-2017

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA^{1,2}

INDICACIONES DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

a) Cáncer de mama triple negativo (RE-, RP-, HER2-)

- En general se planteará tratamiento con QT neoadyuvante en los estadios superiores a cT1N0 en pacientes sin contraindicaciones para quimioterapia y con posibilidad de seguimiento adecuado por imagen.

b) Cáncer de mama HER2+

- En general se planteará tratamiento con QT neoadyuvante en los estadios superiores a cT1N0 en pacientes sin contraindicaciones para quimioterapia y con posibilidad de seguimiento adecuado por imagen.

c) Cáncer de mama luminal B (HER2- RE+; RP < 20% o/y G3 o/y Ki67 elevado o/y baja positividad de RE)

- Se planteará tratamiento neoadyuvante en dos circunstancias:
 - a. Cáncer de mama localmente avanzado (cT3-4 o/y cN2-3)
 - b. Cáncer de mama operable, no lobulillar, con posibilidad de cirugía conservadora si se produce una respuesta de tamaño (T2N0/1) en pacientes sin contraindicaciones para quimioterapia
 - No incluíbles pacientes con contraindicación para cirugía conservadora (microcalcificaciones extensas, multifocalidad comprobada, CDIS extenso) o con contraindicación para radioterapia (enfermedades tejido conectivo, irradiación previa).

d) Cáncer de mama luminal A (HER2-, RE+, RP > 20%, G1, Ki67 bajo)

- Se planteará tratamiento neoadyuvante en dos circunstancias:
 - a. Cáncer de mama en cualquier estadio en pacientes postmenopáusicas en una situación clínica (mala situación funcional, comorbilidad importante, edad avanzada) que no haga aconsejable el tratamiento quirúrgico de entrada. En este caso el tratamiento se realizará con hormonoterapia neoadyuvante.
 - b. Cáncer de mama localmente avanzado (cT3-4 o/y cN2-3) (quimioterapia neoadyuvante) en pacientes sin contraindicaciones para quimioterapia

SECCION 1:

ESTUDIO INICIAL

a) Estudio mamario y axilar inicial para determinar estadio de la neoplasia

- Estudio de imagen:
 - o Mamografía bilateral, ecografía mamaria y ganglionar (axilar, infra y supraclavicular)
 - o RMN mamaria bilateral
- Estudio histológico del tumor mamario:
 - o BAG del tumor primario: tipo histológico, grado, componente in situ, invasión vascular, IHQ (RE, RP, Ki67, Her2), ISH de HER2 si procede
 - o PAAF o BAG de focos adicionales si sospecha de multifocalidad

¹Senkus E et al. Ann Oncol 2015; 26 S5:v8 (ESMO Clinical Practice Guidelines)

²Gradishar WJ et al. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13:1475 (NCCN Guideline)

- Biopsia cutánea si sospecha de infiltración cutánea o carcinoma inflamatorio (cT4b-d)
 - Estudio histológico axilar:
 - PAAF axilar si sospecha ecográfica de afectación ganglionar; BAG ganglionar si PAAF negativa y duda diagnóstica
 - HMM: En cN1/N2 confirmado, durante la validación de la BSGC post-QTn se colocará marcador radiológico en el ganglio confirmado.³
 - En pacientes cN0, dos opciones (ver manejo axilar en Sección 5.b)
 - BSGC pre-QTn
 - BSGC post-QTn^{4,5}
- b) **Marcaje tumoral** en el tumor mamario con clip metálico dirigido por ecografía; en casos de cN1-2 en los que se plantee BSGC post-QT, marcaje ganglionar axilar dirigido por ecografía.⁶ En pacientes del HMM se solicitará consentimiento para muestras para Biobanco.
- c) **Estudio de extensión**
- En todas las pacientes:
 - Analítica completa
 - Marcadores tumorales (CEA y CA 15-3)
 - Rx Torax PA y lateral
 - Estudio de extensión adaptado al riesgo
 - Tumor no hormonossensible o/y Her2+ o cualquier tumor N1
 - Gammagrafía ósea
 - Ecografía abdominal basal en triple negativo
 - Carcinoma de mama localmente avanzado (**pN2-3 o/y T4 o/y T3N1**; si N3 o síntomas, pedir urgente y esperar resultados antes de neoadyuvancia)
 - TAC toracoabdominal
 - Gammagrafía ósea
 - En casos de duda, PET-TC
 - Otras exploraciones solo si hay sospecha clínica de enfermedad metastásica (dolor óseo o/y FAlc elevada: gammagrafía ósea; alteración hepática analítica o megalia/masa palpable: ecografía abdominal o TC abdominal) o posible patología no neoplásica relevante.
- d) **Estudio inicial pre-quimioterapia**
- Analítica completa con bioquímica (renal, hepático, calcio)
 - Test de embarazo en pacientes premenopáusicas
 - Eje hormonal (E2, FSH, LH) en pacientes histerectomizadas o perimenopáusicas, o en caso de duda de estatus menstrual
 - Electrocardiograma
 - Ecocardiograma en todas las pacientes Her2+ y en las pacientes Her2- que vayan a recibir antraciclinas y presenten riesgo para cardiotoxicidad (>65 años, patología cardíaca, factores de riesgo cardiovascular---ver protocolo de cardiotoxicidad)
 - En pacientes triple negativo o/y con alta carga familiar, derivación precoz y preferente a Consejo Genético (valoración de BRCA pre-cirugía definitiva)

³ Caudle AS et al. J Clin Oncol 2016;34:1072

⁴ Tan VK et al. J Surg Oncol 2011;104:97

⁵ Kuehn et al. Lancet Oncol 2013; 14:608

⁶ Plecha D et al. Ann Surg Oncol 2015; 22:4241

SECCION 2: TIEMPOS Y CIRCUITOS DE DERIVACIÓN

a) Citación en Oncología

- Las pacientes serán citadas en Oncología en un plazo máximo de una semana desde la interconsulta de Cirugía. Si es posible, se identificarán en comité y se reservarán los huecos de citación. También desde el comité se puede agilizar la realización del estudio de extensión o de otros estudios necesarios como el ecocardiograma

b) Inicio del tratamiento neoadyuvante

- El tratamiento neoadyuvante en tumores localmente avanzados o/y tumores triple negativo o Her2+ debería iniciarse preferiblemente en la **primera semana** tras la primera visita en Oncología; deben agilizarse los estudios diagnósticos de extensión y pre-QT si es necesario. La segunda visita, por tanto, debe ser programada en 3-5 días como mucho.
- En tumores **cT1-3 N0-1** no debe esperarse al estudio de extensión para iniciar la quimioterapia neoadyuvante. En tumores **N2-3 o/y T4** debe tenerse el estudio de extensión completo (<1 semana) dado que el riesgo de enfermedad metastásica es elevado y condiciona el tratamiento.

c) Derivación para cirugía y radioterapia

- **Derivación para tratamiento quirúrgico:**
 - o Cuando: cuando se administre el penúltimo ciclo
 - o Interconsulta, con los siguientes requisitos:
 - Se respetará el Servicio y médico de referencia para la derivación, indicando su nombre en la interconsulta (HMM: Sº Cirugía-Unidad Mama-nombre; HRS: Sº de Cirugía o de Ginecología-Unidad de Mama-nombre; H. Cieza: Sº Cirugía-nombre)
 - Indicar claramente la fecha prevista de último ciclo y la fecha deseable de cirugía (4 semanas tras último ciclo y 1 semana tras la visita de control post-tto en Oncología; máximo post-QT: 6 semanas)
 - Circuito:
 - HMM: Generar la interconsulta, imprimir y derivar a la Unidad de Mama (3ª planta) para cita correcta
 - HRS: Interconsulta en papel y remitir a la paciente para citación personal en la Unidad de mama (donde debe preguntar por la enfermera, Adela)
 - H.Cieza: interconsulta en papel y remitir a la paciente para citación personal en el Sº de Cirugía
- **Derivación para radioterapia**
 - o Cuando: en la visita en Oncología médica a la 3ª-4ª semana de la cirugía (preferiblemente en la 3ª, pero debe estar disponible el informe de Anatomía patológica) para que se evalúe a la paciente y sea posible programar la radioterapia antes de la 6ª semana de la intervención.
 - o Informe completo de derivación a IOSE con copia de informes de AP, protocolo quirúrgico y estudios radiológicos en CD

SECCION 3: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

a) Cáncer de mama triple negativo

- En general, en estadios superiores a cT2N0, esquema dosis-densas taxol-carboplatino (paclitaxel: 80 mg/m² iv semanal x 12 semanas; carboplatino AUC=6/21 días x 4 ciclos) seguido de ddAC (adriamicina 60 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m² iv, cada 2 semanas, con GCSF profiláctico) x 4 ciclos.⁷
- Alternativas:
 - o Esquemas sin carboplatino (Taxol-AC con o sin dosis-densas):
 - Estadios precoces (cT2N0M0) que no sean portadoras de BRCA ni tengan alta carga familiar: Taxol-AC dosis densas (el mismo esquema, pero sin carboplatino)
 - Pacientes con limitaciones por edad (>65 años) o comorbilidad, (considerando siempre el estadio de la neoplasia, especialmente la afectación axilar): Taxol-AC con o sin dosis densas
 - o Esquemas sin antraciclinas: Nab-paclitaxel (125 mg/m² iv días 1 y 8/21 días) y carboplatino (AUC=2/semana días 1 y 8/21 días) x4 ciclos⁸ sin antraciclinas posteriores
 - En pacientes con cardiopatía o alto riesgo de cardiotoxicidad

b) Cáncer de mama HER2+

- Esquema TCbH (Docetaxel: 75 mg/m² iv; Carboplatino: AUC=6; trastuzumab: 6 mg/kg iv tras dosis inicial de 8 mg/kg iv en el 1^o ciclo; pertuzumab:⁹ 420 mg iv tras dosis inicial de 840 mg en el 1^o ciclo) x 6 ciclos.¹⁰
- Alternativas:
 - o En casos de edad más avanzada (>65-70 años), contraindicación a carboplatino o/y peor estado general, las alternativas son:
 - En general, tratamiento igual, pero sin carboplatino: THP (Docetaxel 75 mg/m²; trastuzumab: 6 mg/kg iv tras dosis inicial de 8 mg/kg iv en el 1^o ciclo; pertuzumab:¹¹ 420 mg iv tras dosis inicial de 800 mg en el 1^o ciclo) x 6 ciclos.
 - Cuando el único problema sea el carboplatino (hipersensibilidad), de acuerdo al estudio Neosphere, tras THP se hacía cirugía y luego FEC90 x 3 ciclos. Probablemente sería más lógico iniciar la QT neoadyuvante por FEC90 x 3 ciclos y después THPx4 (para evitar interrupciones de trastuzumab que ocurriría con la administración de FEC adyuvante). Valorar individualmente estadio clínico y riesgo de cardiotoxicidad para la toma de decisiones.
 - o En pacientes con edad muy avanzada (>80) o comorbilidad importante y tumores no operables, Paclitaxel semanal + trastuzumab. Otras alternativas (antiHer2 con hormona o sin QT), valoración individual.

⁷Sikov WM et al. J Clin Oncol 2015; 33:13 y Sikov WM et al. SABCs 2015, S2-05 (ensayo CALGB 40603)

⁸Gluz et al. SABCs 2015 (S6-07) (ensayo WSG-ADAPT)

⁹Pertuzumab aprobado para neoadyuvancia por EMA/AEMPS, pero necesidad de petición específica (grupo 6; impreso normalizado; firma por Farmacia y Dirección). Solicitar en 1^a visita de Oncología.

¹⁰Schneeweiss A et al. Ann Oncol 2013; 24:2278 (estudio TRYPHAENA)

¹¹Gianni L et al. Lancet Oncol 2012; 13:25 (estudio NEOSPHERE)

c) **Cáncer de mama luminal B y luminal A localmente avanzado**

- Esquema B-27:
 - o Adriamicina (60 mg/m²)y Ciclofosfamida (600 mg/m²)c/21d x4 ciclos seguidode Docetaxel 100 mg/m²/21d x4ciclos (GCSF profiláctico obligado con docetaxel)^{12,13}
- Alternativas en tumores localmente avanzados con comorbilidad:
 - o Si no tolerable o comorbilidad (cardiaca o con riesgo de cardiotoxicidad) y localmente avanzado, las alternativas son sustituir docetaxel por paclitaxel semanal, usar un esquema sin antraciclinas (TC solo) o bien utilizar Myocet-ciclofosfamida x 3-4 seguido de paclitaxel semanal.

d) **Cáncer de mama luminal A en pacientes no tributarias de cirugía**

- Hormonoterapia con letrozol (6-8 meses)¹⁴
 - o En el raro caso de paciente premenopáusica con contraindicación para QT, análogo de LHRH+letrozol (6-8 meses)¹⁵

SECCION 4: SEGUIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO Y REEVALUACIÓN

a) **Seguimiento durante el tratamiento neoadyuvante**

- Pacientes con quimioterapia neoadyuvante:
 - o Exploración física antes de cada ciclo de quimioterapia. Si sospecha de progresión en alguna de las visitas, estudio urgente de imagen (1-3 días) y esperar a descartarla para continuar tratamiento.
 - o Mamografía/Ecografía tras el primer bloque de tratamiento en los esquemas que incluyan dos bloques distintos de quimioterapia o tras el 3º ciclo en los esquemas con seis ciclos del mismo tratamiento (HER2+).
 - o En caso de progresión antes de completar tratamiento, se realizará estudio de extensión y se indicará tratamiento quirúrgico de rescate, habitualmente con mastectomía. En casos concretos se planteará cambio de esquema de quimioterapia.
- Pacientes con tratamiento hormonal neoadyuvante:
 - o Evaluación mensual los dos primeros meses y posteriormente al 4º, 6º y 8º mes.
 - o Estudio intermedio de imagen con ecografía-mamografía a los 4 meses (habitualmente la máxima respuesta será evidente a los 6-8 meses) y nuevo estudio final de reevaluación completa tras finalizar tratamiento (a los 8 meses).

b) **Reevaluación clínica post-tratamiento neoadyuvante**

- Mamografía y ecografía mamaria unilateral
- RMN mamaria bilateral
- Re-estadificación ganglionar (en casos de cN1 inicial en los que se hubiera planteado BSGC post-QTn, confirmando con PAAF la sospecha de enfermedad ganglionar persistente)

¹²Bear HD et al. J Clin Oncol 2003; 21:4165 (estudio NSABP B-27)

¹³von Minckwitz G et al. Breast Cancer Res Treat 2011; 125:145

¹⁴Eiermann W et al. Ann Oncol 2001; 12:1527

¹⁵Masuda N et al. Lancet Oncol 2012; 13:345 (ensayo STAGE)

- Si lesiones dudosas en el estudio inicial, o progresión locorregional intra-tratamiento, deberá repetirse el estudio de extensión antes de la cirugía

c) Reevaluación anatomopatológica post-tratamiento neoadyuvante

- Estudio anatomopatológico, indicando el grado y la clasificación de la respuesta de acuerdo al sistema de Symmans (RCB)
- En pacientes con tumor residual en la mama:
 - o Ki-67
 - o En pacientes con receptores hormonales negativos inicialmente, debe repetirse el estudio de RE y RP
 - o En pacientes con estudio Her2 positivo inicial, debe repetirse el estudio de Her2 en el tumor residual post-quimioterapia

SECCION 5:

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Debe realizarse a las 4 semanas del último ciclo de quimioterapia (máximo: 6 semanas), con los siguientes criterios.

a) Tratamiento quirúrgico de la mama

- **Cirugía conservadora:** en pacientes con cT1-T3 no multifocal (o multifocal susceptible de conservadora) y sin contraindicaciones para radioterapia que presenten una respuesta suficiente.
- **Mastectomía:**
 - o Pacientes cT4
 - o Pacientes sin respuesta suficiente o con enfermedad multifocal o con contraindicaciones para radioterapia

b) Tratamiento quirúrgico de la axila

a. cN0:

- i. Si se decidió **biopsia selectiva de ganglio centinela post-QTn:**
 1. Linfadenectomía axilar en caso de positividad post-QT (ypN1mic, ypN1)
 2. No linfadenectomía axilar si ypN0 (sn)
- ii. Si se decidió **biopsia selectiva de ganglio centinela pre-QTn:**
 1. Linfadenectomía axilar si pN1(sn) pre-QT
 2. No linfadenectomía axilar si pN0(sn) o pN1mic(sn)¹⁶ pre-QT

b. cN1 (confirmado con PAAF/BAG pre-tratamiento):

- i. **Con evaluación post-QTn que indique persistencia de afectación ganglionar (con confirmación AP):** linfadenectomía axilar.
- ii. **Con evaluación post-QTn que sea compatible con respuesta ganglionar completa** (esperable en 20-40% de pacientes, y hasta en el 50% en tumores TN o Her2+): Biopsia selectiva de ganglio centinela post-QT neoadyuvante y del ganglio marcado con clip (que se localizará con arpón). Si ambos son negativos (ypN0), la intención sería no realizar linfadenectomía (previa validación de la técnica en el centro). Si positividad de cualquiera de ellos (ypN1mic, ypN1), linfadenectomía axilar.

¹⁶Galimberti V et al. Lancet Oncol 2013; 14:297 (estudio IBCSG 23-01)

- inicialmente debe llevarse a cabo una validación en cada centro (con linfadenectomía en todas las pacientes) para demostrar la validez de la técnica y que las tasas de identificación y falsos negativos son aceptables.

- c. **cN2-3 (confirmado con PAAF/BAG pre-tratamiento):** Linfadenectomía axilar en todos los casos, independientemente de la respuesta a la QTn.

SECCIÓN 6: TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE

a) Tratamiento antiHer2 adyuvante

- En pacientes HER2+, trastuzumab (600 mg/21 días, vía SC) hasta completar un año de tratamiento (total: 17 dosis de trastuzumab).

b) Quimioterapia adyuvante

- En general NO se administrará quimioterapia adyuvante si la paciente recibió todo el tratamiento neoadyuvante
- Excepciones posibles:
 - o En pacientes con enfermedad triple negativa con enfermedad residual de alto riesgo, valorar QT adyuvante con capecitabina (1000-1250 mg/m²/12 horas x 8 ciclos¹⁷)
 - o En pacientes con progresión intra-tratamiento en los que se ha realizado cirugía de rescate antes de finalizar la QT neoadyuvante, completar la quimioterapia con esquema sin resistencia cruzada (valorar individualmente).

c) Tratamiento hormonal adyuvante

- En pacientes con enfermedad con RH+ (RE+ o/y RP+) de acuerdo a los criterios y pautas establecidas en el protocolo de tratamiento adyuvante
- En caso de negatividad de receptores hormonales, confirmar siempre con segunda determinación.

SECCIÓN 7: RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Dada la disponibilidad limitada de datos acerca de la radioterapia tras neoadyuvancia, los criterios para la indicación de radioterapia que se recogen aquí son orientativos. Se ha revisado la literatura disponible y las conclusiones han sido sometidas a revisión de expertos, pero tanto las indicaciones como la definición de las áreas irradiadas pueden variar de acuerdo a la valoración definitiva del oncólogo radioterápico y a la decisión del comité de mama.

Bases para la toma de decisiones de radioterapia tras neoadyuvancia:

- Recomendaciones NCCN-2016: la radioterapia debe ser realizada considerando el estadio mayor pre-neoadyuvancia, el estadio clínico-patológico y las características del tumor.
- A las pacientes que serán tratadas con radioterapia se les realizará previamente una Tomografía Computarizada de planificación con inmovilización personalizada para delimitar los volúmenes de tratamiento, para aplicar los criterios de dosimetría clínica –física, así como los criterios de aceptación de límites de dosis.
- Las indicaciones se han dividido en dos grupos: El primer grupo es **irradiación local**, que se refiere a las indicaciones de radioterapia local a todo el volumen mamario y pared

¹⁷ Lee S-J et al. SABCs 2015 S1-07 (ensayo Create-X/JBCRG-04)

torácica (asociado o no a sobreimpresión al lecho quirúrgico) cuando se realiza cirugía conservadora o mastectomía sea simple o radical. El segundo grupo corresponde a la irradiación regional, con las indicaciones de radioterapia a cadenas ganglionares locorregionales (nivel I al III +/- cadena mamaria interna) (irradiación regional). A su vez, en el apartado de irradiación ganglionar se han dividido las indicaciones en dos grupos (con o sin linfadenectomía axilar).

- Irradiación ganglionar:
 - o Los resultados de los ensayos Z11 y AMAROS no pueden utilizarse para este grupo de pacientes pues son trabajos diseñados para pacientes seleccionados con criterio de bajo riesgo de recaída local (T1-T2, GI-II, luminal A(RP/RE +HER2 -KI67<15-25%, N0/N1mic).
 - o Para decidir qué áreas ganglionares deben tratarse se consideran los factores de riesgo independientes para mayor recaída local-axilar (FR) para radioterapia: edad <50 años, tamaño tumoral mayor de 5cm en relación mama/tumor, grado 3, presencia de invasión linfovascular, rotura capsular de los ganglios axilares, linfadenectomía menor de 10ganglios, márgenes quirúrgicos<3mm. Otros factores en estudio: receptores hormonales (RE-RP-), Ki67 >20%, HER2 negativo, Her2+, respuesta clínico patológica post-quimioterapia neoadyuvante en mama y axilar (<50%).
 - o Los resultados de los Ensayos MA.2.0 y EBCTCG (EORTC Phase III Trial 22922/10925) están diseñados para pacientes sin quimioterapia neoadyuvante que reciben radioterapia después de ser operadas, por lo tanto los resultados no pueden ser utilizados para este subgrupo de pacientes.

Indicaciones:

a) Irradiación local (radioterapia a mama/pared torácica o costal)

- a. Radioterapia mamaria en todos los casos de cirugía conservadora
- b. Radioterapia pared torácica (post-mastectomía) si se cumple una o más de las siguientes condiciones:
 - o Condiciones locales (T):
 - T2/T1 según su estadio N (ver condiciones ganglionares)
 - cT3-T4 pre-tratamiento, independientemente del estadio post-QTn
 - ypT3-T4, independientemente del estadio pre-tratamiento
 - Borde profundo positivo (R1)
 - o Condiciones ganglionares (N):
 - Pre-QTn: cN2-3
 - Post-QTn: ypN1mic a ypN3
 - pN1 (sn), si se realizó BSGC pre-QTn
 - cN1 (confirmado con PAAF/BAG) ypN0:
 - En este grupo, de acuerdo al metanálisis del EBCTCG,¹⁸ la RT se asocia a un beneficio en SLE/SG. Sin embargo, hasta el momento no hay datos de si se podría obviar la RT post-mastectomía en pacientes cN1-ypN0 sin otros criterios para administrarla (ensayo NSABP B-51/RTOG 1304 en marcha)

b) Irradiación regional (radioterapia de cadenas ganglionares)

- a. Irradiación post-linfadenectomía axilar (criterio de LA adecuada \geq 10 ganglios) o post-BSGC axilar

¹⁸EBCTCG. Lancet 2014; 383:2127

- GRUPO N2-3.
 - Indicación de irradiación: todos los cN2-3 pre-tratamiento independientemente del estadio ganglionar post-tratamiento
 - Niveles de tratamiento: en este grupo se tratarán todas las áreas ganglionares desde Nivel I-III) +/- cadena mamaria interna
 - GRUPO N1:
 - Indicación de irradiación en todos los casos incluidos en la definición:
 - cN1: ganglios (palpables o/y por radiología) clínico pre-QTn
 - pN1 pre-QTn confirmado con PAAF/BAG
 - pN1(sn) si se realizó BSGC pre-QT
 - ypN1mic/ypN1 en la linfadenectomía axilar
 - Niveles de tratamiento dependientes del estadio post-tratamiento:
 - ypN1mic/3 (afectación ganglionar post-tratamiento, independientemente del estadio pre-QT): radioterapia a todos los niveles axilares, infraclaviculares +/- cadena mamaria interna
 - ypN0i+ o ypN0mol+ (independientemente del estadio pre-QT): en este grupo es en el que se puede valorar el volumen de nivel axilar según factores de riesgo, decidiéndose o bien RT a niveles axilares I-II o RT a niveles axilares+III supraaxiloclavicular +/- cadena mamaria interna
 - GRUPO N0:
 - Definición:
 - cN0 pre-QTn
 - pN0 (sn) (BSGC pre-QTn)
 - ypN0/ypN0i+/ypN0mol+ (LA o BSGC post-QTn sin enfermedad residual)
 - Indicación de irradiación: dependiente de los factores de riesgo del tumor primario
 - Niveles de tratamiento: en todos los casos, valorar factores de riesgo para determinar la indicación o no de radioterapia (niveles axilares I-II) y el volumen de irradiación (dado que de acuerdo a EBCTG, en pacientes sin QT neoadyuvante, este grupo se beneficia de radioterapia y podrían extrapolarse estos resultados a las pacientes con QT neoadyuvante).
 - ypN0i+ o ypN0mol+ (independientemente del estadio pre-QT): en este grupo es en el que se puede valorar el volumen de nivel axilar según factores de riesgo, decidiéndose o bien RT a niveles axilares I-II o bien RT a niveles axilares+III supraclavicular +/- cadena mamaria interna.
- b. Irradiación axilar como alternativa a la linfadenectomía axilar**
- En pacientes cN0-1 o pN1(sn), con estadio post-tratamiento N0-N1, que presenten problemas para la linfadenectomía o que prefieran la radioterapia a la linfadenectomía. Se valorarán factores de riesgo y su respuesta clínico-radiológica al tratamiento neoadyuvante para determinar el volumen de irradiación (RT niveles axilares I-II con o sin niveles III o mamaria interna).

9. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

9.1 ÍNDICE DE TABLAS

1. Introducción

TABLA 1.1: RESUMEN, EN BASE A LOS ESTUDIOS DISPONIBLES, DE LA TASAS DE COMPLICACIONES TARDÍAS TRAS LA REALIZACIÓN DE LA.	44
TABLA 1.2: CLASIFICACIÓN TNM (8ª EDICIÓN).....	51
TABLA 1.3: GRUPOS DE ESTADIAJE POR CRITERIOS ANATÓMICOS SEGÚN LA AJCC CANCER STAGING MANUAL, 8ª EDICIÓN	53
TABLA 1.4: GRUPOS DE ESTADIAJE PRONÓSTICO BASADO EN CRITERIOS CLÍNICOS SEGÚN LA AJCC CANCER STAGING MANUAL, 8ª EDICIÓN	54
TABLA 1.5: RESUMEN DE LOS ESTUDIOS CLAVE EN LA VALIDACIÓN DE LA BSGC COMO TÉCNICA DE ESTADIFICACIÓN AXILAR	67
TABLA 1.6: RESUMEN DE LOS ESTUDIOS CLAVE DE LOS RESULTADOS DE LA RADIOTERAPIA AXILAR EN RELACIÓN CON LA LA COMO TRATAMIENTO DE LA AXILA METASTÁSICA	68
TABLA 1.7: RESUMEN DE LOS ESTUDIOS CLAVE DE LA VALIDEZ DE LA BSGC COMO TÉCNICA DE REESTADIFICACIÓN AXILAR TRAS QTNA.....	69

3. Material y método

TABLA 3.1: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES EN NUESTRO ESTUDIO.	87
TABLA 3.2: CRITERIOS DE SOSPECHA ECOGRÁFICA DE METÁSTASIS GANGLIONAR EN CÁNCER DE MAMA, SEGÚN AMONKAR.	92

4. Resultados

TABLA 4.1: CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y VARIABLES PATOLÓGICAS DEL TUMOR AL DIAGNÓSTICO	104
TABLA 4.2: RÉGIMEN Y DURACIÓN DE LA QTNA Y EVALUACIÓN DEL GRADO DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA.....	106
TABLA 4.3: DIFICULTADES TÉCNICAS, COMPLICACIONES, Y CARACTERÍSTICAS DE LA COLOCACIÓN DEL CLIP, ARPÓN LOCALIZAR, Y TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LAS PACIENTES INCLUIDAS.	109
TABLA 4.4: PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE LA BSGC, BCLIP, DAD Y PIEZA DE LINFADENECTOMÍA, JUNTO CON LA ESTADIFICACIÓN FINAL Y LOS CRITERIOS DE RESPUESTA PATOLÓGICA RCB (SYMMANS)	112
TABLA 4.5: VALORES DIAGNÓSTICOS DE LA BSGC, BCLIP Y DAD, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA	113
TABLA 4.6: VALORES DIAGNÓSTICOS DE LA BSGC, BCLIP Y DAD, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN METASTÁSICA AXILAR (LA O DAD POSITIVAS)	116
TABLA 4.7: FRECUENCIAS ABSOLUTAS, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, TFP Y TFN DE LA BSGC, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA.....	118

TABLA 4.8: FRECUENCIAS ABSOLUTAS, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, TFP Y TFN DE LA BSGC, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN AXILAR (EN DAD O EN LA)	119
TABLA 4.9: FRECUENCIAS ABSOLUTAS, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, TFP Y TFN DE LA BCLIP, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA	120
TABLA 4.10: FRECUENCIAS ABSOLUTAS, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, TFP Y TFN DE LA BCLIP, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN AXILAR (EN DAD O EN LA)	121
TABLA 4.11: FRECUENCIAS ABSOLUTAS, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, TFP Y TFN DE LA DAD, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA	123
TABLA 4.12: FRECUENCIAS ABSOLUTAS, SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, TFP Y TFN DE LA DAD, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN AXILAR (EN DAD O EN LA)	124
TABLA 4.13: VALORES DIAGNÓSTICOS DE LA DAD EN FUNCIÓN DE LA BIOPSIA Y ANÁLISIS DE 2 O MENOS GANGLIOS, O MÁS DE 2, TOMANDO COMO GOLD STANDARD LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA	125
TABLA 4.14: ANÁLISIS UNIVARIANTE ENTRE PACIENTES CON LINFADENECTOMÍA POSITIVA Y NEGATIVA DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.	127
TABLA 4.15: ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA) TOMANDO COMO VARIABLE DEPENDIENTE EL RESULTADO POSITIVO DE LA LA	134
TABLA 4.16: ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA) EN LA QUE SE HA ELIMINADO LOS RECEPTORES HORMONARES POSITIVOS, TOMANDO COMO VARIABLE DEPENDIENTE EL RESULTADO POSITIVO DE LA LA	135
TABLA 4.17: DISTRIBUCIÓN DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD E ÍNDICE DE YODEN SEGÚN LA PROBABILIDAD A PARTIR DE LA CUAL EL SCORE PREDICE UNA LA POSITIVA.	139
TABLA 4.18: ANÁLISIS UNIVARIANTE DE PACIENTES CON DAD POSITIVA, PERO SIN AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA Y LAS PACIENTES CON AFECTACIÓN	141
TABLA 4.19: ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA) TOMANDO COMO VARIABLE DEPENDIENTE EL RESULTADO FALSO POSITIVO DE LA LA	142

5. Discusión

TABLA 5.1: RESUMEN DE VARIOS ESTUDIOS DE FACTIBILIDAD RECIENTES DE LA DAD	151
TABLA 5.2: RESUMEN DE ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE LA BSGC COMO TÉCNICA PARA LA REESTADIFICACIÓN AXILAR TRAS QTNA EN PACIENTES CON AFECTACIÓN METASTÁSICA AXILAR AL DIAGNÓSTICO.	154
TABLA 5.3: RESUMEN DE ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE LA DAD COMO TÉCNICA PARA LA REESTADIFICACIÓN AXILAR TRAS QTNA EN PACIENTES CON AFECTACIÓN METASTÁSICA AXILAR AL DIAGNÓSTICO.	157
TABLA 5.4: RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE LA DAD, Y SU TASA DE NEGATIVOS (LA “EVITABLES”)	161
TABLA 5.5: SCORE DE RIESGO DE LA PCR GANGLIONAR EN PACIENTES CON CM SOMETIDAS A QTNA.	164

9.2 ÍNDICE DE FIGURAS

1. Introducción

FIGURA 1.1: DIBUJO DE UNA VISIÓN ANTERIOR DE LA ANATOMÍA AXILAR DERECHA	28
FIGURA 1.2: DIBUJO DE UNA VISIÓN ANTERIOR DE LA ARTERIA AXILAR DERECHA Y PLEXO BRAQUIAL ...	29
FIGURA 1.3: DIBUJO DE UNA VISIÓN ANTERIOR DE LA VENA AXILAR DERECHA	31
FIGURA 1.4: DIBUJO DE UNA VISIÓN ANTERIOR DEL PLEXO BRAQUIAL A NIVEL DE LA REGIÓN AXILAR ...	32
FIGURA 1.5: DIBUJO DE LOS PRINCIPALES GRUPOS GANGLIONARES AXILARES.....	34
FIGURA 1.6: DIBUJO DE UNA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA CON SONDA DE DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA.....	38
FIGURA 1.7: DIBUJO DE LOS LÍMITES QUIRÚRGICO DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.....	41
FIGURA 1.8: DISECCIÓN EN CADÁVER DE REGIÓN AXILAR IZQUIERDA FIJADA CON FORMOL	42
FIGURA 1.9: GRADOS DE SEVERIDAD DEL LINFEDEMA	46
FIGURA 1.10: MEDIA DE COMPRESIÓN PARA EL LINFEDEMA	47
FIGURA 1.11: ESCÁPULA ALADA EN PACIENTE INTERVENIDA DE LINFADENECTOMÍA AXILAR.....	48
FIGURA 1.12: DIAGRAMA DE FLUJO EN EL QUE SE MUESTRA ALGORITMO RESUMEN DEL MANEJO AXILAR ACTUAL EN EL CÁNCER DE MAMA, SEGÚN LAS GUÍAS DE LA NCCN	56
FIGURA 1.13: ALGORITMO DE MANEJO DE LA AXILA DE LA UNIDAD DE MAMA DEL HOSPITAL MORALES MESEGUER EN PACIENTES CON ADENOPATÍAS CON CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE SOSPECHA.....	59
FIGURA 1.14: DIBUJOS DE CHARLES MOORE EN LOS QUE SE DETALLA DIFERENTES INCISIONES EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PARA TENER UN BUEN ACCESO TANTO AL MISMO COMO A LA AXIAL	60
FIGURA 1.15: DIBUJOS DE LA MASTECTOMÍA RADICAL DE HALSTED Y DE MEYER.....	61
FIGURA 1.16: ESQUEMAS DE LA MASTECTOMÍA RADICAL DE URBAN.....	62
FIGURA 1.17: BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA MARCADO CON TINTA AZUL.....	65
FIGURA 1.18: MAMOGRAFÍAS DE UNA PACIENTE CON MARCAJE CON CLIP DE TITANIO ANTES Y DESPUÉS DE LA QTNA	72
FIGURA 1.19: ECOGRAFÍA AXILAR DE OTRA PACIENTE ANTES Y DESPUÉS DE LA QTNA.....	72
FIGURA 1.20: CLIP HYDROMARK®	73
FIGURA 1.21: SEMILLA FERROMAGNÉTICA Y CONSOLA CON SONDA SENTIMAG®.....	73
FIGURA 1.22: BIOPSIA DEL GANGLIO CLIPADO MARCADO CON ARPÓN COLOCADO DE MANERA ECOGUIADA	75
FIGURA 1.23: COMPROBACIÓN DE GANGLIOS CAPTANTES RESIDUALES DISTINTOS AL GANGLIO MARCADO CON SONDA DE DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA	76
FIGURA 1.24: MAMOGRAFÍA TRAS LA IMPLANTACIÓN DE ARPÓN ECOGUIADO	77
3. Material y método	
FIGURA 3.1: ALGORITMO DE MANEJO DE LA AXILA EN PACIENTES CON ADENOPATÍAS SOSPECHOSAS EN LA ECOGRAFÍA DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTE ESTUDIO	88

FIGURA 3.2: ECÓGRAFO EMPLEADO EN EL MARCAJE AXILAR CON CLIP Y LA LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA CON ARPÓN.....	89
FIGURA 3.3: CLIPS EMPLEADOS EN EL MARCAJE AXILAR.....	90
FIGURA 3.4: ARPÓN DE LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA MODELO ARIADNE DE ALLEGIANCE@.....	90
FIGURA 3.5: SONDA DE DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA NEOPROBE 2000®, DE ETHICON BREAST CARE@.....	91

4. Resultados

FIGURA 4.1: DIAGRAMA DE FLUJO CON LAS PACIENTES INCLUIDAS Y EXCLUIDAS SEGÚN LOS CRITERIOS DEL ESTUDIO.	103
FIGURA 4.2: DIAGRAMA DE BARRAS QUE RESUME LA FRECUENCIA DE EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES Y HER2.....	105
FIGURA 4.3: DIAGRAMA DE SECTORES EN EL QUE SE RESUME LA RESPUESTA A LA QTNA TRAS REEVALUACIÓN CON MAMOGRAFÍA, ECOGRAFÍA Y RMN SEGÚN CRITERIOS RECIST 1.1.....	107
FIGURA 4.4: DIAGRAMA DE SECTORES EN EL QUE SE REPRESENTA EL NÚMERO DE CLIPS COLOCADOS POR PACIENTE.	107
FIGURA 4.5: DIAGRAMA DE SECTORES LAS PACIENTES EN LAS QUE HUBO ALGÚN TIPO DE DIFICULTAD TÉCNICA EN LA COLOCACIÓN DEL ARPÓN PREOPERATORIO.	108
FIGURA 4.6: DIAGRAMA DE SECTORES EN DONDE SE REPRESENTA LA LOCALIZACIÓN DEL CLIP DENTRO DE LA CIRUGÍA, Y SU COINCIDENCIA O NO CON EL GANGLIO CENTINELA.	110
FIGURA 4.7: DIAGRAMA DE BARRAS APILADAS EN DONDE SE RESUMEN LOS RESULTADOS EN FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE CADA UNA DE LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE REESTADIFICACIÓN AXILAR, Y LA	111
FIGURA 4.8: DIAGRAMA DE SECTORES EN DONDE SE EXPRESA EL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA SEGÚN CRITERIOS RCB (SYMMANS).....	111
FIGURA 4.9: DIAGRAMA DE CAJA Y BIGOTES EN LA QUE SE REPRESENTA EL VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE LA BSGC, LA BCLIP Y LA DAD CON SU IC95% EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA.....	114
FIGURA 4.10: NOMOGRAMAS DE FAGAN CON LA PROBABILIDAD PRE-TEST Y POST-TEST POSITIVA Y NEGATIVA DE LA BSGC, LA BCLIP Y LA DAD EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA.	115
FIGURA 4.11: DIAGRAMA DE CAJA Y BIGOTES EN LA QUE SE REPRESENTA EL VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE LA BSGC, LA BCLIP Y LA DAD CON SU IC95% EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA AXILAR (LA O DAD)	116
FIGURA 4.12: NOMOGRAMAS DE FAGAN CON LA PROBABILIDAD PRE-TEST Y POST-TEST POSITIVA Y NEGATIVA DE LA BSGC, LA BCLIP Y LA DAD EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA AXILAR (LA O DAD)	117
FIGURA 4.13: DIAGRAMA DE BARRAS EN LAS QUE SE RESUMEN LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, Y VALORES PREDICTIVOS DE LA BSGC TOMANDO COMO REFERENCIA LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA.	118

FIGURA 4.14: DIAGRAMA DE BARRAS EN LAS QUE SE RESUMEN LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, Y VALORES PREDICTIVOS DE LA BSGC TOMANDO COMO REFERENCIA AFECTACIÓN AXILAR (EN DAD O EN LA)..... 119

FIGURA 4.15: DIAGRAMA DE BARRAS EN LAS QUE SE RESUMEN LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, Y VALORES PREDICTIVOS DE LA BCLIP TOMANDO COMO REFERENCIA LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA. 121

FIGURA 4.16: DIAGRAMA DE BARRAS EN LAS QUE SE RESUMEN LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, Y VALORES PREDICTIVOS DE LA BCLIP TOMANDO COMO REFERENCIA AFECTACIÓN AXILAR (EN DAD O EN LA)..... 122

FIGURA 4.17: DIAGRAMA DE BARRAS EN LAS QUE SE RESUMEN LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, Y VALORES PREDICTIVOS DE LA DAD TOMANDO COMO REFERENCIA LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA. 123

FIGURA 4.18: DIAGRAMA DE BARRAS EN LAS QUE SE RESUMEN LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, Y VALORES PREDICTIVOS DE LA DAD TOMANDO COMO REFERENCIA AFECTACIÓN AXILAR (EN DAD O EN LA)..... 124

FIGURA 4.19: DIAGRAMA DE BARRAS EN LAS QUE SE RESUMEN LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, Y VALORES PREDICTIVOS DE LA DAD TOMANDO COMO REFERENCIA LA AFECTACIÓN METASTÁSICA EN LA LA. 126

FIGURA 4.20: DIAGRAMA DE FLUJO EN EL QUE SE REPRESENTAN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES, CON Y SIN AFECTACIÓN METASTÁSICA AXILAR EN LA PIEZA DE LA LA..... 127

FIGURA 4.21: DIAGRAMA DE BARRAS APILADAS EN LA QUE SE REPRESENTA LA FRECUENCIA DEL ESTADIAJE CT SEGÚN EL GRUPO 1 (LA NEGATIVA) Y GRUPO 2 (LA POSITIVA). 129

FIGURA 4.22: DIAGRAMA DE BARRAS AGRUPADAS EN LA QUE SE REPRESENTA LA DISTRIBUCIÓN EN LAS PACIENTES DEL GRUPO 1 (LA NEGATIVA) Y GRUPO 2 (LA POSITIVA) DEL NÚMERO DE GANGLIOS SOSPECHOSOS INICIALES VISTOS POR ECOGRAFÍA. 129

FIGURA 4.23: DIAGRAMA DE BARRAS APILADAS EN LA QUE SE REPRESENTA LA FRECUENCIA SEGÚN LA POSITIVIDAD DE LOS RECEPTORES HER2 DEL GRUPO 1 (LA NEGATIVA) Y GRUPO 2 (LA POSITIVA). 130

FIGURA 4.24: DIAGRAMA DE BARRAS AGRUPADAS EN LA QUE SE REPRESENTA LA DISTRIBUCIÓN EN LAS PACIENTES DEL GRUPO 1 (LA NEGATIVA) Y GRUPO 2 (LA POSITIVA) EN FUNCIÓN DEL PERFIL MOLECULAR..... 131

FIGURA 4.25: DIAGRAMA DE BARRAS APILADAS EN LA QUE SE REPRESENTA LA FRECUENCIA SEGÚN EL ESTADIO YCT EN EL GRUPO 1 (LA NEGATIVA) Y GRUPO 2 (LA POSITIVA)..... 131

FIGURA 4.26: DIAGRAMA DE BARRAS APILADAS EN LA QUE SE REPRESENTA LA FRECUENCIA ABSOLUTA Y RELATIVA (PORCENTAJES) SEGÚN LOS CRITERIOS RECIST 1.1 DE RESPUESTA A LA QTNA, EN EL GRUPO 1 (LA NEGATIVA) Y GRUPO 2 (LA POSITIVA). 132

FIGURA 4.27: DIAGRAMA DE BARRAS AGRUPADAS EN LA QUE SE REPRESENTA LA FRECUENCIA ABSOLUTA DE LOS RESULTADOS DE CADA UNA DE LAS PRUEBAS DE REESTADIFICACIÓN AXILAR EN FUNCIÓN DEL GRUPO 1 (LA NEGATIVA) Y GRUPO 2 (LA POSITIVA). 133

FIGURA 4.28: MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL RESULTADO DE LA LA. 135

FIGURA 4.29: DIAGRAMA DE BARRAS EN EL QUE SE REPRESENTA EN ESCALA LOGARÍTMICA LA ODDS RATIO DE CADA UNO DE LOS FACTORES PREDICTIVOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS DEL RESULTADO DE LA LA..... 137

FIGURA 4.30: CURVA DE CALIBRACIÓN LOESS EN LA QUE SE REPRESENTA EL AJUSTE DE MÍNIMOS CUADRADOS ENTRE LA PROBABILIDAD PRONOSTICADA POR EL MODELO, Y LA OBSERVADA EN LA MUESTRA..... 138

FIGURA 4.31: CURVA ROC DE LOS RESULTADOS DEL SCORE DE LA POSITIVA EN LAS PACIENTES DE LA MUESTRA EN BASE A LA LA POSITIVA..... 139

FIGURA 4.32: DIAGRAMA DE FLUJO EN EL QUE SE REPRESENTAN LAS PACIENTES CON DAD POSITIVA PERO Y LA NEGATIVA, Y DAD Y LA POSITIVA..... 140

5. Discusión

FIGURA 5.1: FÓRMULA DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DESPEJADA (SCORE PREDICTIVO DE LA POSITIVA)163

FIGURA 5.2: ALGORITMO DE MANEJO DE LA NCCN (VERSIÓN 3.2019) DE LAS PACIENTES SOMETIDAS A QTNA..... 168

FIGURA 5.3: PROPUESTA DE ESQUEMA DE ACTUACIÓN SOBRE AXILA AFECTA EN PACIENTES CON CM SOMETIDAS A QTNA 169

FIGURA 5.4: PROPUESTA DE MANEJO DE LAS PACIENTES A LAS QUE SE REALIZA DAD EN FUNCIÓN DEL RESULTADO DEL SCORE DE LA POSITIVA. 170

