CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DOCTORAL

ÚTILIDAD CLÍNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA USANDO TECNECIO (99 m- Tc) NANOCOLOIDE EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS CON CÀNCER DE MAMA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS ETARIOS

Shirly Margarita Nieves Maldonado

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS (RD 99/2011)

FACULTAD DE FARMACIA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018

DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

Útilidad clínica de la biopsia selectiva de ganglio centinela usando tecnecio (99m- Tc) nanocoloide en mujeres mayores de 70 años con càncer de mama: estudio comparativo entre grupos etarios

D./Dna. Shirly Margarita Nieves Maldonado

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 12 de Noviembre de 2018

Asdo.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Programa de Doctorado en Investigación e Desarrollo de Medicamentos
Facultad de Farmacia
Santiago de Compostela

Don Álvaro Ruibal Morell Catedrático de Radiología y Medicina Física del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela, y Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de dicha ciudad

Y

Doña Sonia Argibay Vázquez, Doctora en Medicina y FEA del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Hacen constar:

Que el presente trabajo de investigación, titulado: "**ÚTILIDAD CLÍNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA USANDO TECNECIO (99 m- Tc) NANOCOLOIDE EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS CON CÀNCER DE MAMA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS ETARIOS"** , realizado por Dña. **Shirly Margarita Nieves Maldonado** como Tesis Doctoral, se ha llevado a cabo bajo su dirección en el Departamento de Farmacia y Tecnología Famacéutica de la Universidad de Santiago de Compostela y, hallándose concluida, autorizan su presentación a fin de que pueda ser defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al Grado Académico de Doctor en Medicina y Cirugía por la citada Universidad.

Y para que conste a los efectos oportunos, expiden y firman el presente certificado en Santiago de Compostela, el 12 de Noviembre de 2018.

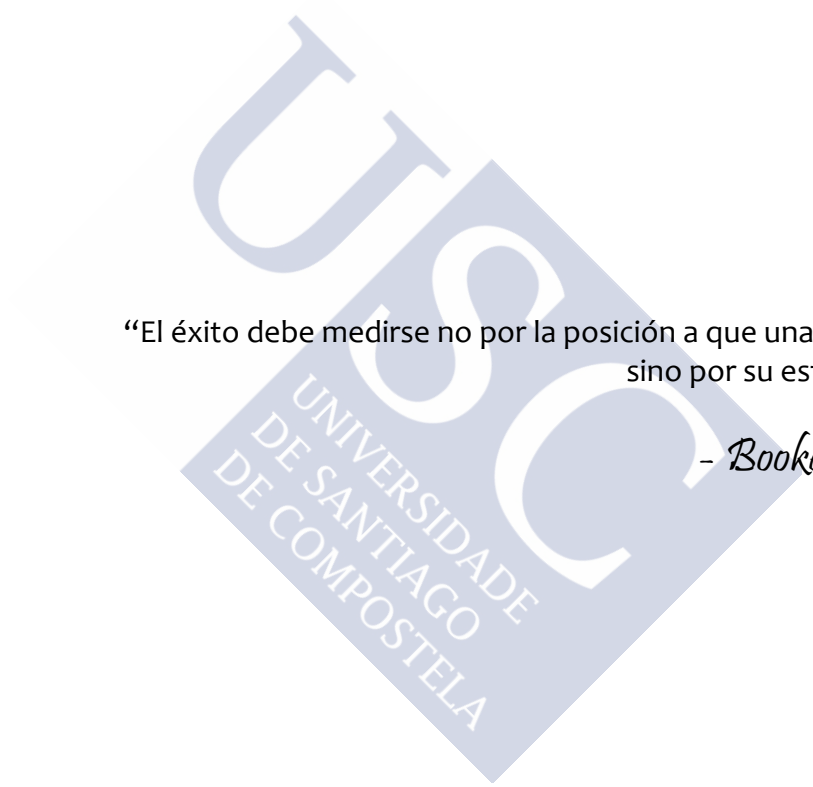
Prof. Dr. Álvaro Ruibal Morell

Dra. Sonia Argibay Vázquez

De acuerdo con las directrices de la Escuela de Doctorado internacional (EDI) en ciencias de la salud de la Universidad de Santiago de Compostela (USC) (acuerdo de 3 de mayo de 2018), la doctoranda Shirly Margarita Nieves Maldonado declara no tener ningún posible conflicto de intereses en relación con la presente tesis doctoral.

En Santiago de Compostela, a 13 de Noviembre de 2018.

A mi madre y mis tias
A mi amor Omar
A nuestra Elisa



"El éxito debe medirse no por la posición a que una persona ha llegado,
sino por su esfuerzo por triunfar".

- Booker T. Washington

AGRADECIMIENTOS

Redactar esta parte del manuscrito es útil para rememorar a todas esas personas que me ha ayudado a lo largo de estos años, tanto directa como indirectamente, así como en el campo intelectual, material y/o emocional, durante todo el proceso para finalizar este proyecto y sin cuya participación e implicación la realización de mi Tesis doctoral no hubiera sido posible. He tardado tanto que han ido pasando muchas personas por mi vida en estos años y han marcado un poco el ritmo de la tesis. Por lo tanto, en estas líneas me gustaría tomar un momento para expresar mi más sincero agradecimiento a todos ustedes. Advierto que tengo una conocida tendencia a ser "diabetogénica", así que pido disculpas por adelantado a quien pueda leer esta sección y no comparta mi modo de ver la vida. Disculparme si hay personas que se han quedado por fuera,el espacio es limitado pero el agradecimiento es infinito.

Primero que todo me gustaría dar las gracias al Dr Ruibal, mi director de tesis, catedrático de radiología y Medicina Física de la USC y jefe de servicio de medicina nuclear de Hospital clínico universitario de Santiago de Compostela, por sugerirme la realización de mi tesis doctoral y por dirigirla con tanto sacrificio a pesar de su ajetreada agenda. Gracias por inistir a todos sus residentes en la importancia del doctorado, como un padre que quiere que sus retoños sean aptos para volar en el mundo altamente competitivo en el que nos movemos. Su pasión por la investigación y su amor por el tema en particular del cáncer de mama en mujeres ancianas ha sido mi inspiración durante este proceso. Especialmente agradecerle por guiarme con la dosis perfecta de insistencia y confianza en mi trabajo, por su tiempo dedicado y esfuerzo a pesar de la distancia y de las situaciones adversas. No sé expresar adecuadamente lo agradecida que estoy, Dios se lo pague!

De modo especial mi agradecimiento a Sonia, la Dra Argibay, quien no ha sido unicamente mi directora de tesis, sino que durante mi formación de especialista ha constituido para mi un modelo a seguir como profesional y como ser humano. Gracias por ser tan buena en lo que haces, por enseñarme y por compartir conmigo tan generosamente todo tu conocimiento y tus pacientes del ganglio centinela. El peso que tú aportación tiene en esta tesis es incalculable, siéntela como propia porque es tuya. Has sido esa amiga a quien le debo tanto, a quien veo como una hermana mayor aunque no vea mucho, y a quien admiro inmensamente.

A la Dra Dolores Torres y Sagrario, debo agradecerle por la paciencia, amabilidad y cercanía con la que me ayudó cada vez que tuve inconvenientes tecnológicos con la secetaría virtual de la USC.

Agradecimiento más que merecido al Dr Salgado, a quien ya le he dicho que su nombre de pila no puede haber estado mejor pensado por sus padres, por ser el Angel que me resolvió las dudas en la parte estadsitica y epidemiológica de este trabajo de investigación que se traduce en mi tesis.

Una mención especial a mi Begoñita querida, que ejerció siempre como mi "personal coach", haciendome ver el camino correcto cuando ha sido necesaria una visión externa y teniendo siempre a mano un consejo sabio con una palabra de animo.

Gracias tambien a mis mentores en la medicina nuclear: Virginia, quien de una y otra manera me impulsó a investigar, a querer publicar, me enseñó a trabajar duro y a no rendirme. Gracias por tus invaluables consejos y por ser fuente de motivación. Así como, a Julia, quien fue mi tutora durante el mayor porcentaje de mi periodo de formación como especialista, le estaré eternamente agradecida por enseñarme que "el ojo no ve lo que la cabeza no sabe". Dr Pepe Buela y al Dr Moncho Rey, de quientes aprendí mucho y con tanto cariño. A Miguel por crear la base de datos antes de saber uno de los multiples usos que tendría, por enseñarme mucho de lo que sé y por ser junto a María, Inés y Patricia un excelente ejemplo a seguir; gracias por vuestro apoyo en mis épocas de residente.

No puedo olvidarme de Pilar, Livi, Elena, Manu, además de Tina, Pili, Luz, Pilar, que con Sindia estuvieron siempre animandome y arropandome con su cariño en todo momento, y por supuesto en el proceso de esta tesis. Ustedes junto al resto del equipo humano del servicio de medicina nuclear del CHUS, constituyeron mi nucleo familiar en Santiago de Compostela y por esto estaré eternamente agradecida. Los echo mucho de menos a todos.

Jesus y Alex, le doy gracias a la vida porque coincidimos en tiempo y espacio durante nuestra formación viniendo cada uno de sitios muy diferentes, y gracias a ustedes por haber compartido conmigo ese periodo que se nos hizo breve y en el que empecé este proyecto llamado tesis, que parecía que nunca iba a terminar.

Tambien tengo que expresar mi agradecimiento a mis jefes en cetecros: Ramón y Chony, por su comprensión y apoyo para este proyecto mientras trabajé con ellos. Especialmente porque me brindaron la oportunidad de compaginar el trabajo con la realización de esta tésis doctoral cuando aún estaba recolectando datos y organizandolos.

A mis compareras de mi paso breve por el H.M modelo: Thais, María y Cristina; gracias por haber sido un excelente equipo e inmejorable compañía que hicieron más llevaderos los días a pesar de las condiciones adversas. .

Del mismo modo agradezco a mis compañeros en el centro oncológico de Galicia, el Dr Pais, Sofia y Fer por darme la oportunidad de volver a centrarme en la tesis para concluirla, por darme animos, por alentarme a seguir adelante, y ser los mejores compañeros que alguien puede terner durante la etapa final de este proyecto.

A mi equipo de medicina nuclear del Centro Oncológico de Galicia, en orden como si entrara desde el mostrador hasta el PET, pasando por laboratorio y gammacámaras: Lisi, Marilo, Chichi, Fer, Angela, Mar, Fina, Vane, Noelia , Celia, Bianca y Jhony. Gracias a todos por hacer me un buen ambiente para ir a dar lo mejor de nosotros a los pacientes cada día, y gracias por creer en mi y convercerme de que "el tiempo SI sería suficiente".

Especialmente agradecida con mi familia: Myriam, Pepita y Yu. Que lo han dado todo por mí y a quienes les debo todo lo que soy y lo que tengo, gracias por todo el esfuerzo, por el sacrificio, por la comprensión, y por el apoyo incondicional que siempre me han brindado. También les agradezco por estar conmigo de corazón a pesar de los kilómetros de distancia que nos han separado físicamente todo este tiempo. Más que nada, les agradezco por dejar sus vidas de lado y cruzar el inmenso mar para cuidar de "lo más preciado que tengo" mientras trabajo.

A esas personas maravillosas que se han "turnado" para cuidar de Elisa con tanto cariño: Judith, Nancy, Chiqui; la vida no me alcanzará para agradecerles por el esfuerzo de venir hasta acá a dedicarle su tiempo, esfuerzo, compañía y amor.

A Omar, le agradezco por crecer conmigo y completar mi vida, especialmente por luchar mi lado en cada etapa de nuestras vidas; asi como, por apoyarme constantemente e impulsarme a alcanzar mis objetivos a pesar de las dificultades. Gracias por ser mi mejor amigo, por tu paciencia y por sobrellevar las circunstancias adversas que hemos vivido. No pude encontrar mejor compañero de vida y por eso tengo que agradecerle al universo. Estoy segura de que juntos hallaremos el camino. Te amo.

A Atlas y Axis, que me acompañaron sileciosamente desde el sofá durante el proceso de redacción de esta tesis doctoral, esperando pacientemente por la oportunidad de jugar un rato o salir a pasear.

A lo más importante en mi vida: nuestra Elisa, que ha hecho la parte final de esta tesis in utero y en sus primer año de vida…compartiendo con mi trabajo y este proyecto el tiempo y la atención que una bebe debería recibir en exclusiva por parte de su madre. Espero poder compensarte algún dia! Gracias por existir y por alegrar mis días con esa vocecita dulce que me dice por cualquier pequeño detalle: "Gracias mamá", cuando realmente debo agradecerte a ti por lo paciente que has sido.

Finalmente, pero no menos importante solo me queda agradecer a todos los profesionales que forman y formaron parte de la Unidad de Mama del Hospital Clinico Univeristario de Santiago de Compostela, y a su vez a todas las pacientes que padecieron cancer de mama hayan sido incluidas en este estudio o no.

"El agradecimiento es la memoria del corazón."

~ Lao-tse

RESUMO

UTILIDADE CLÍNICA DA BIOPSIA SELECTIVA DE LINFONODO SENTINELA USANDO TECNECIO (99 m-Tc) NANOCOLOIDE EN MULLERES MAIORES DE 70 ANOS CON CANCRO DE MAMA: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS ETARIOS

A biopsia selectiva do nodo centinela predice o estado de diseminación linfática rexional nas pacientes con cancro de mama e polo tanto, pode usarse para evitar a linfadenectomía axilar completa na maioría das pacientes que estean libres de metástasis linfáticas. Este estudo pretende identificar posibles diferenzas entre catro grupos de idades diferentes, marcados pola integridade do sistema linfático e a agresividade tumoral, así como por outros factores relacionados coa bioloxía do tumor en mulleres de idade avanzada

PALABRAS CHAVE: Cancro de mama; Biopsia do nodo centinela; Ciruxia radioguiada; Medicina nuclear; Idade avanzada; Grupos de idade.

RESUMEN

ÚTILIDAD CLÍNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA USANDO TECNECIO (99 m-Tc) NANOCOLOIDE EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS CON CÀNCER DE MAMA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS ETARIOS

La biopsia selectiva del ganglio centinela predice el estado de diseminación linfática regional en las pacientes con cáncer de mama y por lo tanto, puede ser usada para evitar la linfadenectomía axilar completa en la mayoría de las pacientes que estén libres de metástasis linfáticas. Este estudio pretende identificar posibles diferencias entre cuatro diferentes grupos etarios, marcados por la integridad del sistema linfático y la agresividad tumoral, así como por otros factores relacionados con la biología del tumor en mujeres de edad avanzada.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama; Biopsia del ganglio centinela; Cirugía radioguiada; Medicina nuclear; Edad avanzada; Grupos etarios.

SUMMARY

CLINICAL UTILITY OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY USING TECHNETIUM (99m-TC) NANOCOLLOID IN WOMEN OVER 70 YEARS OLD WITH BREAST CANCER: A COMPARATIVE STUDY AMONG AGE GROUPS

Selective sentinel lymph node Biopsy predicts the state of regional lymphatic spread in breast cancer patients and can therefore be used to avoid complete axillary lymphadenectomy in the majority of patients who are free of lymphatic metastases. This study aims to identify possible differences between four different age groups, marked by the integrity of the lymphatic system and tumor aggressiveness, as well as by other factors related to tumor biology in elderly women.

KEY WORDS: Breast cancer; Sentinel node biopsy; Radioguided surgery; Nuclear medicine; advanced age; Age groups.

*L*ista de abreviaturas

- **18 F- FDG:** 18 fluor-dexoxi-glucosa.
- **57-Co:** Cobalto 57.
- **99m-Tc:** Tecnecio 99 metaestable.
- **ADN:** Acido desoxirribonucleico.
- **ACO:** Anticonceptivos orales.
- **ACOSOG:** American College of Surgeons. Oncology Group.
- **AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- **AMAROS:** After mapping of the axilla: Radiotherapy or Surgery trial.
- **AP:** Anatomía patológica.
- **ARN:** acido ribonucleico.
- **ATM:** Gen de Ataxia-telangectasia.
- **BAG:** Biopsia con aguja gruesa.
- **BGC:** Biopsia del ganglio centinela.
- **BRCA1:** Breast cáncer 1 (mutación genética).
- **BRAC2:** Breast cáncer 1 (mutación genética).
- **BSGC:** Biospia selectiva del ganglio centinela.
- **CDI**: Carcinoma ductal infiltrante.
- **CDIS:** Carcinoma ductal in situ.
- **CdTe:** Detector el teluro de cadmio.
- **CHECK2:** Checkpoint Kinase 2 (mutación genética).
- **CHUS:** Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
- **CIE:** Cuadrante inferior externo de la mama.
- **CII:** Cuadrante inferior interno de la mama.
- **CK 19:** citoqueratina 19.
- **CM:** cáncer de mama.
- **CPS:** Cuentas por segundo.
- **CSE:** Cuadrante superior externo de la mama.
- **CSI:** Cuadrante superior interno de la mama.
- **DICOM:** Digital Imaging and Communications in Medicine.
- **DM:** Diabetes Mellitus.
- **DS:** Desviación estándar.
- **DTPA:** Ácido complejo dietilenotriaminopentaacético.
- **EANM:** European Association of Nuclear Medicine.
- **ECO:** ecografía.
- **EORTC:** Euroean organization for the research and treatment of cancer.
- **EUSOMA:** European society of mastology.
- **FDA:** Food and drugs administration.
- **FOV:** Campo de vision (Field of view).
- **GC:** Ganglio centinela.
- **GE:** General electric.
- **Gy:** Gray.
- **HER**-2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- **HL:** Hiperlipemia
- **HSA:** seroalbúmina humana.
- **HTA:** Hipertensión arterial.
- **ICE:** Intercuadrantes externos de la mama.
- **ICG:** Colorante verde de indocianina.
- **ICinf:** Intercuadrantes inferiores de la mama.
- **ICint:** Intercuadrantes internos de la mama.
- **ICS:** Intercuadrantes superiores de la mama.
- **IEO:** Instituto Europeo de Oncología.
- **IHQ:** Inmunohistoquímica.

- **IPAM:** Irradiación parcial acelerada de la mama.
- **keV:** kiloelectronvoltio.
- **kVp:** Kilovoltaje.
- **LDNA:** linfadenectomía Axilar.
- **L.A.:** Linfadenectomía axilar.
- **LEHR:** Baja energía alta resolución (Ligth energy, high resolution).
- **M:** Metástasis a distancia – en el contexto de estadiaje TNM.
- **mA**: Miliamperio.
- **MBq:** Megabecquerelio.
- **mCi:** Milicurio.
- **MIB:** Anticuerpos que reconocen Ki 67 en tejidos fijados en parafina.
- **MIP:** Índice de proliferación.
- **mSV:** Milisievert.
- **MX:** Mamografía.
- **N:** Afectación ganglionar – en el contexto de estadiaje TNM.
- **NCCN**: National Comprehensive Cancer Network.
- **NSABP-32:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (trial 32).
- **OSNA:** One Step Nucleic Acid Amplification.
- **PACS:** Picture Archiving and communication system.
- **PALB2:** partner and localizer of BRCA2.
- **PAAF:** Puncion aspiración con aguja fina.
- **PAAG:** punción aspiración por aguja gruesa.
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones.
- **PET 18F-FDG:** Tomografía por emisión de positrones con 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa.
- **PET/CT:** tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (imagen hibrida).
- **P.I.**: Post-inyección.
- **RA:** Retroareolar.
- **RE:** Receptores de estrógenos.
- **RM:** Resonancia magnética Resonancia magnética.
- **ROLL:** Localización radioguiada de lesiones ocultas.
- **RP:** Receptores de progestágenos.
- **RPC:** Respuesta patológica completa.
- **RT:** Radioterapia.
- **RTE:** Radioterapia externa.
- **RT-LAMP:** Loop Mediated Isothermal Amplification
- **SAD:** Síndrome ansioso depresivo.
- **SEOM:** sociedad española de oncología médica.
- **SESPM:** Sociedad Española de senología y patología mamaria.
- **SIOG:** international society of geriatric oncology.
- **SNM:** Society of nuclear Medicine.
- **SNOLL:** localización del ganglio centinela en lesions ocultas.
- **SPECT:** tomografía computarizada por emisión de fotón único (single photon emission computed tomography).
- **SPECT-TC:** tomogafia computarizadapor emisión de fotón único con tomografía computarizada.
- **STK11:** Serine/threonine kinase 11.
- **T:** Tamaño del tumor primario – en el contexto de estadiaje TNM.
- **TC:** Tomografía computarizada..
- **THS:** Terapia hormonal sustitutiva.
- **UCE:** unión de cuadrantes externos.
- **UCinf:** unión de cuadrantes inferiores.
- **UCint:** unión de cuadrantes internos.
- **UCS:** unión de cuadrantes superiores.

ÍNDICE

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN……1
1.1. LA MAMA ……1
1.1.1. Embriología y desarrollo ……1
1.1.2. Anatomía e histología de la mama……1
1.1.3. Sistema linfático ……3
1.2. EL CÁNCER DE MAMA……5
1.2.1. Carcinogénesis……5
1.2.2. Características del cáncer de mama……6
1.2.2.1. Epidemiologia……6
1.2.2.2. Factores De Riesgo……6
1.2.2.3. Diagnóstico y Cribado……8
1.2.2.4. Anatomía Patológica……9
1.2.3. Tipos de cáncer de mama……11
1.2.4. Estadificación……14
1.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA……16
1.4. EL CÁNCER EN LA PACIENTE ANCIANA……18
1.5. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC) EN EL CÁNCER DE MAMA……21
1.5.1. Historia De La Técnica: ……22
1.5.2. Concepto Del Ganglio Centinela……24
1.5.3. Técnicas De Detección Del Ganglio Centinel.a……26
1.5.4. Radiofármacos Utilizados……29
1.5.5. Marcaje Cutáneo. ……34
1.5.6. Detección Gammagráfica Del Ganglio Centin.ela……36
1.5.8. Interpretacion De Las Imágenes……36
1.6.. SONDAS DE DETECCIÓN QUIRÚRGICA……37
1.6.1. Ventana de energía……38
1.6.2. Esterilidad……38
1.6.3. Procedimiento con la sonda……38
1.7. APLICACIÓN DE LA BSGC EN EL CARCINOMA DE MAMA……40
1.7.1 .Criterios de indicación……41
1.7.2. Criterios de exclusión o contraindicación……41
1.7.3. No constituyen criterios de contraindicación……42
1.7.4. Consideraciones especiales……42
1.8. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GC EN EL CÁNCER DE MAMA……42
1.9. RADIO-PROTECCIÓN……45
2. JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS……51
2.1.JUSTIFICACIÓN……51
2.2. HIPOTESIS……51
2.3. OBJETIVOS……53
2.3.1. Principal……53
2.3.2. Secundarios……53
3. METODOLOGIA……57
3.1. POBLACIÓN MUESTRA DEL ESTUDIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN……57
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO…… 58
3.3. PROTOCOLO DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA……58
3.4. PROCEDIMIENTO HISTOPATOLÓGICO……62
3.5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN……62
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO……64
4. RESULTADOS……65
4.1. RESULTADOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO……67
4.1.1. Factores De Riesgo - Poblacion De Estudio……67
4.1.2. Diagnistico Del Cancer De Mama - Poblacion De Estudio……74

4.1.3. Características Del Tumor Primario Poblacion De Estudio……..……75
4.1.4. Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela Poblacion De Estudio……79
4.1.5. Tratamiento Poblacion De Estudio……..……82
4.2. RESULTADOS POR GRUPOS DE EDAD ……..……85
4.2.1. GRUPO 1 (MENORES DE 40 AÑOS) ……..……..85
4.2.1.1. Factores De Riesgo – Grupo 1……...……...85
4.2.1.2. Diagnóstico De Cáncer De Mama – Grupo1……..……90
4.2.1.3. Características Del Tumor Primario – Grupo 1……..……92
4.2.1.4. Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela – Grupo1……95
4.2.1.5. Tratamiento – Grupo 1……..……..97
4.2.2. GRUPO 2 (ENTRE 40 Y 54 AÑOS) ……..……..99
4.2.2.1. Factores De Riesgo – Grupo 2……...……99
4.2.2.2. Diagnóstico De Cáncer De Mama – Grupo 2……..……104
4.2.2.3. Características Del Tumor Primario – Grupo 2……..……105
4.2.2.4. Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela – Grupo 2……109
4.2.2.5. Tratamiento – Grupo 2……..……..……111
4.2.3. GRUPO 3 (ENTRE 55 Y 69 AÑOS) ……..……..……114
4.2.3.1. Factores De Riesgo – Grupo 3……..……114
4.2.3.2. Diagnóstico De Cáncer De Mama – Grupo 3……..……119
4.2.3.3. Características Del Tumor Primario – Grupo 3……..……120
4.2.3.4. Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela – Grupo 3……..…124
4.2.3.5. Tratamiento – Grupo 3……..……..……126
4.2.4. GRUPO 4 (MAYORES DE 70 AÑOS) ……..……128
4.2.4.1. Factores De Riesgo – Grupo 4……...……..128
4.2.4.3. Características Del Tumor Primario – Grupo 4……..……134
4.2.4.4. Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela – Grupo 4……..…137
4.2.4.5. Tratamiento – Grupo 4……..……..……139
4.3. ANALISIS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS ETARIOS……..……142
4.3.1. Factores De Riesgo – Comparativo Entre Grupos……..……142
4.3.2. Diagnóstico De Cáncer De Mama – Comparativo Entre Grupos……148
4.3.3. Características Del Tumor Primario – Comparativo Entre Grupos……150
4.3.4. Biopsia Selectiva Del Gang.Lio Centinela – Comparativo……..……154
4.3.5. Tratamiento Grupos Etarios……..……..……..157
4.4. SEGUIMIENTO ……..……..159
4.4.1. Seguimiento De La Población General Del Estudio……..... 159
4.4.1.2. Diagnóstico De Cáncer De Mama – Grupo 4……..……132
4.4.2. Seguimiento – Comparativa Por Grupos Etarios……..……161
5. DISCUSIÓN……..……..……168
6. CONCLUSIONES……..……..……192
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS……..……..……196
Apéndice I (Índice de tablas e índice de ilustraciones)……..……..……ii
Apéndice II - ficha ténica Tc99m Nanocoll……..……..……vii

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA MAMA

1.1.1. Embriología y desarrollo

Hacia la 4ª semana del desarrollo fetal aparecen unos engrosamientos ectodérmicos que se extienden a ambos lados desde las futuras axilas hasta la región inguinal, constituyendo las líneas mamarias o lácteas (milk lines). Entre las distintas especies de mamíferos son variables los pares glandulares guardando relación con el número de lactantes; tanto en el humano como en los primates, la regresión mamaria permite conservar sólo una glándula a cada lado de la región pectoral.

El crecimiento mamario está relacionado con la edad y regulado por hormonas que afectan a la función reproductora. A partir de los 40 años hacen su aparición cambios atróficos, llegando a sus manifestaciones más importantes en el entorno a la menopausia cuando el componente glandular de la mama regresa, siendo reemplazado por grasa y tejido conectivo (involución posmenopáusica).

Durante cada ciclo menstrual, aparecen cambios estructurales bajo la influencia y el control de los niveles hormonales ováricos. Coincidiendo con el embarazo y la lactancia acontecen modificaciones llamativas en la actividad glandular, lo que se refleja en el aumento del tejido mamario. La fisiología de la mama depende de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario y de la compleja interacción del tejido mamario con las distintas hormonas para su correcto funcionamiento (Howard B.A, Et al, 2000).

1.1.2. Anatomía e histología de la mama

Las glándulas mamarias adultas están situadas en la pared anterior del tórax y se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla inclusive y horizontalmente, desde el esternón (paraesternal) a la línea axilar media (Guyton, 2011).

Presentan una prolongación axilar (cola de Spencer), por lo que el cuadrante supero-externo contiene la mayor cantidad de tejido glandular. La porción lateral mamaria puede contactar con las digitaciones del serrato mayor y la medial con la porción superior del músculo oblicuo anterior abdominal.

La mama, alojada en la fascia superficial de la pared torácica anterior, que se continúa caudalmente con la fascia abdominal superficial de Camper, está compuesta por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular túbulo-alveolar que aparecen separados por bandas fibrosas de tejido conectivo, en forma radiada, que alcanzan la dermis formando los ligamentos suspensorios de Cooper. El tejido adiposo se distribuye preglandularmente -excepto en la región retroareolar – en pequeños pelotones o celdas adiposas de Duret separados por las crestas fibrosas. Posteriomente, conforma la capa adiposa retroglandular. Cada lóbulo mamario termina en un

conducto excretor lactífero o galactofórico. Antes de abrirse en el pezón, presenta una dilatación llamada seno o ampolla galactofórica.

La porción central anterior de la mama está ocupada por una elevación cilíndrica llamada pezón, rodeada de un disco de piel altamente pigmentada conocido como la areola. Fibras musculares areolares, radiales y circunferenciales son las responsables de la erección del pezón. La areola contiene glándulas sebáceas y accesorias de Morgagni que forman pequeñas eminencias llamadas tubérculos de Montgomery. En el pezón existen numerosas terminaciones sensitivas libres así como corpúsculos de Meissner y discos de Merkel.

Para la exploración mamaria y para describir las lesiones de la mama, ésta se divide en cuatro cuadrantes mediante dos líneas virtuales transversales que pasan por el pezón (Ilustración 1). Así, cada zona tiene una denominación: cuadrante superior externo (CSE), cuadrante superior interno (CSI), unión de cuadrantes superiores (ICS), unión de cuadrantes externos (ICE), unión de cuadrantes internos (ICInt), cuadrante inferior externo (CIE), unión de cuadrantes inferiores (ICinf) y región retroareolar (RA). Otra forma de referirse a una zona particular de la mama, es imaginando que ésta es un reloj análogo e identificando la lesión según donde apuntarían las manecillas del reloj. Casi todo el tejido glandular se encuentra en el cuadrante superior externo y su proceso axilar, por lo tanto, son zonas de frecuente asiento de patología.

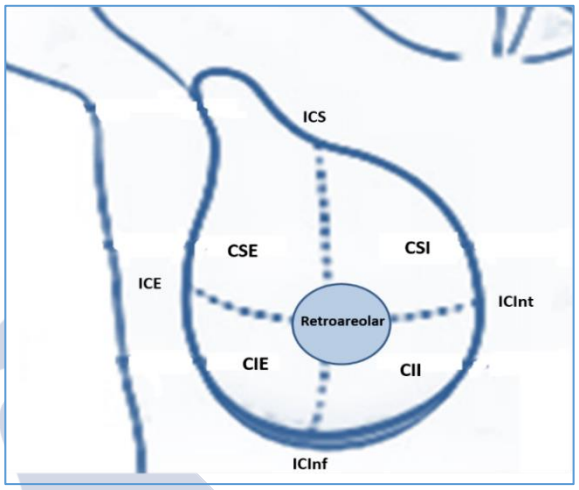


Ilustración 1. Cuadrantes de la glándula mamaria.

El aporte arterial de la mama se establece por:
A) Ramas perforantes de la mamaria interna;
B) Ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores;
C) Ramas de la arteria axilar, incluyendo torácica superior, torácica lateral o mamaria externa y ramas pectorales de la acromiotorácica.

Las venas de la mama básicamente siguen el mismo patrón que las arterias, describiendo un círculo venoso anastomótico alrededor de la base de los pezones conocido como el círculo venoso de Haller. Desde la periferia de la mama la sangre alcanza las venas mamaria interna, axilar y yugular interna.

Tres grupos de venas parecen encargadas de conducir el drenaje de la pared torácica y de la mama:
A) Ramas perforantes de la mamaria interna;
B) Tributarias de la axilar;
C) Perforantes de las venas intercostales posteriores.

El plexo venoso vertebral de Batson representa la comunicación entre los vasos intercostales posteriores y el plexo vertebral y esta comunicación es manifiesta cuando se incrementa la presión intraabdominal, al no disponer estas venas de sistema valvular, por lo que

puede considerarse como una segunda vía venosa de metástasis del carcinoma de mama. El plexo venoso vertebral de Batson, al comunicar los vasos intercostales posteriores con el plexo vertebral, puede considerarse como una segunda vía venosa de metástasis óseas.

1.1.3. Sistema linfático

El sistema linfático es una parte esencial del sistema inmune, que ayuda al cuerpo a luchar contra las infecciones y/o cánceres. Está compuesto por una red de vasos que drenan el líquido tisular (linfa) hacia los ganglios linfáticos, y luego a través de grandes conductos linfáticos y órganos especializados que participan en el sistema inmunitario. Los seres humanos tienen aproximadamente 500-600 ganglios linfáticos que están concentrados en la región cervical, axilar, inguinal ilíaca y en localizaciones viscerales.

El sistema linfático, es una vía accesoria por la cual la linfa puede llegar a la sangre; los ganglios linfáticos actúan como un "filtro" eliminando organismos invasores o células anormales y los "procesa" de una manera que permite al cuerpo combatir estos agentes nocivos. Transporta igualmente moléculas de alto peso molecular como proteínas y otras partículas que no pueden pasar directamente por absorción hacia la sangre capilar (Guyton A, 2011).

Los capilares linfáticos con un diámetro entre 10-60 micras tienen unas finas paredes cuyas células están unidas entre sí por conexiones intercelulares muy laxas. Entre cada célula existe una superposición que actúa como válvula, permitiendo que el flujo sea unidireccional. Los dos factores primarios que determinan el flujo de la linfa son la presión del líquido intersticial y la actividad de la bomba linfática. Un aumento de la presión intersticial reduce la velocidad del flujo linfático, mientras que presiones externas intermitentes lo aceleran (Guyton A, 2011).

Los capilares linfáticos se van fusionando hasta terminar en dos grandes troncos, el conducto torácico y el conducto linfático derecho, los cuales desembocan, respectivamente, en el lugar de unión de las venas yugulares internas con las subclavias izquierdas y derechas (Junqueira LC, 2005).

Intercalados en el trayecto de los vasos linfáticos, a modo de filtro, se encuentran los ganglios linfáticos, órganos encapsulados constituidos por tejido linfoide. La linfa que atraviesa los ganglios linfáticos penetra por los vasos linfáticos aferentes hacia el seno marginal y los centros germinales, los cuales contienen gran número de células fagocíticas que acumulan proteínas coloidales, como los radiotrazadores, y sale por los vasos linfáticos del hilio (vasos eferentes). La linfa que llega a ellos proviene de una determinada región, de la cual el ganglio es satélite (Junqueira LC, 2005).

Podemos describir dos redes linfáticas mamarias: el plexo superficial o papilar avalvular, que se enlaza mediante linfáticos verticales con un vasto laberinto de linfáticos subdérmicos valvulares. Ambos confluyen centralmente con el plexo subareolar en comunicación con los linfáticos galactofóricos. En condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos del plexo subareolar discurren latero-cranealmente para alcanzar la axila. Así, la afectación ganglionar se lleva a cabo de una manera escalonada y progresiva desde los grupos periféricos a los centrales y subclaviculares del ápice axilar. En condiciones patológicas y como

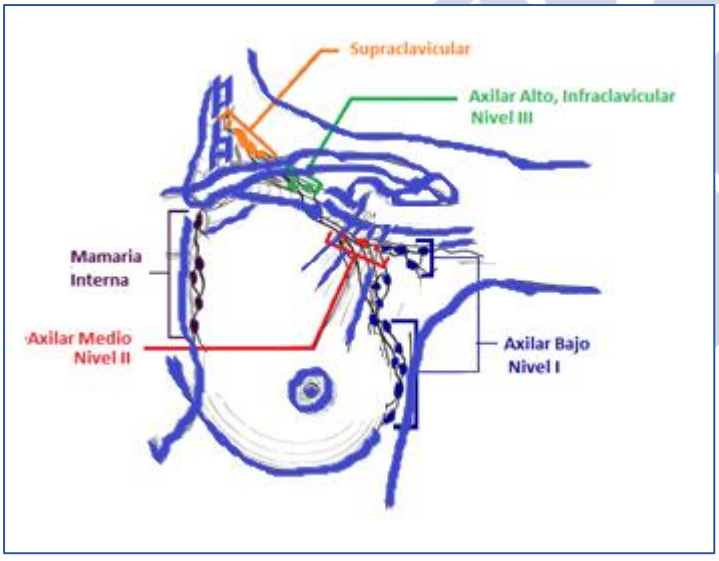
consecuencia de la obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, caminar por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional.

Existen dos tipos de relación entre los vasos y los ganglios linfáticos. En el primer tipo, el ganglio recibe a través del vaso aferente la linfa proveniente de una región, actúa de filtro y después la drena a través del vaso eferente. En el otro caso, el vaso aferente, al llegar al ganglio lo rodea sobre su superficie, sin atravesarlo por su interior y sin descargar el contenido linfático. Esto explicaría que no siempre el primer ganglio de drenaje recibe directamente el flujo linfático aferente.

La axila representa una parte fundamental de la cirugía en la patología mamaria. Constituye un compartimento en forma de pirámide truncada cuadrangular, que contiene el paquete vasculonervioso destinado a la extremidad superior y los ganglios linfáticos que, inmersos en un denso tejido célulo-adiposo, habrán de ser extirpados en el abordaje oncológico de la mama.

El drenaje linfático mamario se realiza a través de tres rutas principales: axilar, transpectoral y mamaria interna. Con el fin de simplificar la localización de los grupos ganglionares, en 1955 Berg popularizó una clasificación de los mismos basada en su situación axilar con respecto al pectoral menor (Haagensen CD, 2005).

Los ganglios linfáticos regionales son los siguientes (Ilustración 2):



1. Axilar (ipsilateral): Los ganglios interpectorales (Rotter) y los ganglios linfáticos que acompañan a la vena axilar y sus afluentes pueden estar divididos en los siguientes niveles:

Nivel I (Axilar Bajo): Los ganglios linfáticos junto al borde lateral del músculo pectoral menor.
Nivel II (Axilar medio): Los ganglios linfáticos entre los bordes medial y lateral del músculo pectoral menor y ganglios linfáticos interpectorales (de Rotter).

Ilustración 2: Niveles ganglionares de drenaje linfático mamario.

Nivel III (Axilar Alto/Apical): Los ganglios linfáticos medial al margen medial del músculo pectoral menor e inferior a la clavícula. Estos son también conocidos como ganglios infraclaviculares, esta designación se utiliza para diferenciar estos ganglios del resto (Nivel I, II).

2. Mamaria interna (ipsilateral): Los ganglios linfáticos en los espacios intercostales lo largo del borde del esternón en la fascia endotorácica.

3. Supraclavicular: Los ganglios linfáticos en la fosa supraclavicular, un triángulo definido por el músculo y el tendón omohioideo (lateral y borde superior), la vena yugular interna (borde medial) y la clavícula y vena subclavia (borde inferior). Los ganglios linfáticos adyacentes fuera de este triángulo se consideran linfáticos cervicales inferiores (constituirían metástasis).

4. Intramamaria: Los ganglios linfáticos dentro del tejido mamario; estos son considerados ganglios linfáticos axilares con fines de clasificación N y estadificación.

La mayoría de los cánceres se extienden tempranamente a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos ipsilaterales, y los ganglios linfáticos regionales. Se considera que estos ganglios en el pasado fueron potenciales barreras inmunológicas a la propagación del cáncer, pero actualmente han demostrado ser parcialmente inmuno-deprimidos. Las metástasis ganglionares en sí rara vez son letales, pero pueden ser una fuente de otras metástasis a través del torrente sanguíneo hacia las vísceras, donde comprometería la vida del paciente.

1.2. EL CÁNCER DE MAMA

La mayoría de los tumores de la glándula mamaria provienen de tejidos epiteliales y se clasifican como carcinomas. Los carcinomas de mama constituyen diversos grupos de lesiones que tienen diferentes características microscópicas y diferente comportamiento biológico, aunque frecuentemente se engloben en una sola enfermedad.

1.2.1. Carcinogénesis

La carcinogénesis se define como el proceso biológico del cáncer ocasionado por señales químicas, físicas y biológicas en una o varias fases del ciclo celular provocando modificaciones moleculares y estructurales que alteran el proceso vital de la célula. Esto conlleva a una gran heterogeneidad y variabilidad, morfológica y pronostica de los distintos tipos de tumores (Hunter, 1997).

La acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman un tejido, resulta en la formación de un tumor. Estos cambios pueden ser: alteraciones en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de los genes. La mayoría de los cánceres aparecen como consecuencia de mutaciones a nivel somático, aunque un pequeño porcentaje (5-10%) tiene un componente hereditario, que deriva de mutaciones germinales que contribuyen al inicio de la carcinogénesis.

El cáncer se caracteriza por un crecimiento excesivo y descontrolado de un grupo de células que invaden y provocan daño en distintos tejidos y órganos. Su desarrollo es debido a dos clases diferentes de genes: oncogenes y genes supresores de tumores. Los oncogenes constituyen variantes alteradas de genes implicados principalmente en el crecimiento y proliferación celular. Los genes supresores se encargan de inhibir el crecimiento celular, promover la apoptosis o bien pueden dar lugar a la inestabilidad genómica y, por lo tanto, a un aumento general de la velocidad de mutación y al desarrollo del cáncer. La existencia en un

individuo de una alteración en cualquiera de estos grupos de genes tiene como consecuencia un incremento del riesgo para desarrollar uno o más tipos de cáncer.

1.2.2. Características del cáncer de mama

1.2.2.1. Epidemiologia:

El carcinoma de mama (CM) en el mundo occidental, es el tumor más frecuente en la población femenina tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo y supone la enfermedad maligna que ocasiona mayores ingresos hospitalarios por cáncer en la mujer. La mama es la localización más frecuente de tumores en mujeres españolas y europeas.

Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. De acuerdo a información recolectada por la agencia internacional de investigación sobre el cáncer (IARC), en España se diagnostican unos 26.000 casos aproximados al año, de los cuales 9500 corresponden a mujeres de 65 años o más. De acuerdo a la EUCAN en 2012 se diagnosticaron 25.215 pacientes con cáncer de mama en España, su mortalidad fue tan sólo de 6.075 pacientes, por lo que su prevalencia a los 5 años es de 104.210 en los últimos 5 años. Del mismo modo en Estados Unidos en 2015, se presentaron 231.840 casos nuevos y 40.290 defunciones por cáncer de mama en mujeres según las estadísticas de GLOBOCAN y la American Cáncer Society.

Si bien la forma de presentación del CM ha cambiado considerablemente en los últimos años, de modo que en la actualidad casi el 70% de los casos diagnosticados son menores de 1 cm y sin afectación axilar. Asimismo el número de carcinomas in situ se ha incrementado de un modo muy importante y representa ya el 20-25% de todos los tumores observados en determinados centros, de acuerdo a las publicaciones de a SEOM “las cifras del cáncer”. La frecuencia acumulada de cáncer de mama entre las mujeres europeas y norteamericanas es del 2,7% a los 55 años, del 5% a los 65 y del 7,7% a los 75.

Los datos que más parecen influir en la mortalidad por cáncer de mama entre distintos países son: la incidencia del tumor y la eficiencia de los sistemas sanitarios de cada estado, que incluyen programas de cribado poblacionales y tratamientos más adecuados para esta enfermedad. Los factores genéticos y otros aspectos relacionados con el tipo de tumor pueden variar en las distintas etnias y/o estar influidos por condicionantes ambientales.

1.2.2.2. Factores De Riesgo

Los factores de riesgo predisponentes al CM son: la edad, sobre todo a partir de los 50 años; la historia ginecológica de factores hormonales y reproductivos (nuliparidad, menarquia precoz, menopausia tardía, primípara añosa), enfermedad mamaria benigna proliferativa, densidad mamaria, factores dietéticos (destacando la ingesta exagerada de grasas, de alcohol, la obesidad y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado), la historia familiar, mutaciones genéticas, y factores ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes, electromagnéticas y a productos químicos.

La exposición prolongada a altas concentraciones de estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama. La producción de los estrógenos endógenos depende de la función del ovario

(Kahlenborn C, 2006): menarquia, embarazo/s (el riesgo es de 1,2 a 1,7 mayor para las nulíparas, y menor para las multíparas), menopausia y terapia hormonal sustitutiva (en los últimos 5 años o durante varios años). Asimismo, el riesgo es menor 4,3% por cada 12 meses de lactancia, sumándose otro 7% de reducción del riesgo por el parto. Por lo que se considera que:

- Disminuye el riesgo: La primera regla después de los 12 años; la menopausia antes de los 55 años; el primer embarazo a edad temprana y la lactancia materna (si se da durante tiempo prolongado). La esterilidad es un factor protector.
    - Aumenta el riesgo: La primera regla antes de los 12 años; la menopausia después de los 55 años; la edad primer parto después de los 35 años; y la nuliparidad.

Las variaciones internacionales en el cáncer de mama parece que se correlacionan con variaciones en la dieta, especialmente el consumo de alcohol y grasas. Se está estudiando la posible asociación con: exposición química, radioterapia, consumo de alcohol, obesidad e inactividad física (Marzo M, 2007).

Las enfermedades benignas de la mama como las lesiones proliferativas no atípicas, la hiperplasia atípica, el carcinoma de mama previo, ya sea infiltrante o in situ, y el carcinoma de endometrio son también factores de riesgo.

Se entiende por riesgo poblacional el riesgo que tiene una mujer de padecer cáncer de mama dentro de una determinada población. Cuando la mujer presenta historia personal o familiar asociada a una mayor probabilidad de mutaciones de genes de alta penetrancia decimos que presenta alto riesgo. En un grupo de riesgo intermedio quedarían aquellas mujeres cuyos antecedentes predisponen a un mayor riesgo de cáncer de mama, sin presencia o sospecha de estos genes de alta penetrancia.

Existen diferencias entre cáncer familiar y cáncer hereditario descritas por Hoskins en 1995. En el familiar, existen varios miembros de la misma familia afectados por la enfermedad, sin que exista transmisión autosómica dominante. El cáncer de mama hereditario se produce como resultado de una transmisión autosómica dominante, afectando a múltiples generaciones.

La mutación del gen BRCA1, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, y la del gen BRCA2, situado en el brazo largo del cromosoma 13, hacen que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida se sitúe alrededor de un 60% y 50% respectivamente. Se estima que el 5-10% de los cánceres de mama pertenecen a este grupo (Knudson AG, 2002).

Otros genes cuyas mutaciones han sido relacionadas con tumores mamarios y que se observan en algunos síndromes hereditarios son el P53 (síndrome de Li-Fraumeni), el gen PTEN (síndrome de Cowden), el gen STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers).

De todos los cánceres de mama, un 75% son esporádicos, un 20-25% se consideran de agregación familiar no asociado a mutaciones (posible polimorfismo de bajo riesgo, predisposición genética más débil, resultado de la interacción de múltiples genes de baja penetrancia [CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2], junto con el efecto de factores ambientales) y solo un 5-10% de los casos se encuentran asociados a alteraciones genéticas (Brusint B, 2014).

El cáncer de mama bilateral metacrónico, se refiere a la aparición tardía de un segundo tumor en mama contralateral, 6-12 meses después del diagnóstico del tumor inicial (si sucede antes sería interpretado como sincrónico.). De acuerdo a la literatura, el riesgo de desarrollar una lesión metacrónica es de 2 a 6 veces mayor que en la población general.

Se consideran factores protectores la multiparidad, primer embarazo precoz (antes de los 30 años), lactación, ovariectomía premenopáusica, ejercicio físico en mujeres jóvenes, consumo de frutas y vegetales y los tratamientos con tamoxifeno y raloxifeno (Holli K, 2008).

1.2.2.3. Diagnóstico y Cribado

La exploración física de la mama se realiza en los casos en que la mujer refiera antecedentes familiares en primer grado, dolor, tumoración u otros signos. Siempre se confirman los hallazgos con estudios radiológicos y de anatomía patológica, ya que el diagnóstico de cáncer de mama se realiza mediante técnicas de imagen, y por el análisis de anatomía patológica (diagnóstico histológico y molecular).

Los síntomas más frecuentemente relacionados con un tumor mamario son: aparición de un nódulo que previamente no existía, cambios en el tamaño y morfología mamaria, retracción, hundimiento del pezón o lesiones eccematosas del mismo (pueden indicar enfermedad de Paget), telorrea, irregularidades en el contorno de la mama, aparición de adenopatía axilar, menor movilidad de una de las mamas al levantar los brazos, alteraciones de la piel (úlceras, descamación, enrojecimiento, cambios de color o aparición de piel de naranja) o mastodinia (menos frecuente). En fases más avanzadas de la enfermedad pueden aparecer síntomas relacionados con la progresión del tumor, tales como dolor óseo, linfedema en el brazo, astenia, anorexia, fiebre, disnea por derrame pleural.

El cáncer de mama en estadios precoces no suele causar síntomas. El programa de cribado se dirige a una población asintomática, y constituye un sistema de prevención secundaria. Cuando se diagnostica en estadios iniciales suele ser fruto de la participación en estos programas, por la realización de una mamografía de control o como seguimiento de otra enfermedad mamaria.

La realización de una mamografía bienal para mujeres entre los 50 y los 69 años es lo más aconsejado, y en el caso de las mujeres entre 40-50 años, recomiendan individualizar la realización de pruebas de cribado. Entre los 70-74 años no existe suficiente evidencia que avale ninguna recomendación, aunque la tendencia actual es continuar con el cribado bienal.

La mamografía (MX) constituye el "gold standard" del cribado en cáncer de mama. Su sensibilidad de la primera oscila entre el 77-95%, con una especificidad alrededor del 95%, variable según los autores. Ambas disminuyen en mujeres jóvenes o en aquellas con mamas más densas (sensibilidad próxima al 48% de MX en estos casos). El sistema BI-RADS se encuentra estandarizado, estableciendo categorías que marcan pautas de actuación.

La MX digital está reemplazando a la analógica. Las ventajas que trae consigo son la disminución de la dosis de radiación, reducción de la tasa de repeticiones, mayor facilidad para comparar con estudios anteriores y existencia de herramientas que mejoran la detección. Carreira C, et al, detectó que la MX digital presentaba beneficios potenciales, sobre todo en mujeres menores de 50 años, con mamas densas o densidad heterogénea. La tomosíntesis, ha

conseguido mejorar la sensibilidad diagnóstica y reducir la tasa de segundas exploraciones en determinados tipos de mamas, como en las que son muy densas. Es capaz de detectar nódulos y distorsiones de la arquitectura que la superposición de imágenes en la MX convencional puede ocultar, o bien descartar alteraciones inicialmente sospechosas.

La ecografía (ECO) es un método de cribado complementario, que no sustituye a la MX. Es operador-dependiente. Permite detectar lesiones adicionales: MX negativa y lesión palpable o mama densa. De acuerdo con el último consenso de la SESPM la ecografía, es la técnica diagnóstica más adecuada en la valoración de la axila para la selección de pacientes candidatas a BSCG. Debido a que permite detectar ganglios axilares con alteraciones morfológicas indicativas de afectación metastásica que no son evidentes en la exploración física, y realizar punción ecoguiada de los mismos para confirmar el diagnóstico, debiéndose evitar la realización de la BSGC en estos casos. Sin embargo, Ante un ganglio con signos ecográficos de malignidad debe ser confirmado esta sospecha mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG), por la posibilidad de falsos positivos de la ecografía.

La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico precoz del cáncer de mama en aquellas mujeres con implantes mamarios, y es la técnica complementaria a la MX en el estudio de mujeres de alto riesgo. Debe tenerse en cuenta su realización entre los días 7-15 del ciclo menstrual. Pueden existir falsos positivos (baja especificidad, alta sensibilidad). Algunos de los expertos del consenso de la SESPM recomiendan la realización de una RM pretratamiento del carcinoma de mama, ya que puede ser útil en la identificación de ganglios menos accesibles a la ECO, (en los niveles axilares 2 y 3, cadena mamaria interna y ganglios de Rotter), en la valoración del número de ganglios patológicos y para comparar con la axila contralateral.

La realización de un estudio PET/TC con 18FDG no está incluida en las guías de diagnóstico de cáncer de mama, debido a la captación limitada de 18F-FDG que presentan los carcinomas lobulillares. El CDI presenta avidez por la 18F-FDG, siendo su captación más intensa respecto a los carcinomas lobulillares. La intensidad de la captación aumenta con el grado histológico y con la ausencia de receptores hormonales. Tiene un papel en la evaluación de la respuesta a la terapia sistémica y en la detección de recidivas locales o enfermedad metastásica. Del mismo modo puede ser útil en situaciones de pre-neoadyuvancia. Si se observara la existencia de ganglios hipermetabólicos, se recomienda confirmación patológica. Su precisión en la afectación de los ganglios linfáticos es limitada ya que presenta una baja sensibilidad (37-84,5%), si bien con una alta especificidad (96-100%), lo que ayudaría en casos de FDG PET/TC positivos que contraindicaría la realización del procedimiento de biopsia selectiva del GC.

1.2.2.4. Anatomía Patológica

Los modos más comunes para obtener muestras de tejido para el análisis histológico de la mama son: la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia por punción con aguja gruesa (BAG), biopsia asistida por vacío y la biopsia quirúrgica. Se deben analizar varios aspectos de la pieza tumoral y así se establecen factores importantes para determinar el pronóstico y la respuesta a determinados tratamientos: como el tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, y la afectación ganglionar (la cantidad de ganglios afectados es el factor pronóstico más importante).

El grado tumoral tiene un importante valor pronóstico independientemente del tipo de clasificación utilizado. Las más diferenciadas: grado I, más maduras y menos agresivas en oposición a las menos diferenciadas: grado III. Las pacientes con tumores de bajo grado (bien diferenciados) presentan un evidente mejor pronóstico que los tumores de alto grado (pobremente diferenciados).

Del mismo modo, el patólogo analiza las características moleculares de la muestra, evaluando la expresión de receptores hormonales: de estrógenos y de progesterona. Se valoran mediante inmunohistoquímica con anticuerpos de receptores en tejidos en congelación o en parafina. Su expresión confiere mejor pronóstico.

También se evalúa el HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), está presente en células normales y en la mayoría de los tumores, pero en un 15-20% de los tumores de mama se encuentra en concentraciones elevadas y esto confiere al tumor una mayor agresividad. Her-2/neu (erbB-2) es un protooncogén que codifica una glucoproteína de transmembrana con actividad tirosina-kinasa. Existen varios métodos para su diagnóstico: hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o la detección de HER-2/neu con inmunohistoquímica (Pauletti G, 2000). En IHQ consiste en positividad de membrana intensa y uniforme (3+) en más de 30% de células neoplásicas invasivas. En FISH sin sonda centromérica se define por la identificación de 6 o más copias del gen por núcleo; en FISH con sonda centromérica por un cociente HER2/CEP17 superior a 2.2, siendo CEP17 la señal centromérica del cromosoma 17 (Natividad F, 2012).

El índice de proliferación como una medición realizada mediante diversos procedimientos sobre el tejido con carcinoma de mama, ha mostrado una fuerte correlación con la evolución tumoral. Se emplean anticuerpos contra proteínas expresadas durante la proliferación celular, con el desarrollo de métodos inmunohistoquímicos para cuantificar la proliferación tisular. El Ki 67 es un antígeno nuclear presente en las fases activas del ciclo celular (G, S, G2, M) y ausente en la fase de descanso celular (G0). Su valor pronóstico es independiente de la edad, compromiso ganglionar o estado hormonal y está inversamente correlacionado con los receptores de estrógeno. Puede encontrarse una relación directa entre la fracción celular en fase S, calculada por citometría de flujo, el conteo mitótico y la marcación de Ki 67, siendo este último parámetro el más exacto, ya que brinda índices de positividad más confiables y muestra mejor la heterogeneidad de las distintas zonas del tumor. El anticuerpo Ki 67 trabaja en condiciones óptimas en congelación; sin embargo, se han desarrollado anticuerpos que reconocen Ki 67 en tejidos fijados en parafina MIB-1 y MIB-3 (González –Vela, 2001).

La invasión vascular y angiogénesis son procesos que llevan a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la red vascular preexistente. La medición de la densidad de los capilares, aunque sea un método de evaluación no muy riguroso, continúa utilizándose para determinar la angiogénesis de los tumores malignos. La técnica para identificar la neovascularización se basa en el conteo de microvasos con inmunotinción del endotelio (CD31, factorVIII) (Callagy, 2000).

1.2.3. Tipos de cáncer de mama

El conocimiento de los aspectos biológicos y genéticos de las células que originan el cáncer de mama nos permite planificar los tratamientos en función de estas características. Según estas particularidades podemos conocer las tendencias de recaída, diseminación y sensibilidad a tratamientos.

1.2.3.1. Clasificación histológica y por grado de invasión tumoral

Se basa en la localización donde se origina el tumor (ductos, lobulillos,…) y el aspecto de las células que lo forman.

In situ. Se localiza dentro de los conductos galactóforos que conducen la leche hasta el pezón.
El carcinoma in situ puede ser ductal (o intraductal) o lobulillar. Esta distinción está basada en el patrón de crecimiento y características citológicas de las lesiones, más que en la localización anatómica dentro del sistema ductal-lobulillar dentro de la glándula mamaria.

El carcinoma ductal in situ (CDIS) se caracteriza por una proliferación anormal de células confinadas en el sistema ductal mamario. Representa un precursor del cáncer invasivo de mama. Es comúnmente clasificado de acuerdo a su arquitectura, necrosis y citología en: bajo - medio grado (papilar, cribiforme y solido) y alto grado (comedo).

El carcinoma lobulillar in situ raramente evoluciona a invasivo, pero aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama tanto en el mismo lado de la lesión como en la mama contralateral.

Infiltrante. Rompe el conducto galactóforo e invade la grasa de la mama que rodea el conducto. Las células pueden llegar a los pequeños vasos sanguíneos y linfáticos de la mama**.**
Los carcinomas de mama infiltrantes consisten en muchos subtipos histológicos, del más frecuente al menos común: lobulillar invasivo, ductar/lobulillar, mucinoso (coloide), tubular, medular y papilar. Otros subtipos incluyen el cáncer de mama metaplasico y el invasivo micropapilar, que son mucho menos frecuentes en la población general.

- **Carcinoma ductal infiltrante**
  Se origina de las células epiteliales y mioepiteliales que revisten los conductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactofóricos. Se reconocen también dos formas. La no invasora, conocida como carcinoma ductal "in situ" o no infiltrante que radiológicamente es visible en forma de microcalcificaciones agrupadas. El carcinoma ductal infiltrante (CDI), cuando las células tumorales han roto la membrana basal e invaden el tejido conectivo y los vasos adyacentes; es el tipo más común de cáncer de mama invasivo, representan el 70 y el 80 % de los cánceres invasivos. Los carcinomas ductales presentan con mayor frecuencia metástasis óseas, pulmonares, hepáticas o cerebrales.

- **Carcinoma lobulillar infiltrante**
  Se originan en la unidad ducto-lobulillar y según el momento evolutivo de la lesión se reconoce dos formas: la forma no infiltrante, denominada habitualmente carcinoma lobulillar "in situ" o bien neoplasia lobulillar, y la forma infiltrante. Esta última se caracteriza por lesión es palpable, tienden a ser multicéntrico y / o bilateral, más diferenciado, con receptores hormonales positivos y es más frecuente en las mujeres

mayores y en las que han sido tratadas con terapia hormonal sustitutiva (THS). Suelen metastizar más tardíamente y a localizaciones inusuales como: meninges, peritoneo, tracto gastrointestinal (Fisher B, 2001).

Otros tipos de tumores:

- *Carcinoma tubular* → Es un tipo especial de carcinoma que representa aproximadamente un 2% de los tumores de mama infiltrantes. Son pequeños y regulares con cierto pleomorfismo en los núcleos. Puede encontrase asociado a un carcinoma ductal in situ. Los receptores de estrógenos y progesterona son siempre positivos y ERBB2 negativo.

- *Carcinoma cribiforme infiltrante* → Representa el 0.8%-3.5% de los cánceres de mama. Las células tumorales son pequeñas y muestran poco o moderado pleomorfismo. Los receptores de estrógenos son siempre positivos y los de progesterona en el 69% de los casos.

- *Carcinoma medular* → Representa entre el 1% y el 7% de los cánceres de mama. Se ha observado una mayor incidencia de este tipo de tumores en pacientes con mutaciones del gen BRCA1 33,34 y carece de expresión de receptores de estrógenos.

- *Carcinoma mucinoso (coloide)* → Los carcinomas mucinosos puros representan aproximadamente el 2% de los cánceres de mama en pacientes mayores de 60 años. Presenta receptores de estrógenos.

- *Carcinoma papilar infiltrante*→ Representa menos del 2% de los canceres de mama y tiene un pronóstico relativamente bueno.

- *Carcinoma micropapilar infiltrante* → Está compuesto de pequeños "racimos" de células tumorales recubiertos de espacios similares a vasos dilatados. Son menos del 2% de los cánceres de mama y presentan frecuentemente invasión vascular y afectación linfática.

- *Carcinoma apocrino.* → Se trata de un tipo raro de cáncer de mama que tan solo representa entre el 0.3% y el 4% del total de cánceres de mama y presentan características apocrinas por inmunohistoquímica en el 90% de las células.

- *Carcinoma metaplásico* → Es un grupo heterogéneo de tumores que se caracteriza por una mezcla de adenocarcinoma con áreas de células fusiformes, escamosas o con diferenciación mesenquimal. Representa menos del 1% de los tumores invasivos. Existen dos formas; la puramente epitelial o la mixta epitelial/mesenquimal. Los receptores para estrógenos y progesterona son negativos.

- *Carcinoma rico en glucógeno* → Es un tipo raro de cáncer (1%-3%) en el que más del 90% de las células tumorales tienen un citoplasma rico en glucógeno. Los receptores hormonales son similares al carcinoma ductal in situ sin otra especificación.

- *Carcinoma rico en lípidos* →El 90% de sus células tienen un alto contenido citoplasmático de lípidos.

- *Carcinoma adenoide quístico* →Es el carcinoma de mama que es muy similar al homónimo de las glándulas salivares.

- *Enfermedad de Paget del complejo areola-pezón* → Es una forma rara de cáncer que se caracteriza por la presencia de células tumorales intraepiteliales. Está frecuentemente asociado a un carcinoma ductal in situ y/o un tumor infiltrante. Se puede presentar con o sin tumor subyacente .Su incidencia se estima entre el 1% y el 3%.

- *Carcinoma inflamatorio* → Es un tipo de cáncer de mama avanzado con importante infiltración linfática.

Las variantes papilar, tubular y coloide del carcinoma ductal infiltrante presentan buen pronóstico.

1.2.3.2. Clasificación Molecular

Según las características biológicas y genéticas de las células, el estado de los receptores hormonales y presencia del receptor HER2. Basándose en estos datos, St. Gallen en 2013 establece 5 subtipos que son los utilizados en la práctica clínica para la toma de decisiones terapéutica:

- Luminal A. (HR+/HER2-). Se caracteriza por elevada expresión de receptores hormonales (RE, RP) y ausencia de expresión de receptor HER2. El subtipo más común y en general se asocia a un mejor pronóstico que otros subtipos de cáncer de mama.
- Luminal B/HER2-. Receptor de estrógenos positivo y HER2 negativo. Ki67 alto (>14%). Alto riesgo en perfil génico (Oncotype, Mammaprint).
- Luminal B/HER2+. Expresión tanto de de receptores hormonales como de HER2. Cualquier Ki67. Tienen un pronóstico peor que los tumores luminales A.
- HER2 positivo. (HR-/HER2+) Se caracteriza por una elevada expresión de receptor HER2 y ausencia de expresión de receptores hormonales. Constituye alrededor del 10 al 15 por ciento de los cánceres de mama.
- Triple negativo. Se caracteriza por la ausencia de receptores hormonales y HER2 negativo. Se asocia a un peor pronóstico porque tiende a comportarse de forma más agresiva que otros tipos de cáncer de mama.

El nombre "luminal" se deriva de la similitud en la expresión de genes entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Por lo general expresan citoqueratina 8 y 18.

Cheang y colaboradores, así como Goldhisch A, y colaboradores, sugieren la combinación de Ki-67 con los niveles de receptores hormonales, y de HER2 para la evaluación pronóstica, como lo muestra la tabla 1; sin embargo, el grupo IMPAKT y la ASCO difieren en su utilidad.

Tabla I. Diagnóstico Molecular

	RE	RP	KI-67	HER2
LUMINAL A	Positivo	>20%	<20%	Negativo
LUMINAL B/HER2-	Positivo	<20% y/o	>20%	Negativo
LUMINAL B/HER2+	Positivo	x	x	Positivo
HER2	Negativo	Negativo	x	Positivo
TRIPLE NEGATIVO	Negativo	Negativo	x	Negativo

Modificado de Goldhisch A, et al. Ann Oncol 2013; 24:2206-23.

.

1.2.4. Estadificación

Todos los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios según la extensión de la enfermedad. El sistema TNM de estadificación del American Joint Committee on Cancer proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico

Este sistema de estadificación para el carcinoma de la mama se aplica a invasivos o infiltrantes, así como en carcinomas in situ, con o sin microinvasión. Se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M). No se conoce el estadio definitivo hasta después de la cirugía en la que se extirpa el tumor y se analiza el estado de los ganglios axilares.

En los casos de pacientes que reciben terapia neoadyuvante, el parámetro T clínico pretratamiento (Tc) debe basarse en los hallazgos clínicos o de imagen. El tamaño post-terapia neoadyuvante debe basarse en los hallazgos clínicos o de imagen (yct) o patológicas (ypt).

Las metástasis ganglionares posteriores al tratamiento neoadyuvante que no sean mayores de 0,2 mm se clasifican como ypN0 (i +) como en las demás pacientes. Sin embargo, las pacientes con este hallazgo no se consideran como una respuesta patológica completa (RPC).

- ***Cáncer inflamatorio de mama:*** el tumor se ha diseminado hasta la piel de la mama que presenta signos de inflamación como edema, calor y rubor. Puede presentar aspecto de piel de naranja. Se asocia a estadios IIIB, IIIC o IV.
- ***El cáncer de mama multifocal*** se define como dos o más focos separados de carcinoma ductal con una distancia superior a 2 cm entre sí dentro del mismo cuadrante.
- ***El cáncer de mama multicéntrico*** es la presencia de focos independientes de carcinoma separados en diferentes cuadrantes. Ambos tipos de cáncer tienen una alta prevalencia de metástasis axilares.

Tabla II. Clasificación TNM del cáncer de mama. Modificado de AJCC Cancer Staging Manual, 7.ª edición, 2010.

Tumor primario (T)
TX No se puede evaluar el tumor primario T0 No existe prueba de tumor primario Tis carcinoma in situ Tis carcinoma ductal in situ Tis carcinoma lobulillar in situ Tis enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar T1 El tumor mide ≤ 20 mm en su diámetro mayor T1mi El tumor mide ≤ 1 mm en su diámetro mayor T1a El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor T1b El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor T1c El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor T2 El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor T3 El tumor mide > 50 mm en su diámetro mayor T4 Cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o a piel (ulceración o nódulos cutáneos) T4a Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales T4b Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), los cuales no satisfacen el criterio de carcinoma inflamatorio T4c Ambos, T4a y T4b T4d Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos regionales (N)
Clasificación clínica (cN) Nx No se pueden valorar los gg regionales N0 Ausencia de metástasis linfática regional N1 Metástasis ipsilateral axilar movible N2 N2a Metástasis ipsilaterales niveles I y II axilares fijos N2b Afectación mamaria interna sin gg axilares N3 N3a Metástasis axilares infraclaviculares (grado III) ipsilaterales N3b Metástasis en gg mamaria interna ipsilaterales y axilares N3c Metástasis ipsilaterales supraclaviculares **Clasificación patológica (pN)** pNx No se pueden evaluar los gg linfáticos regionales pN0 Sin evidencia histológica de metástasis en gg linfáticos regionales pN0 (i−) Sin evidencia histológica e inmunohistoquímica (IHC) pN0 (i+) Presencia de células tumorales ≤ 0,2 mm mediante H-E o IHC pN0 (mol−) Ausencia histológica y molecular de metástasis pN0 (mol+) Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos pN1 Micrometástasis pN1mi Micrometástasis (> 0,2 mm y/o más de 200 células, pero < 2,0 mm) pN1a Metástasis en 1-3 gg axilares y al menos una de ellas > 2 mm pN1b Metástasis en gg mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica pN1c Metástasis en 1-3 gg axilares y mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica pN2 Metástasis en 4-9 gg axilares o afectación mamaria interna clínicamente sin afectación axilar pN2a Metástasis en 4-9 gg axilares (al menos uno > 2 mm) pN2b Metástasis en gg linfáticos de mamaria interna detectados clínicamente sin afectación gg axilares

pN3 pN3a Metástasis en ≥ 10 gg axilares (al menos uno > 2 mm) o metástasis en gg infraclaviculares (ganglio axilar de grado iii) pN3b Metástasis en > 3 gg axilares y mamarios internos detectados clínicamente, o > 3 gg axilares o afectación de cadena mamaria interna (micrometástasis-macrometástasis ganglio centinela) sin detección clínica pN3c Metástasis linfática supraclavicular ipsilateral
Metástasis a distancia (M)
Mx No evaluadas. M0 No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia cM0 (+) No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos gg no regionales (≤ 0,2 mm) M1 Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente o por medios histológicos > 0,2 mm

Etapa temprana: Incluye las pacientes con estadio clínico I, IIA, o un subgrupo de pacientes con enfermedad en estadio IIIB (T2N1).

Localmente avanzado: Incluye un subgrupo de pacientes con enfermedad en estadio clínico IIIB (T3N0) y los pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC.

Tabla III. Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM.
Modificada de AJCC. Breast. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed.

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

1.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

La unidad funcional de mama tiene su fundamento en el abordaje multidisciplinario de la patología mamaria, lo que implica la creación de nuevos quipos de trabajo, compuestos por cirujanas, ginecólogos, radiólogos, médicos nucleares, patólogos, oncólogos clínicos y radioterapeutas, específicamente formados en mastología.

El "standard of care" es la cirugía conservadora seguida de irradiación completa de la mama, o la mastectomía en el caso de tumores grandes o multicéntricos, así como en situaciones en las que está contraindicada la radioterapia.

Respecto a la axila, las recomendaciones actuales son la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el caso de que la axila sea clínica y radiológicamente negativa, valorando linfadenectomía en caso necesario Se valora la axila clínicamente, que no sea palpable y radiológicamente por aquellos ganglios aumentados de tamaño y desestructurados con pérdida de su hilio graso, y se biopsian para valorar su infiltración metastásica.

La principal indicación para la realización de la linfadenectomía axilar se da fundamentalmente en aquellas pacientes con adenopatías axilares sospechosas de infiltración neoplásica, ya sea como hallazgo clínico, durante evaluación ecográfico, ante una citología ganglionar positiva o con BSGC positiva.

La radioterapia se recomienda para todas las mujeres sometidas a cirugía conservadora y en las mastectomizadas con alto riesgo de recidiva local. Deberá irradiarse la gandula mamaria a una dosis de 45-50Gy a 1.8-2 Gy/fracción en 25 sesiones, valorando hipofraccionamiento en casos seleccionados así como irradiación parcial. Se realiza sobreimpresión del lecho quirúrgico en todas aquellas pacientes menores de 70 años mediante radioterapia externa (RTE) o braquiterapia.

La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante deberían recomendarse cuando exista evidencia de que aumenta las posibilidades de curación individualizando según la situación y características de cada paciente.

La quimioterapia neoadyuvante puede ofrecerse a las pacientes con receptores hormonales negativos y/o sobreexpresión de HER2 cuando presenten enfermedad localmente avanzada o un tumor de gran tamaño, utilizando los mismos criterios que para la quimioterapia adyuvante. La poliquimioterapia ha demostrado ser superior a la monoterapia.

La hormonoterapia adyuvante se debe ofrecer a todas las mujeres con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, independientemente de la edad, siempre que sean candidatas a tratamiento médico. No está clara la duración óptima de la hormonoterapia, en la mayoría de los casos se debe indicar una duración de 5 años de tratamiento hormonal. Sin embargo, en pacientes seleccionadas se podría alargar el tratamiento hasta 10 años, especialmente en aquellas con características tumorales de mayor riesgo (por ejemplo, la afectación ganglionar, alto grado tumoral), si bien esta prolongación del tratamiento sería adecuada especialmente en pacientes jóvenes.

En pacientes con metástasis óseas el ácido zoledrónico mensual es un tratamiento eficaz que contribuye al control sintomático y a la disminución de las complicaciones óseas.

Durante los cinco primeros años tras el tratamiento y la cirugía es conveniente realizar mamografías una o dos veces por año, el seguimiento se realizará en unidades especializadas. No está indicada la realización rutinaria de pruebas para detectar metástasis que no mejora la supervivencia (Holli K, 2008). Los marcadores tumorales séricos se utilizan en el seguimiento de las pacientes para detectar enfermedad metastásica en caso de ser sospechada, los que tradicionalmente se usan son el antígeno carcino embrionario (CEA) y el Ca 15.3 de mayor sensibilidad y valor predictivo positivo.

1.4. EL CÁNCER EN LA PACIENTE ANCIANA

El cáncer es considerado como una enfermedad del anciano. En las mujeres de 70 años o más, el cáncer de mama supone el 18% del total de canceres que afecta en ese grupo de edad. Del mismo modo, aproximadamente el 50% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres de 65 años y más del 30% aparecen por encima de los 70 años de edad. En los países desarrollados, una mujer a los 70 años tiene una expectativa media de vida de 12 a 15 años.

El aumento de la esperanza de vida hace prever que estas cifras sigan aumentando. Paralelamente, se eleva la incidencia de casos de cáncer y surge la necesidad de conocer lo mejor posible las características biológicas de la enfermedad y del paciente anciano.

A medida que se prolonga la vida del individuo, aumenta proporcionalmente el período de exposición a agentes cancerígenos, lo cual incrementa el riesgo para el cáncer. En el mundo occidental, la esperanza de vida promedio para las mujeres llega a ser de 16 años cuando se alcanzan los 70 años; de 9,8 años cuando se llegan a cumplir los 80 años, e incluso de 2,6 años si una mujer cumple los 100 años (USA life tables 2004). La esperanza de vida en España (1960-2009) ha ido aumentando desde que se iniciaron los registros de mortalidad, en 1861. A comienzos del siglo XX la esperanza de vida al nacer era de 40 años, a finales del mismo siglo ha sido de 79 años de acuerdo a lo publicado por el INE (Instituto Nacional de Estadística). En Galicia la esperanza de vida en 2009 fue de 85,1 años para las mujeres y de 78,3 años para los hombres. En 2010, el 22,2 % de todo el censo lo ocupaban vecinos ≥ 65 años, por lo que Galicia tiene una población envejecida (Tabla 2) siendo una de las zonas de Europa con mayor tasa de dependencia y un alto porcentaje de la población anciana.

En Europa, la incidencia de cáncer de mama en este grupo de edad varia de 100 a 350 casos nuevos x 100.000 x año, y esta incidencia ha ido aumentando de forma progresiva desde la década de los 90. En la población femenina en nuestro medio y en el periodo 2000-2006, la tasa específica por grupo de edad muestra que de 70 años en adelante esta tasa supera 200 x 100.000 x año. (Figura 5).

La presencia de síntomas de varias enfermedades crónicas puede enmascarar las manifestaciones tempranas de las neoplasias malignas. Debe tenerse en cuenta que en el proceso de envejecimiento del ser humano, resultan más importantes los factores biológicos que el aspecto cronológico como tal.

En lo referente al diagnóstico, los programas de detección precoz de cáncer de mama ampliamente difundidos en España y Europa, no incluyen habitualmente a mujeres en esta franja de edad, por lo que el abordaje diagnostico se ciñe a las revisiones periódicas de las pacientes (Screening oportunista), a la propia mujer que acude a consulta por alguna manifestación clínica de la enfermedad o al descubrimiento de forma fortuita en el transcurso de otros exámenes médicos por otras patologías.

El curso de la enfermedad suele ser más indolente en las mujeres mayores con tumores que expresan un perfil mucho más favorable (Wyld, 2007); sin embargo, la mortalidad especifica por edad es alta (A. Lahuerta Martinez, 2015). La observación clínica de estas pacientes indica que en ellas el cáncer evoluciona más lentamente y con menor agresividad desde el punto de vista biológico (Balducci, 2001).

Este grupo de edad desarrolla tumores bien o moderadamente diferenciados con un mínimo porcentaje de casos de grado III (9%). La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico es infrecuente, con hasta un 58% de pacientes con ganglios negativos (Ruibal y cols. 2002).

Los tumores de alto riesgo (ganglios positivos, alto grado, receptores hormonales negativos) muestran una distribución de aparición precoz, mientras que los de bajo riesgo (ganglios negativos, bajo grado, receptores positivos) se relacionan con la curva de aparición tardía. Este hecho demuestra la existencia de una distribución bimodal en torno a la edad para los distintos tipos de cáncer de mama (Anderson, 2006).

Del mismo modo, presentan una mayor tasa de receptores hormonales positivos (85% de casos con receptor estrogénico positivo vs 67% en las mujeres jóvenes), con una menor expresión de marcadores de proliferación celular (MIB-1, Ki-67), así como un menor grado de invasión linfovascular y un mayor porcentaje de negatividad para el oncogen HER-2 (Daidone, 2003).

En contraposición, las pacientes mayores se diagnostican con tumores de mayor tamaño y, por ello, son más susceptibles de presentar enfermedad localmente avanzada así como afectación metastásica (Wyld et al, 2004.).

Tabla IV. Probabilidad de desarrollar cáncer invasivo en intervalos de edad por sexo.

Probabilidad (%) de desarrollar cancer invasivo durante intervalos de edad por sexo, Estados Unidos 2009-2011*

		0 - 49 años	50 - 59 años	60 - 69 años	>70 años	Nacimiento a muerte
Todos los Sitios +	Hombre	3.4 (1 / 29)	6.7 (1 / 15)	15.1 (1 / 7)	36.0 (1 / 3)	43.3 (1 / 2)
	Mujer	5.4 (1 / 19)	6.0 (1 / 17)	10.0 (1 / 10)	26.4 (1 / 4)	37.8 (1 / 3)
Mama	Mujer	1.9 (1 / 53)	2.3 (1 / 44)	3.5 (1 / 29)	6.7 (1 / 15)	12.3 (1 / 8)
Colon y recto	Hombre	0.3 (1 / 300)	0.7 (1 / 148)	1.3 (1 / 80)	3.9 (1 / 26)	4.8 (1 / 21)
	Mujer	0.3 (1 / 326)	0.5 (1 / 193)	0.9 (1 / 112)	3.5 (1 / 28)	4.5 (1 / 22)
Riñón y Pelvis renal	Hombre	0.2 (1 / 468)	0.3 (1 / 292)	0.6 (1 / 157)	1.3 (1 / 76)	2.0 (1 / 49)
	Mujer	0.1 (1 / 752)	0.2 (1 / 586)	0.3 (1 / 321)	0.7 (1 / 134)	1.2 (1 / 84)
Leucemia	Hombre	0.2 (1 / 419)	0.2 (1 / 598)	0.4 (1 / 271)	1.3 (1 / 75)	1.7 (1 / 59)
	Mujer	0.2 (1 / 516)	0.1 (1 / 968)	0.2 (1 / 464)	0.9 (1 / 117)	1.2 (1 / 84)
Pulmón y Bronquios	Hombre	0.2 (1 / 578)	0.7 (1 / 140)	2.0 (1 / 49)	6.6 (1 / 15)	7.4 (1 / 13)
	Mujer	0.2 (1 / 541)	0.6 (1 / 173)	1.6 (1 / 64)	4.9 (1 / 20)	6.2 (1 / 16)
Piel y Melanoma	Hombre	0.3 (1 / 294)	0.4 (1 / 240)	0.8 (1 / 129)	2.1 (1 / 47)	3.0 (1 / 34)
	Mujer	0.5 (1 / 207)	0.3 (1 / 323)	0.4 (1 / 246)	0.9 (1 / 112)	1.9 (1 / 53)
Linfoma No Hodgkin	Hombre	0.3 (1 / 366)	0.3 (1 / 347)	0.6 (1 / 173)	1.8 (1 / 55)	2.4 (1 / 42)
	Mujer	0.2 (1 / 543)	0.2 (1 / 483)	0.4 (1 / 233)	1.4 (1 / 72)	1.9 (1 / 52)
Prostata	Hombre	0.3 (1 / 304)	2.3 (1 / 44)	6.3 (1 / 16)	10.9 (1 / 9)	15.0 (1 / 7)
Cervix Uterino	Mujer	0.3 (1 / 358)	0.1 (1 / 840)	0.1 (1 / 842)	0.2 (1 / 565)	0.6 (1 / 154)
Cuerpo del Utero	Mujer	0.3 (1 / 367)	0.6 (1 / 170)	0.9 (1 / 109)	1.3 (1 / 76)	2.7 (1 / 37)

*Para aquellos que no tienen cancer al inicio de cada intervalo etario

+ Todos los sitios excluye el cáncer de piel escasmo-célular y los cáncer in-situ (excepto vejiga).

Modificado de: American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

En las pacientes de edad avanzada con cáncer de mama existen tres posibles escenarios de los que depende la terapéutica a seguir en cada uno, pacientes con esperanza de vida corta y comorbilidad elevada, pacientes con esperanza de vida larga y escasa comorbilidad, y finalmente aquellas con una esperanza de vida razonable y una comorbilidad intermedia; se logra clasificar utilizando la escala de comorbilidad Charlson modificada por el Royal College

of Surgeons para predecir la morbilidad asociada a la cirugía, y calculando la esperanza de vida mediante los métodos de Yourman et al, 2012 (Ilustración 3).

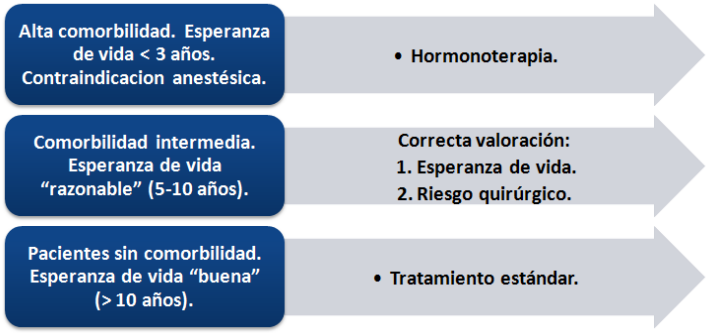


Ilustración 3. Manejo del cáncer de mama en la paciente mayor y anciana.

Las recomendaciones actuales de la European Society Of Mastology (EUSOMA) y La International Society Of Geriatric Oncology (SIOG) es que las pacientes de 70 años o más, deben recibir el mismo tratamiento quirúrgico que las pacientes más jóvenes. Pese a esto, de acuerdo a lo publicado por Cortadellas et al, este grupo de pacientes suele recibir tratamiento quirúrgico subóptimo con más frecuencia (solo tumorectomía, mastectomía simple sin estudio axilar, o la exeresis solo de los ganglios papables, etc), y esto impacta negativamente en la supervivencia específica en este grupo de pacientes.

Se recomienda el estudio axilar de las pacientes mayores si el conocimiento de que exista afectación axilar va a modificar el tratamiento oncológico; es decir, si la esperanza de vida de la pacientes es superior a 5 años y aquellas en que la realización de quimioterapia pueda mejorar la supervivencia a 10 años más del 3%. Una alternativa a la linfadenectomía en pacientes con ganglio centinela positivo es la irradiación axilar. El estudio AMAROS no encuentra diferencias en las tasas de recurrencia regional o la supervivencia global entre las pacientes a las que se realizó linfadenectomía o radioterapia.

En las pacientes mayores se podría omitir la linfadenectomía, ya que la comparación de forma prospectiva y randomizada de realizar linfadenectomía o no a pacientes con axila clínicamente negativa, no encuentra diferencias en la tasa de recurrencia loco-regional ni en la supervivencia global.

En las mujeres mayores el riesgo de recidiva es menor, sobre todo en las que reciben tratamiento sistémico; a pesar de esto, la radioterapia constituye el tratamiento estándar recomendado. Las nuevas técnicas como el hipofraccionamiento o el IPAM (irradiación parcial acelerada de la mama) permiten disminuir el tiempo de tratamiento en pacientes seleccionadas, siendo de gran utilidad en este grupo etario.

En cuanto la hormonoterapia adyuvante, en las mujeres mayores se prefiere como primera opción un inhibidor de la aromatasa (IA), preferentemente letrozol, frente al tamoxifeno, debido a los beneficios adicionales en los resultados de supervivencia cuando se administran en mujeres post-menopausicas. Sin embargo, en aquellas mujeres con riesgo

cardiovascular o riesgo de pérdida de masa ósea, y las que no pueden tolerar un IA debido a su toxicidad, el tamoxifeno sería una alternativa razonable.

En el caso de las pacientes mayores de 65 años con alta expresión de receptores hormonales y HER" negativo, el tratamiento hormonal primario (neoadyuvante) es efectivo y seguro, constituye una opción que incluso puede evitar a cirugía en pacientes seleccionadas en caso de alta comorbilidad. A pesar de que estas pacientes no alcancen una respuesta patológica completa e incluso a pesar de que no puedan ser intervenidas quirúrgicamente, si la enfermedad tiene una lenta evolución clínica y poca agresividad, se puede lograr una larga supervivencia con una buena calidad de vida.

En pacientes de edad avanzada con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales negativos, enfermedad hormono-resistente o rápidamente progresiva puede ser necesario considerar el tratamiento quimioterápico; la monoterapia es en este caso la mejor opción.

La supervivencia global es sustancialmente peor en las mujeres ancianas, probablemente debido a que en ellas existe un mayor porcentaje de enfermedades concomitantes que interfieren en los resultados obtenidos. Así, al analizar la tasa de mortalidad específica para el cáncer de mama en función de la edad y del estadio tumoral observamos que esta es similar en las pacientes jóvenes y en las mayores, con excepción de las cifras obtenidas para las edades extremas (<35 y >80 años) que presentan peor índice de supervivencia (Tai et al, 2005.).

1.5. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC) EN EL CÁNCER DE MAMA

El estado ganglionar axilar junto a la presencia o no de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, y el tamaño tumoral se encuentra entre los principales factores pronósticos en el CM.

Se ha observado que pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares positivos tienen una supervivencia de entre el 55 -70% a los 5 años y desarrollan con más frecuencia metástasis a distancia; además, la iniciación de la quimioterapia en un estadio precoz reduce de manera significativa el riesgo de diseminación de la enfermedad (Glass EC, 1999; O'Hea BJ, 1998).

Datos de La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) afirman que las pacientes con cáncer de mama que han sido sometías a linfadenenctomía axilar pueden desarrollar un linfedema en hasta un 10% de los casos y además, si han recibido tratamiento radioterápico, el riesgo se incrementa hasta el 25%. Sabemos que la Linfadenectomía rutinaria en etapas iniciales de cáncer de mama sin ganglios axilares palpables genera morbilidad hasta en 40% de los casos, incluyendo linfedema agudo y crónico y lesiones nerviosas, con aparición de parestesias y a veces afectación del paquete vasculonervioso del gran dorsal y es probablemente un procedimiento innecesario en alrededor del 60% de las pacientes.

La Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) es una técnica diagnóstica aceptada como el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama y permite

seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional, de acuerdo al consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

1.5.1. Historia de la técnica

El uso de la BSGC se ha extendido desde la descripción de la técnica, evidenciándose posteriormente su utilidad en diferentes tipos de cáncer a través de los resultados comunicados por numerosos grupos. La punción de un ganglio linfático fue pintado en el siglo 14, en una iluminación flamenca de la famosa pandemia de la muerte negra (1346- 1352) (Colección Granger, Nueva York).

En 1948 R.Randall describió un ganglio predictor de la diseminación linfática en el cáncer laríngeo, y lo denominó "ganglio delfiano" en honor al oráculo de Delfos (Krag A, et Al 1998). Sin embargo, en 1960 se formula la hipótesis del ganglio centinela en tumores de parótida, como un ganglio anatómicamente constante; el análisis de este ganglio durante la cirugía este tumor determinaba si el paciente sería sometido o no a una disección radical del cuello (Gould EA, 1960).

Chiappa y col., en 1966, refirieron la existencia de centros linfáticos testiculares primarios, motivando múltiples estudios sobre sitios ganglionares metastáticos mediante exploración quirúrgica e histopatológica (Chaippa Et Al, 1966). Kett en 1970, tras administrar colorante azul areolar identificó la existencia de flujo hasta el ganglio aislado, denominado ganglio de Sorgius, hacia los ganglios y vasos linfáticos del sistema colector situados alrededor de la vena axilar (Kett K, 1970).

Ramón Cabanas Describió la técnica para biopsiar el "ganglio centinela" (GC) mediante sus estudios linfo-radiológicos y en su experiencia quirúrgica del drenaje linfático del cáncer de pene (Cabañas RM, 1977). Afirmaba que este ganglio se encontraba lugar fijo anatómicamente, sin tener en cuenta la variabilidad interindividual.

Morton y cols aplicaron este principio al manejo del melanoma maligno, introduciendo colorantes vitales como el azul de isosulfán inyectando alrededor del melanoma o de su cicatriz, a modo de método para localizar intraoperatoriamente este ganglio buscando un linfático teñido que llevara hasta un ganglio azul: el ganglio centinela (Morton DL, 1992).

A principios de la década del 90 la biopsia del ganglio centinela empezó a aplicarse en el cáncer de mama, utilizando colorantes (Giuliano AE, 1994) y posteriormente trazadores isotópicos coloidales como el ^{99m}Tc sulfuro coloidal incluyendo una sonda gamma -detectora quirúrgica para facilitar la biopsia del ganglio centinela (Krag DN, 1993). De esta manera, Giuliano en 1994 y Veronesi en 1997, plantearon la biopsia selectiva del ganglio centinela para el cáncer de mama como alternativa a linfadenectomía axilar sistemática, ya que era cada vez mayor el número de tumores pequeños sin afectación ganglionar y este método les brindada una oportunidad diagnóstica menos invasiva proporcionando una información fiable de la afectación axilar.

En 1998 Miner utilizó un radiofármaco inyectado guiado por ultrasonido alrededor del tumor obteniendo un valor predictivo positivo de 98%. En el mismo año, el Grupo de Veronesi

en Milán, mostró las ventajas del uso del radiotrazador con la sonda gamma manual para la detección del ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar, identificándolo en el 97,6% de los casos, con un valor predictivo positivo de 97,1% y en el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela. En el cáncer de mama el objetivo fundamental de la aplicación del ganglio centinela ha sido reducir la morbilidad asociada a la práctica habitual de la LDNA (Kuehn T, 2000).

El primer estudio prospectivo aleatorizado, fue realizado por Veronesi et al en 2003, se distribuyeron 516 pacientes con tumores <2 cm de forma aleatoria a GC y linfadenectomía posterior, o a GC y linfadenectomía únicamente en el caso de que el GC fuese positivo para metástasis. Los resultados fueron similares en ambos brazos del estudio, aunque se observó menor dolor y mejor movilidad en el brazo en el grupo de pacientes sometidos únicamente a GC. Tras un seguimiento medio de 46 meses, no se observaron diferencias entre ambos grupos, ni en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad.

Posteriormente, en Europa los estudios AMAROS, que comparó la linfadenectomía con la radioterapia en mujeres con GC positivo, y el estudio británico ALMANAC, que valoró la calidad de vida, el coste-beneficio del procedimiento y la morbilidad frente a la linfadenectomía, axilar; demostraron que la técnica del GC podía sustituir de forma fiable la linfadenectomía axilar.

Se realizaron varios estudios en los En EE.UU. el NSABP-32 y el ACOSOG Z0010, y posteriormente el ACOSOG Z0011, para evaluar si el GC por sí solo es equivalente a la linfadenectomía axilar para el control regional de la enfermedad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. En pacientes con un ganglio centinela negativo, la disección axilar no es necesaria según han demostrado los estudios randomizados de disección axilar versus no disección axilar en pacientes con BGC negativa (Veronesi, 2010). No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia o la recidiva locorregional (Krag, 2010).

En el estudio ACOSOG Z0011, randomizado de linfadenectomia axilar (LA) versus no LA en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que tienen un GC positivo. Con un seguimiento de 63 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la recidiva local ni en la supervivencia global entre ambos grupos. Asimismo, se concluyó que la radioterapia aplicada a pacientes cT1-T2 con 1-2 ganglios centinelas positivos es una alternativa aceptable a la linfadenectomía axilar.

Estudios llevados a cabo, entre otros, en el IEO de Milán (Italia), en el Centro Médico Cedars-Sinai de Los Ángeles (Estados Unidos) y la Universidad de Navarra, que han comparado la BGC con otra técnica diagnóstica, la tomografía por emisión de positrones con fluordeoxiglucosa (PET-FDG), han concluido que la PET-FDG muestra una baja sensibilidad en la detección de la enfermedad ganglionar axilar microscópica en el carcinoma de mama, confirmando la necesidad de realización de la BGC ante una prueba PET negativa de la axila.

Recientemente, se ha querido aprovechar las excelentes propiedades de los radiotrazadores para la linfogammagrafía preoperatoria, al tiempo que se complementan con la detección óptica del mismo GC, fue desarrollado el trazador híbrido, ICG-99mTc-nanocoloide, combinando la radiactividad y la fluorescencia en un trazador. Aunque está siendo probado

inicialmente con preferencia en melanoma, cavidad oral y en tumores de cabeza y cuello, ha demostrado su utilidad en cáncer de mama. Son necesarios estudios multicéntricos para llegar a incluirlo en las guías de práctica clínica.

En ensayos realizados recientemente (ACOSOG Z1017, SENTINA) parece demostrada la evidencia de que la biopsia del ganglio centinela debe realizarse antes que someter a la paciente a neoadyuvancia, dado la mayor tasa de falsos negativos en el ganglio centinela por ausencia de migración del trazador tras el tratamiento neoadyuvante.

El procedimiento de la BSGC se ha convertido, sin lugar a dudas, en el "nuevo estándar" para la estadificación linfática regional del cáncer de mama. Varias sociedades científicas han publicado y actualizado constantemente sus guías y documentos de consenso sobre la utilización del GC en cáncer de mama (SESPM 2013, EANM 2013, ASCO 2014, NCCN 2015), con diversos puntos comunes y ampliando cada vez más las posibles indicaciones de la BSGC.

1.5.2. Concepto del ganglio centinela

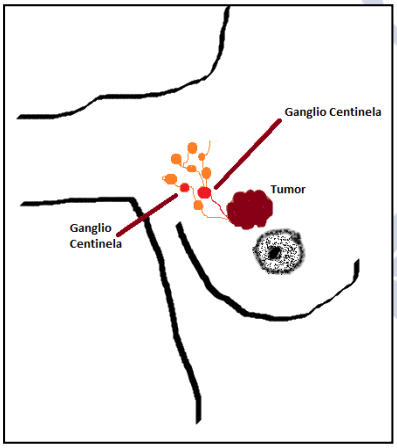


Ilustración 4. Esquema del ganglio centinela en el cáncer de mama.

Esta idea de ganglio centinela se fundamenta en la idea de Halsted de la diseminación secuencial de las células tumorales a través de los vasos linfáticos, en la que concibe que un tumor maligno primario drene inicialmente, de forma ordenada y predecible, hacia un ganglio linfático determinado, designado ganglio centinela, situado en el conjunto ganglionar de una región concreta (Rosen, 1983). En los estadios iniciales de la enfermedad la incidencia de las llamadas "skip metastases" (metástasis saltadoras) es solo del 1,6%; segundo, la existencia de células tumorales que funcionan como filtro en un primer relevo ganglionar (figura 8). Cuando ocurre la diseminación metastásica, las células tumorales alcanzarán primeramente este ganglio linfático y en un estadio posterior los otros ganglios secundarios.

Este método identifica el GC, pero no puede determinar si se encuentra metastatizado o no. Dado el caso de una diseminación linfática del tumor primario, el ganglio centinela sería el primero de la estación ganglionar de drenaje en presentar las células metastásicas. De este modo se puede predecir el estado histológico del resto de ganglios linfáticos regionales.

El GC pasa a ser el mejor tejido de referencia para tomar una biopsia de forma selectiva y analizarlo histopatológicamente mediante técnicas apropiadas. En el momento actual, la técnica guía al cirujano hacia el GC. A tener en cuenta los siguientes conceptos:

GC gammagráfico → Es considerado ganglio centinela el ganglio o los ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectados en las imágenes de la linfogammagrafía (ilustración 5), especialmente si están conectados a un canal linfático.

Un ganglio secundario es aquél o aquéllos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, con menor actividad, claramente diferenciada.

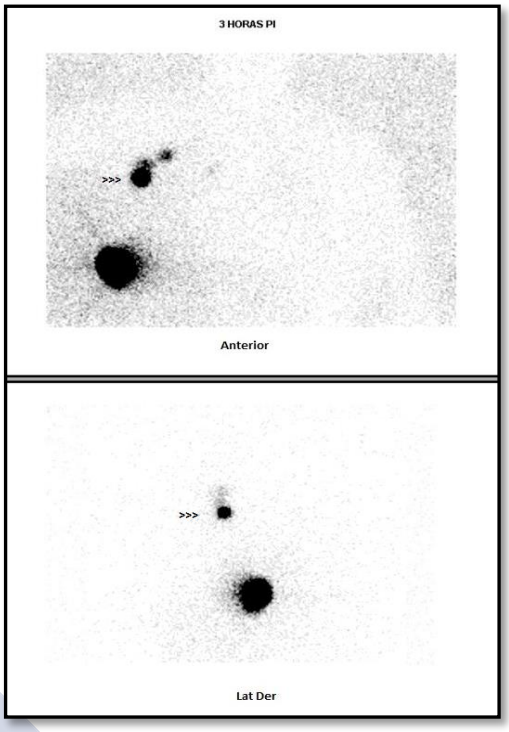


Ilustración 5. Linfogammagrafía del GC de mama.

GC quirúrgico → Se considera GC aquél o aquéllos que presentan una actividad representativa y que están ubicados en el área preseleccionada gammagráficamente. En cuanto al uso de colorantes vitales, se define como GC todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado (ilustración 6).



Ilustración 6. GC quirúrgico "in vivo". CHUS.

En el acto quirúrgico un ganglio secundario es aquél o aquéllos identificado/s o no previamente en la linfogammagrafía, que tenga/n una actividad significativamente menor en la misma área de drenaje del GC.

La localización y biopsia selectiva del ganglio centinela permite prescindir de la linfadenectomía axilar convencional en el caso de que aquél sea negativo. Cuando el ganglio centinela está libre de tumor, se acepta que los demás ganglios linfáticos tampoco contendrán metástasis, al considerarse como mínimas las posibilidades de metástasis "en salto". Cuando el ganglio centinela presenta células tumorales hay un riesgo elevado de que los ganglios linfáticos secundarios también las contengan y la disección linfática regional está indicada.

1.5.3. Técnicas de detección del ganglio centinela

Se han utilizado distintos métodos para la localización intraoperatoria del ganglio centinela. La técnica imprescindible incluye el uso de trazador isotópico como marcador del ganglio. Como radiotrazador habitualmente se utiliza una sustancia coloidal marcada con 99mTc. Este trazador no es selectivo para la metástasis, pero el mecanismo de captación está en relación con el proceso de fagocitosis del trazador por parte de los macrófagos ganglionares.

Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante. Es aceptable utilizar la técnica mixta (radiotrazador más colorante), sobre todo en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatoria.

1.5.3.1. Colorantes vitales

Los marcadores linfáticos fidedignos deberían ser apolares, poco hidrosolubles, como el azul de isosulfán y Azul Vital (Patent-Blue-V®), que son los más empleados. En general la tasa de detección (o eficacia técnica) en la biopsia del ganglio centinela que se consigue con el uso exclusivo de colorantes vitales no alcanza niveles óptimos, situándose alrededor del 85%; sin embargo, esta cifra puede mejorar con un mayor aprendizaje de la técnica, tal y como describe Giuliano en sus trabajos (Giuliano AE, 1994).

El volumen de colorante a inyectar en tumores mamarios oscila entre 3 y 5 ml, se ha descrito que el tiempo que debe transcurrir desde la inyección del mismo hasta la realización de la incisión es variable de acuerdo a la localización del tumor, aunque estos valores se modificarían si se añade masaje cutáneo local tras la inyección (Bostick PJ, Et Al, 2000).

Las reacciones adversas del azul de isosulfán y el azul patente, en general son de tipo alérgico (urticaria, eritema perioral, desaturación de oxígeno y anafilaxia), y pueden aparecer en un 1% de los casos. Las reacciones de hipersensibilidad se dan porque el 50% de la dosis absorbida por vía linfática se une a las proteínas del suero (Keller B, et al, 2007). Pueden ser prevenidas con la administración de antihistamínicos y corticoides.

Por otro lado, el uso de colorantes vitales presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, dado que debe identificarse la vía linfática aferente y llegar al ganglio centinela a través de una disección amplia de tejidos, en ocasiones implica una cirugía agresiva que excede la que persigue en sí el concepto del ganglio centinela. En ocasiones durante la cirugía se requiere la inyección repetida de colorante, al menos cada 20 minutos, ya que el colorante no siempre queda bien fijado al ganglio. Giuliano afirma que el uso de una técnica combinada de colorantes y radiotrazadores es un progreso relevante en la biopsia del ganglio centinela (Giuliano AE, 1999).

Similar a los colorantes azules, el uso de colorantes fluorescentes individuales tales como verde de indocianina (ICG) ha demostrado que mejora ligeramente la sensibilidad de detección y, en vista de la profundidad; Sin embargo, presenta de las mismas limitaciones intrínsecas, la visualización de los GC es difícil en pacientes con sobrepeso, y en casos en los

que el tejido adiposo rodea completamente los ganglios centinela, atenuando de esta manera la señal.

Actualmente, la combinación de la linfogammagrafía con el colorante y la sonda detectora proporciona la exactitud más elevada en la identificación del GC y, por este motivo, se recomienda su empleo en el periodo de aprendizaje y cuando haya dificultades para la visualización en la linfogammagrafía. Se aconseja el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno, en una dosis de 2 mL, siendo inyectado de 10 a 15 min antes de comenzar la intervención quirúrgica (habitualmente después de la inducción anestésica del paciente). Debe darse un masaje durante 3-5 minutos para potenciar su migración. La vía de inyección suele ser en el mismo sitio en que se ha inyectado el radiotrazador, aunque se han descrito combinaciones entre ambas (periareolar-peritumoral, intraumoral-periareolar, etc.).

De acuerdo con las guías de la SESPM, en caso de usar colorantes, es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas.

1.5.3.2. Radiofármacos

Para que tenga éxito la detección del GC, la previsibilidad del tiempo de tránsito radiofármaco dentro de los vasos linfáticos hasta el ganglio centinela es fundamental. También es esencial que el radiofármaco no pase por alto los ganglios linfáticos primarios saltando a los secundarios. Tradicionalmente las principales características consideradas para un agente ideal se relacionan con la estructura molecular, tamaño de partícula y superficie. Por otra parte, el diseño tiene que tomar en cuenta la anatomía del endotelio linfático y su interacción con tales agentes.

En los primeros estudios, los radiocoloides con partículas de tamaño relativamente pequeño se consideraron los marcadores más adecuados, debido a su capacidad de penetrar en el capilar linfático rápidamente y difundir ampliamente en toda la cadena linfática. En ese momento el propósito de la linfogammagrafía era visualizar la mayoría de los ganglios linfáticos, a fin de caracterizar los patrones de distribución de la linfa. Por el contrario, actualmente el objetivo de la detección del ganglio centinela es conceptualmente diferente, enfocándose preferentemente en la detección del escalón linfático primario.

La utilidad de los coloides en la linfogammagrafía se conoce desde hace años. En 1993, Krag y cols fueron los pioneros en la utilización de trazadores isotópicos para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama (Krag DN, 1993). Introdujeron el uso de estas pequeñas sustancias constituidas por partículas neutras y biológicamente inertes, marcadas con ^{99m}Tc, las cuales, tras ser inyectadas en el espacio intersticial son absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos, donde son atrapadas por los macrófagos por un proceso de fagocitosis que ocurre en el seno marginal (Gulec SA, 1997).

Las partículas del radiotrazador migran del espacio intersticial al interior de los vasos linfáticos y allí se mueven gracias a las contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura lisa de estos vasos. Una vez transportadas a los ganglios linfáticos son retenidas mediante atrapamiento o fagocitosis por los macrófagos. Los factores que influyen en la migración del

trazador son: la actividad muscular y respiratoria, que aumenta la presión linfática y, por lo tanto el flujo, linfático, así como la anestesia, que en función del anestésico empleado, puede disminuir el flojo linfático, el tamaño de la partícula y el número de partículas inyectadas.

1.5.3.2.1. Comportamiento biológico de los coloides

El comportamiento biológico de los coloides radiactivos y su disponibilidad para ser fagocitados, está determinado por factores físico-químicos (dependientes del propio coloide, como son: las características de superficie, el número y el tamaño de las partículas), factores biológicos (dependientes del organismo al que son administrados: opsoninas, cambios in vivo de las partículas, activación de macrófagos) y factores técnicos (metodología empleada: lugar y vía de inyección, tiempo transcurrido desde la inyección del coloide y volumen inyectado). Se revisan a continuación algunos de estos factores:

Propiedades físico-químicas

- Tamaño de partícula.

Influye en el comportamiento de los coloides inyectados por vía intersticial. Después de la inyección intersticial los coloides radiactivos son aclarados por el drenaje linfático con una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula. Así pues, en primer lugar las partículas de menor tamaño, con diámetros del orden de algunos nanómetros, son aclaradas del sitio de inyección con mayor velocidad, atraviesan los capilares sanguíneos y acceden a la circulación sistémica; a continuación drenan las de diámetro intermedio, del orden de decenas de nanómetros, que atravesarán los capilares linfáticos y quedarán atrapadas en el ganglio, mientras que las partículas mayores, las del orden de centenas de nanómetros, pueden incluso permanecer largo tiempo retenidas en el lugar de inyección, con un aclaramiento mucho más lento hacia los canales linfáticos (Paganelli G, 1998). Con partículas mayores de 100 nm aumentaría la posibilidad de subestimar el número de ganglios centinelas. Con partículas más pequeñas, se tiende a visualizar más ganglios linfáticos secundarios, por lo que es necesario efectuar imagen secuencial para su diferenciación.

- Número de partículas inyectadas.

Influye tanto en la tasa de absorción desde el sitio de inyección como en la fagocitosis por los macrófagos de los ganglios, atribuyéndose este hecho a una mayor ocupación de los receptores macrofágicos disponibles o también a un descenso de las opsoninas séricas (Vázquez López A, 1999).

Factores biológicos

- Activación de los macrófagos.

Está ligada a numerosos estímulos (inmunoglobulinas, factores del complemento, endotoxinas, partículas coloidales). En ciertos estados, como la infección o la invasión tumoral temprana, el aclaramiento se ha visto incrementado, debido posiblemente a una activación de macrófagos, lo cual se traduce en un aumento en la captación del radiotrazador. Sin embargo, cuando existe una depresión de la actividad fagocítica, como ocurre en la invasión tumoral tardía, o posteriormente a la radioterapia, se reduce la captación (Vázquez López A, 1999).

- Opsoninas.

Son promotoras de la actividad fagocitaria, de modo que un descenso de las mismas se acompaña de una depresión de la función retículoendotelial.

Factores técnicos

- Lugar y vía de inyección.

El lugar de inyección es de los factores más importantes a la hora de obtener un resultado óptimo. Un lugar anatómico apropiado permitirá visualizar de forma reproducible los ganglios linfáticos de la región a estudio. Además, el aclaramiento de la actividad en la zona de inyección y su distribución con el tiempo, varían según la región anatómica (Bronskill MJ, 1983). Referente a la vía de inyección, el tejido linfático es más abundante en las capas superficiales de la piel, por lo que la distribución es mejor en la vía intradérmica. Por lo tanto, el flujo linfático y, en consecuencia, la distribución del coloide es relativamente lento en el parénquima mamario si se compara con la rapidez en el tejido intradérmico.

1.5.3.2.2. Radiofármacos Utilizados

Hay diversos grupos de radiotrazadores linfáticos utilizados en la localización del ganglio centinela, cuyas diferencias de comportamiento biológico en humanos radican principalmente en el tamaño de la partícula (Valdés Olmos RA, 1999 a; Wilhelm AJ,1999):

Pequeños nanocoloides, con diámetros entre 2 y 30 nm, entre los cuales se engloban compuestos tecneciados de seroalbúmina humana (HSA), dextrano o trisulfuro de antimonio. Estos presentan una gran posibilidad de difusión, lo que permite la rápida visualización de los canales linfáticos, así como la aparición de múltiples ganglios de drenaje además del primario.

Coloides de tamaño intermedio, entre 5 y 100 nm, son los más utilizados. Incluye la albúmina nanocoloidal, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y el sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina. Muestran una buena delimitación de los ganglios de drenaje. La mayoría de los autores europeos han utilizado Nanocoll®. Se trata de seroalbúmina humana en la que el 95% de las partículas tienen un tamaño < 80 nm (Veronesi U, 1997). Coloides de tamaño de partícula superior a los 100 nm, entre las que se contempla el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado y la albúmina microcoloidal de tecnecio. Este grupo de partículas mayores permiten observar menor número de ganglios primarios y secundarios, por lo que facilitan la selección del verdadero ganglio centinela, aunque con el inconveniente de que queda retenido en el punto de inyección.

El radionúclido utilizado para el marcaje de los coloides es el ^{99m}Tc, isótopo frecuentemente empleado en Medicina Nuclear por sus características idóneas, como la de ser un emisor gamma puro, con un período de semidesintegración corto, de 6h, lo que conlleva ventajas prácticas como la escasa exposición a la radiación del paciente y el personal sanitario. En Europa se utiliza generalmente el nanocoloide de albúmina humana marcado con ^{99m}Tc, que tiene una partícula llegando a los 80 nm de tamaño.

$$^{99m}\text{Tc (radiactivo)} + \text{coloide (no radiactivo)} \rightarrow {}^{99m}\text{Tc-coloide (radiactivo)}$$

Algún tiempo después de su administración, el trazador se localiza y permanece en el ganglio centinela, lo que permitirá posteriormente su detección hasta incluso 24 horas después, ya que la farmacocinética y la actividad administrada así lo posibilitan. Las reacciones de hipersensibilidad a los radiofármacos son muy raras, pero de acuerdo a las guías de uso de radiofármacos de la SNM han sido reportadas.

La elección del radiotrazador dependerá de la disponibilidad regional de los mismos. El sulfuro de renio coloidal es el más usado en USA, el nanocoloide en Europa y el sulfuro de antimonio en Canadá y Australia de acuerdo a la SNM y la EANM.

Tabla V. Radiofármacos más frecuentemente usados para detección del ganglio centinela.

Producto	Tamaño (nm)	Fabricante
Albúmina humana coloidal, 0,5 mg	< 80	Amersham-GE
Nanocoll®	(95%)	
Albúmina humana coloidal, 2,5 mg	200-1000	Amersham-GE
Albures®	(90%)	
Súlfuro de renio coloidal, 0,48 mg	3-15	Schering-CIS
Nanocis®		
Albúmina humana coloidal, 1 mg	~10	DuPont
Microlite®		
Súlfuro coloidal	40-1000	CIS-US
Súlfuro de antimonio coloidal	5-15	-

Una alternativa a radiocoloides es el radiofármaco 99m Tc - tilmanocept (Lymphoseek®), que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2013. Tilmanocept es manosil dietilentriamina – pentaacetato dextrano (DTPA). Su tamaño molecular es de aproximadamente 7 nm. Su mecanismo de absorción en los ganglios linfáticos no depende del tamaño de partícula, ya que es un agente marcador de macromolécula; se dirige a los receptores de manosa - dextrano en la superficie de los macrófagos, incluyendo células dendríticas en los ganglios linfáticos. Las células dendríticas presentan de manera eficiente la captación mediada por el receptor de manosa de Lymphoseek a los linfocitos de células T en los ganglios linfáticos.

Ventajas que aportan los radiotrazadores respecto a los colorantes vitales:

- Posibilidad de adquisición de linfogammagrafía como imagen del mapa linfático del tumor.
- Visualización de las estaciones de drenaje, número aproximado y localización del ganglio centinela en esa estación. Permitiendo la exploración de otras cadenas de drenaje como la cadena mamaria interna o la supraclavicular, especialmente en casos de drenaje múltiple.
- Permite realizar una incisión más pequeña exclusivamente para acceder al ganglio centinela previsualizado.
- La señal acústica de la sonda detectora ofrece una guía auditiva que repercute en una mayor rapidez en la localización.
- Posibilidad de inyección el día anterior o unas horas antes respecto al acto quirúrgico.

1.5.3.2.3. Administración del radiofármaco

La técnica imprescindible incluye actualmente el uso de radiotrazador. Los trazadores isotópicos recomendables son el nanocoloide de albúmina, el coloide de estaño y el sulfuro de renio.

Las partículas coloidales radiomarcados se suspenden; por lo tanto, pueden sedimentarse por gravedad si se deja en una jeringa inmóvil durante unos pocos minutos. La EANM sugiere que la jeringa con coloide debe girarse suavemente inmediatamente antes de la administración del coloide para asegurar una buena mezcla de las partículas radiomarcados, pero no debe ser agitada agresivamente.

En cuanto a la dosis a administrar, volumen total de inyección y la vía de administración, son parámetros, están bastante relacionados, siendo probablemente el sitio de inyección el que condiciona la elección de los otros.

1.5.3.2.4. Dosis

Si bien en Europa el procedimiento del GC se efectúa, generalmente, en dos días, existen grupos que lo llevan a cabo en un día, utilizando dosis reducidas del radiotrazador. Se ha usado desde dosis tan pequeñas (Veronesi U, 2001) como 0.2 mCi (7 MBq) hasta dosis de 10 mCi (370 MBq) (Van Der Ent FW, 1999), dependiendo del lugar de inyección. Se utiliza dosis más altas cuando se administra por vía intratumoral. Esto es debido a que la fracción de radiocoloide que se incorporará por el drenaje linfático del tumor será menor. Cuando se utilizan técnicas de inyección profunda, dosis de 120 MBq intratumoral o en la cercanía del tumor llevan a tasas de visualización del 98%. Cuando se utilizan técnicas superficiales, se pueden utilizar dosis menores (las recomendadas en las guías de la EANM son 5-20 MBq en 0,2 ml).

1.5.3.2.5. Volumen de inyección

También hay diversidad de opiniones. Un volumen de 0.4 ml es suficiente según algunos autores (Paganelli G, 1998). Se postula que volúmenes elevados (3-4 ml) pueden causar altas presiones en el lugar de inyección (intersticio) que colapsen los canalículos linfáticos. Este fenómeno ocasionaría un enlentecimiento del drenaje (De Cicco C, 1998). No obstante, en la práctica se ha visto que al aumentar el volumen de inyección, aumenta el porcentaje de ganglios detectados, presentando además, los mismos mayor actividad, lo que facilita su detección intraoperatoria (Krag DN, 1998).

En otros trabajos (Krag DN, 2001) la mayor tasa de localización se produjo, incluso, utilizando un mayor volumen de radiotrazador (4-8 ml). Por otro lado, hay que considerar que un volumen demasiado elevado de trazador puede producir un enmascaramiento de los ganglios más próximos al ápex mamario en tumores de cuadrantes externos de la mama. La detección intraoperatoria de estos ganglios es también difícil debido a la radiación dispersa detectada en relación con la proximidad al punto de inyección. Lo habitual es realizar la técnica con volúmenes que varían entre 0,2-5 ml.

Esta variabilidad se ha basado en la diferencia entre aquellos grupos de trabajo que ”no quieren alterar la fisiología“ del drenaje linfático (volúmenes reducidos de trazador) y aquellos grupos que sí ”quieren alterar dicha fisiología“, aumentando la presión intersticial y, por ende, el paso de partículas al torrente linfático.

1.5.3.2.6. Lugar de inyección

Existen varias formas (Ilustración 7): se distinguen inyecciones de tipo superficial, relacionadas con la piel, e inyecciones de tipo profundo, relacionadas con el tumor, ya sean peritumorales o intratumorales. Generalmente se recomienda la intersticial peritumoral cuando el tumor es palpable.

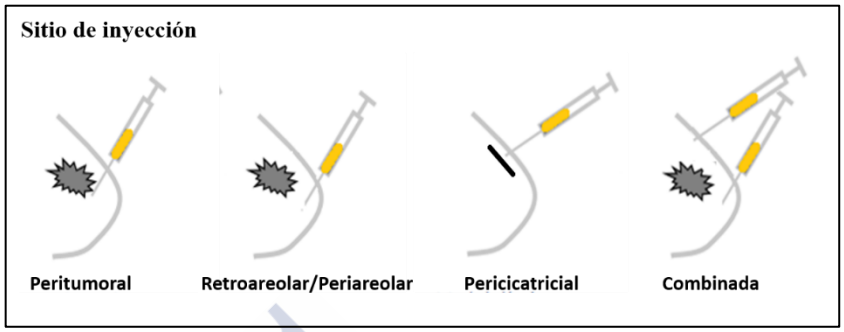


Ilustración 7. Representación gráfica de los sitios de inyección del radiofármaco para la BSGC en el cáncer de mama.

Profundo

La mayoría de los autores realizan la linfogammagrafía mediante la inyección del trazador repartido en 2-4 puntos en el tejido mamario peritumoral (Glass EC,1999;Van De Rent FW, 1999) . Independientemente del cuadrante en el que se localice el tumor, la administración peritumoral del radiocoloide produce una alta tasa de visualización de la cadena mamaria interna, hasta en un 30% (Alazraki NP, 2000).

Las punciones profundas permiten la visualización de ganglios no axilares en el 20-40% de los casos, reflejando vías separadas para el drenaje profundo y el drenaje superficial de la mama.

La inyección intratumoral es para algunos autores la mejor técnica para visualizar el drenaje linfático del tumor (Valdés-Olmos RA, 2000). Utilizan generalmente grandes volúmenes (al menos 4 ml) y altas dosis (hasta 10 mCi) de radiocoloide. El fin de utilizar volúmenes elevados es aumentar la presión intratumoral y forzar el flujo linfático desde el tumor, aumentando así la probabilidad de visualizar las vías linfáticas y ganglio(s). La fracción de radiocoloide inyectado intratumoralmente que abandona el tumor a través del sistema linfático alterado es mínima debido a la virtual ausencia de sistema linfático dentro del tumor, lo que exige la utilización de altas dosis.

La técnica intratumoral, alcanza un 100% de reproducibilidad en lo que se refiere al patrón de drenaje y al número de ganglios centinelas, encontrándose sólo cierta variabilidad en el grado de captación ganglionar.

Superficial

Las técnicas cutáneo-aerolares se acompañan de un porcentaje bajísimo de visualización de los ganglios linfáticos no axilares, reflejando el sistema de drenaje superficial de la mama.

Otra vía es la administración intradérmica/subdérmica del trazador en la piel sobre el tumor (Casalegno PS, 2000; Cody HS 3rd, 1999; Rink T, 2001). La posibilidad de visualizar un vaso linfático y un ganglio aumenta con esta técnica de inyección, debido a que el drenaje linfático desde la piel es más rico y más rápido que el drenaje desde el resto del parénquima mamario.

El ganglio centinela (s) con esta técnica puede visualizarse tan rápido como en 20 -30 minutos, lo cual facilita y agiliza el estudio. Se administra una única dosis variable entre 0.3 - 0.6 mCi (11-22 MBq) en 0.15-0.3 ml en la piel que se encuentra encima del tumor. Como ventajas destacan su facilidad de realización, el bajo volumen inyectado en una dosis única, la rápida visualización de las vías de drenaje linfático y la baja dosis administrada. Como inconveniente, la inyección subdérmica, por sí sola, subestima la visualización de ganglios linfáticos fuera de la axila, con una incidencia baja (< 2%) de visualización de la cadena mamaria interna.

Con la inyección del trazador en la región periareolar (Kern KA, 2000) se consigue también la localización del (los) ganglio (s) centinela (s). Sin embargo, esta vía de administración puede mostrar sitios de drenaje de la mama "per se" más que un drenaje específico del tumor.

Algunos estudios comparan las dos vías de administración más admitidas actualmente, la peritumoral y la intra / subdérmica. Ambas presentan resultados similares en cuanto a sensibilidad para detectar el ganglio centinela (Borgstein PJ, 1997; Borgstein PJ, 2000; De Cicco C, 1998), pero la peritumoral ofrece mayor porcentaje de detección de los ganglios de la cadena mamaria interna (Alazraki NP, 2000; Valdés-Olmos RA, 2000).

La vía subareolar/periareolar, se basa en el drenaje linfático centrífugo a partir del plexo periareolar de Sappey. Esta vía de inyección presenta numerosas ventajas para el médico nuclear (facilidad, no requiere colaboración del radiólogo, es aplicable en tumores no palpables, evita el fenómeno "shine-through" en las lesiones del cuadrante superior externo y muestra un drenaje rápido hacia la axila).

La elección del tipo de inyección debe reflejar los objetivos de estadificación requeridos por los grupos oncológicos de los diversos hospitales. En aras de una estadificación precisa, y teniendo en cuenta la nueva clasificación TNM, deberían realizarse las inyecciones peritumoral o intratumoral (profundas), ya que son las que garantizan un porcentaje importante de visualización de ganglios centinela en localizaciones extraaxilares. Por otra parte, los grupos que propugnan la utilización de vías superficiales abogan por su facilidad y por el escaso impacto clínico que representa el porcentaje de GC metastásicos extraaxilares.

En el caso de SNOLL, es imprescindible la inyección intra/peritumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia). Finalmente, para lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia con métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones cercanas anatómicamente a la región axilar, se recomienda la inyección periareolar, pericavitaria o intradérmica del trazador.

Actualmente, el consenso de la SESPM, afirma que el sitio de inyección es preferiblemente intra/peritumoral, aunque la inyección periareolar y/o subdérmica también puede ser una opción de inicio. Para lesiones no palpables, es recomendable la inyección intraperitumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia).

La guía de procedimiento de BSGC de la EANM sugiere el método de inyección superficial del trazador, aunque sostiene que la inyección combinada (profunda y superficial) es la que asegura una menor tasa de falsos negativos en cuanto a la visualización del GC.

1.5.4. Detección gammagráfica del ganglio centinela

El proceso de localización del GC se inicia con la realización de una linfogammagrafía prequirúrgica, que actualmente se considera imprescindible. El objetivo de la toma de imágenes durante la linfogammagrafía prequirúrgica es identificar, de la forma más exacta posible, todos los GC, y proporcionar un mapa previo del drenaje linfático de cada paciente, siendo el único medio para identificar las vías de drenaje extra-axilar. La linfogammagrafía orienta al médico nuclear y al cirujano hacia la localización precisa del ganglio centinela (Vidal-Sicart S, 2012).

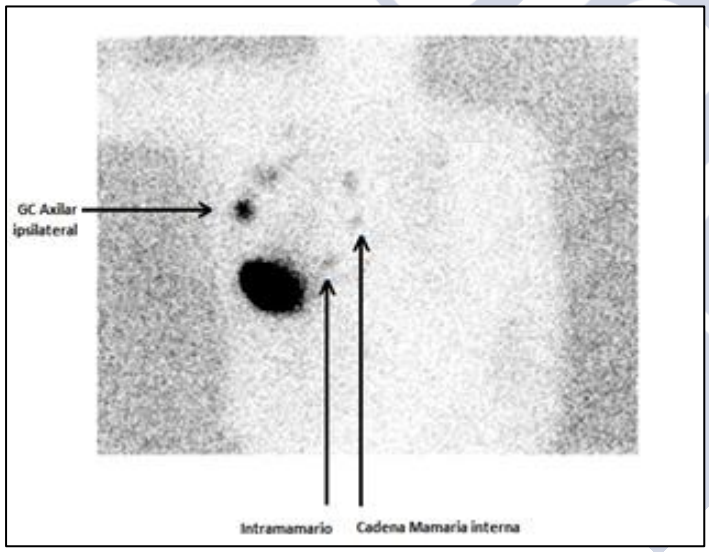


Ilustración 8. Drenajes linfáticos de cáncer de mama: Axilar ipsilateral, intramamario, cadena mamaria interna.

Referente a los procedimientos de detección del ganglio centinela, debe orientarse a la identificación del primer ganglio linfático en recibir el drenaje desde el sitio de la inyección en o alrededor del tumor primario. Cualquiera que sea la vía de administración, la importancia de la linfogammagrafía mamaria no sólo radica en la diferenciación entre el ganglio centinela y los ganglios linfáticos secundarios, sino que es fundamental para visualizar drenaje linfático extra-axilar como se evidencia en la ilustración 8.

Fuera del drenaje axilar y mamario interno se ha observado drenaje hacia los ganglios intramamarios en algo más del 7% de los casos, interpectoral en el 2% y periclavicular en un 1,5%. Estos ganglios sólo pueden ser detectados por medio de la imagen, y muchas veces, como en el caso de los ganglios intramamarios, por medio de imágenes laterales con mama colgante.

Ventajas de la linfogammagrafía prequirúrgica (Vidal- Sicart S, 2012):

- Define las regiones de drenaje. Identifica los drenajes extraaxilares, modificando el procedimiento quirúrgico (cirugía mamaria interna), permite la correcta estadificación

y tratamiento adyuvante posterior (radioterapia), estima el número de ganglios, distingue GC de ganglios secundarios y localiza un mayor número de GC (proyecciones oblicuas, d. prono, bipedestación).

- Alerta en casos de no visualización del GC: se puede intentar adquirir imágenes tardías, reinyectar el radiotrazador y en caso de persistir la ausencia de GC gammagráfico permite la planificación de la intervención con vistas a probable linfadenectomía.
- Permite marcar sobre la piel de la proyección del GC: dirige la incisión quirúrgica en la axila, acortando el tiempo quirúrgico, permite una incisión mínima, mejor estética, menor morbilidad. Útil para cirujanos en formación.
- Evita errores en la identificación del GC debidos a fenómeno " shine-through" (GC oculto por la proximidad de la actividad inyectada en tumor, habitual en axila con tumor en CSE y menos frecuente en cadena mamaria interna con tumor en cuadrantes internos). Así como los debidos a contaminación de la superficie cutánea.

La localización gammagráfica se relaciona directamente con la identificación intraoperatoria del GC, incrementando la eficacia técnica del procedimiento. Por el contrario, la ausencia de migración del radiotrazador en la gammagrafía prequirúrgica frecuentemente predice la ausencia de localización quirúrgica del GC (que desciende hasta el 50%), lo que obliga a la realización de una linfadenectomía.

La adquisición de las imágenes se realiza en una gammacámara con un amplio campo de visión (FOV), colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR). Si existe una importante dispersión (scatter) en la zona de inyección, puede ajustarse la ventana del fotopico del 99m Tc a valores más restrictivos (p. ej., 140 keV y 5-10%), lo que evitará en gran medida ese artefacto. Se recomienda que el tamaño de píxel sea aproximadamente 2 mm y el tamaño de la matriz sea 256 × 256 con zoom 1 o, raramente, 128 × 128 con zoom 2. Si en un sistema un tamaño de píxel de 2 mm no es factible, se debe utilizar el tamaño más pequeño de píxeles disponible.

Es aconsejable adquirir las imágenes con la paciente en posición supina y con el brazo ipsilateral extendido a 90º, en la misma posición que tendrá durante el acto quirúrgico, en proyección anterior y lateral, añadiendo en situaciones dudosas la proyección oblicua a 45º con la mama retirada de la zona axilar a efectos de facilitar la identificación del ganglio centinela. En los casos de imagen equívoca, se puede añadir la proyección oblicua, o colocar a la paciente en decúbito prono (mama colgante) o en bipedestación. Cada adquisición de imágenes tiene una duración de 3 a 5 minutos.

La obtención de imágenes de transmisión simultánea, utilizando a modo de fantoma una fuente plana de 57Co, proporciona referencias anatómicas útiles para la interpretación del estudio gammagráfico y aumenta el contraste GC-fondo. También puede utilizarse como puntero un lápiz de 57Co o 99mTc.

Las imágenes tardías aseguran la correcta identificación del GC y su marcación externa en la piel. Con la utilización de partículas de pequeño-mediano tamaño, las imágenes a las 2-4 horas de la inyección deberían ser suficientes para visualizar los GC en el 99% de los casos. Si se utilizan radiotrazadores de tamaño de partícula "grande" (>100 nm) en inyección profunda, el lapso de tiempo puede prolongarse, y hasta en un 10% de los casos en los que se emplean, no se visualiza el GC en la gammagrafía. En estos casos es

posible realizan controles gammagráficos posteriores, y otros recomiendan la reinyección de la paciente con un radiotrazador de partícula más pequeña, e incluso por vía superficial.

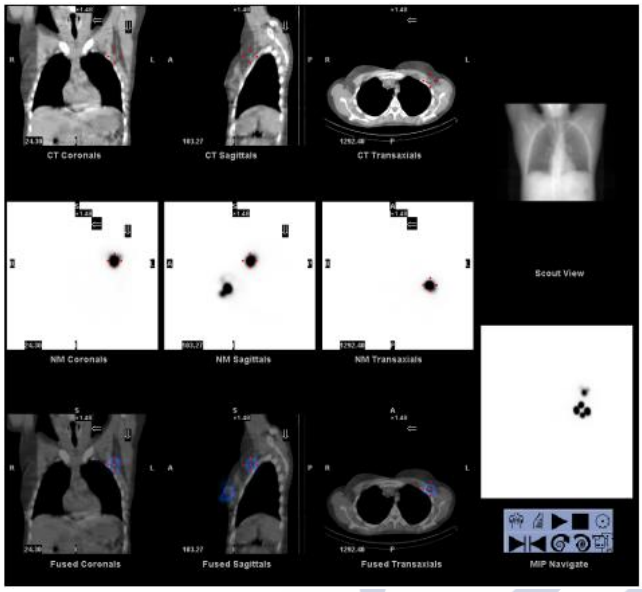


Ilustración 9. SPECT-CT de ganglio centinela de mama, imagen triangulada.

La realización adicional de SPECT-TC (ilustración 9) puede mejorar la información anatómica y es de gran utilidad para localizar los ganglios centinelas extraaxilares con mayor precisión y facilita su resección, que especialmente en la diferenciación de las localizaciones interpectorales o las subcostales de las intercostales. Otra indicación es la detección de ganglios centinelas axilares en casos en que el tumor primario se encuentre muy cerca de la axila.

Los parámetros de adquisición de la SPECT pueden variar; como ejemplo, podemos realizarla utilizando una matriz 128×128 (pixels de 4-5mm), 120-128 proyecciones en 360º con 20-25s por imagen (que puede disminuirse hasta 15 s). La adquisición de la TC acostumbra a estar predefinida en cada dispositivo, puede ser de baja dosis (140kVp, 2.5 mA) o convencional (140 kVp, 30-150 mA).

1.5.5. Marcaje cutáneo

La localización cutánea del GC se marca con un rotulador de tinta indeleble; se requieren las referencias en dos proyecciones gammagráficas, como mínimo. Se debe marcar el ganglio más activo y describir el resto de los ganglios en las imágenes de la gammagrafía. Es importante marcar al paciente en la misma posición en la que se operará. En el caso de GC en la cadena mamaria interna, es imprescindible marcarlo sobre la piel en decúbito supino.

1.5.6. Interpretación de las imágenes

Según las guías de la EANM, el primer ganglio "caliente", que aparece en la linfogammagrafía debe considerarse como GC. Un ganglio que aparece en una región linfática separada únicamente en las imágenes tardías es también un GC (Ilustración 10). Cuando se evidencia drenaje hacia más de una región anatómica, cada una de estas regiones tiene por lo menos un GC.

Ausencia de visualización del GC: Este hecho es especialmente evidente en vías de inyección profundas (hasta un 10% de ausencia de visualización), pacientes ancianos, mamas voluminosas o infiltración grasa de los ganglios. Si no se observa migración del trazador desde el lugar de inyección hacia la región linfática, un ligero masaje sobre la zona de punción durante cinco minutos puede ser útil. Si no se observa claramente un GC activo,

debe considerarse el realizar imágenes más tardías o incluso, según el caso, una nueva reinyección del trazador.

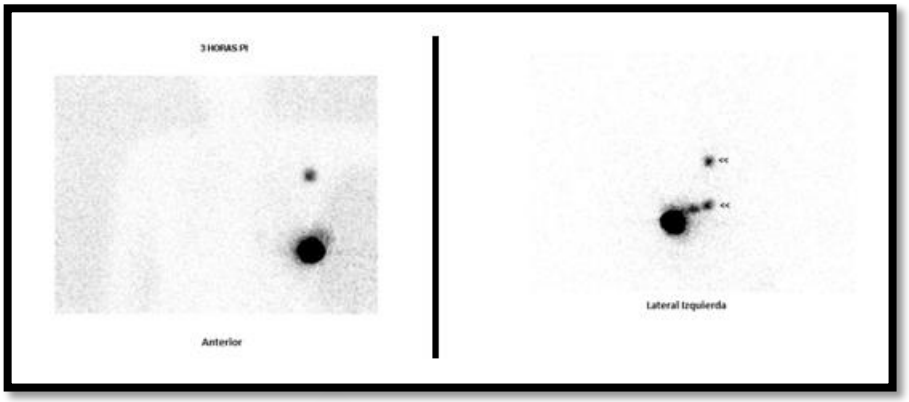


Ilustración 10. Linfogammagrafía del ganglio centinela en el cáncer de mama.

Posibles errores en la interpretación de la linfogammagrafía:

Interpretación falsamente negativa → Los GC pueden no visualizarse en la gammagrafía y no localizarse durante la intervención quirúrgica en casos donde el GC se encuentra enmascarado por otro ganglio o por la actividad de la inyección; o que el GC contiene muy poca actividad.

Interpretación falsamente positiva → Puede ser provocada por ganglios secundarios; pliegues cutáneos u otros tejidos con radiactividad; o contaminación cutánea procedente del lugar de inyección.

1.6. SONDAS DE DETECCIÓN QUIRÚRGICA

Son instrumentos portátiles diseñados para detectar radiaciones ionizantes, en este caso radiación gamma, emitida por tejidos previamente marcados con trazadores isotópicos. Son de gran uso en el ámbito de la cirugía radioguiada, conjunto de técnicas en las que se utilizan estos sistemas para "asistir" al cirujano en el acto quirúrgico.

Se componen de dos elementos: el analizador y el elemento detector, que suele ser un pequeño cabezal. El tipo de sonda más empleado es la de ionización, utilizando como elemento detector el teluro de cadmio (CdTe), un material semiconductor que transforma la radiación gamma en una señal eléctrica, que será detectada y convertida por el analizador en forma de impulsos o cuentas por segundo. Las sondas con detector de CdTe son ideales para trazadores tecneciados.

El detector se adapta a un colimador, un adminiculo plomado, a modo de diafragma, que confiere a la sonda resolución espacial y direccionalidad. Es importante el diseño del colimador en cada tipo de sonda, ya que determina la capacidad de frenar la radiación difusa que no proviene del objeto de interés.

Entre los distintos modelos de sonda disponibles en el mercado (por ejemplo: neoprobe 1000 y 1500, C-Track – Carewise, USA, Gamed o europrobe, scintiprobe, Navigator USSC, entre otras), pueden variar en prestaciones como en sensibilidad y resolución espacial, y sobre todo en ergonomía y tamaño.

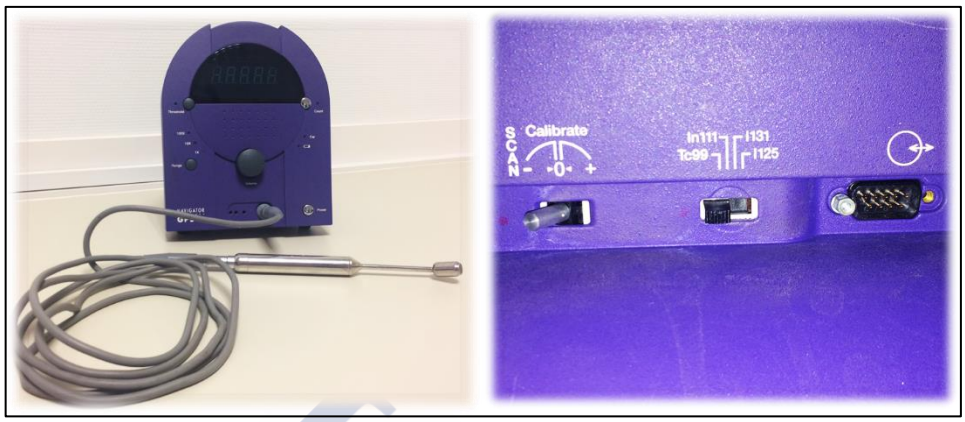


Ilustración 11. Sonda Navigator. CHUS.

1.6.1. Ventana de energía

La ventana de energía determina la detección de la sonda, dependiendo de la energía de los rayos γ, la cual suele fijarse a 140 keV (energía del 99m-Tc). Al ampliar la ventana de energía, aumenta la sensibilidad para detectar actividad, pero también aumentará el "scatter" detectado. De este modo, puede ser más complicado detectar un GC con baja actividad si se encuentra cerca del punto de inyección del radiofármaco (Vidal-Sicart S, 2012).

1.6.2. Esterilidad

Cuando se utiliza en el quirófano, la sonda detectora se coloca en una bolsa estéril de manera que se puede utilizar en el campo quirúrgico estéril.

1.6.3. Procedimiento con la sonda

La sonda se utiliza para identificar el punto óptimo donde realizar la incisión quirúrgica, teniendo como primer punto de referencia el informe de Medicina Nuclear (imágenes y marcas cutáneas). El rastreo debe ser lento y metódico, y es recomendable iniciarlo entre la zona de la inyección y el área de drenaje, hasta que se observe el aumento de actividad (que óptimamente debe coincidir con las marcas cutáneas).

Se localiza con la sonda gamma en la axila el punto con mayor contaje: "punto caliente", un área de radiactividad separada de la inyección y posteriormente se hace una incisión en la axila.

Se introduce la sonda cuando esté abierta la fascia axilar, y se comprueba la dirección donde se encuentra el máximo contaje de radiactividad; en esta fase la sonda deberá dirigirse en función de la actividad detectada, para evitar la detección de actividades procedentes de otros tejidos.

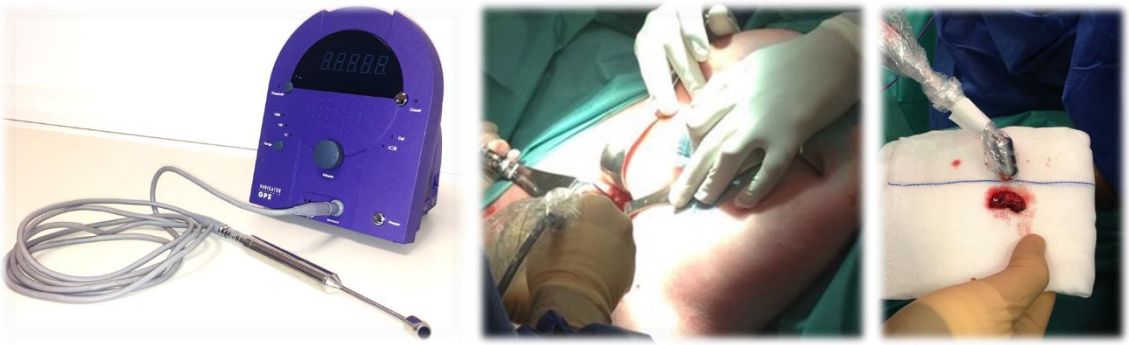


Ilustración 12. Uso en quirófano de la sonda detectora en BSGC.

Cuando el tumor primario se encuentre próximo a la región linfática de drenaje, es aconsejable realizar la exéresis previa de la lesión antes de la búsqueda del GC. Una vez localizado el GC, debe asegurarse su actividad colocándolo lejos del paciente, para evitar interferencias. Al finalizar la exéresis se comprueba de nuevo la radioactividad ex-vivo y se vuelve a medir la actividad en el lecho de donde se extrajo el centinela, para determinar si existe una actividad residual (ilustración 12). Debido a la resolución espacial limitada de gammacámaras, los ganglios más cercanos entre 15 - 20 mm pueden aparecer como un punto. Por lo tanto, después de resecar un GC, puede estar todavía presente otro ganglio caliente y se debe re-evaluar siempre la región linfática (Vidal-Sicart S, 2012).

Es aconsejable palpar intraoperatoriamente la región linfática para identificar posibles ganglios aumentados de tamaño y consistencia, que podrían denotar una infiltración metastática y una ausencia de actividad del trazador o colorante por bloqueo linfático. En el estudio de la NSABP B-32, el 4% de todos los GC se identificaron mediante palpación, aproximadamente ¼ tenían metástasis.

La SESPM, afirma que aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, salvo en el caso de que se empleen gammacámaras intraoperatorias, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia y, a ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radiotrazador y la obtención de las imágenes gammagráficas.



Ilustración 13. Gammacamara portátil, CHUS (2014).

La gammacámara portátil (Ilustración 13) se utiliza en la localización y detección quirúrgica del ganglio centinela. No es un sustituto de la sonda detectora, sino un complemento de ésta y las actuales llevan acoplada una sonda de detección para aumentar la eficacia (S. Vidal-Sicart, et al. 2008). Contiene cristales de centelleo continuos y fotomultiplicadores miniaturizados sensibles a la posición, que permiten: Visualizar en tiempo real del lecho quirúrgico durante el desarrollo de la cirugía, realizar de un seguimiento y guía continuados del cirujano sobre la posición del GC y el rastreo pormenorizado de la zona en busca de posibles ganglios con radiactividad significativa.

El consenso de la SESPM recomienda, como ayuda, el uso intraoperatorio de gammacámaras portátiles, particularmente cuando se prevea una identificación y exéresis dificultosa del GC.

1.7. APLICACIÓN DE LA BSGC EN EL CARCINOMA DE MAMA

En la actualidad, La BSGC es una técnica diagnóstica aceptada como el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama, y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional.

La BSGC ha reemplazado la linfadenectomía axilar (L.A.) rutinaria para estadificación ganglionar en pacientes con carcinoma de mama en estadios tempranos y que no presenten metástasis ganglionares axilares citológica o histológicamente probadas. Desde la introducción de la BGC las indicaciones de la linfadenectomía axilar se han reducido. Las indicaciones de la L.A. son las pacientes con axila positiva al diagnóstico, pacientes con carcinoma infiltrante en el que no hay drenaje para la BGC, carcinoma inflamatorio, en neoadyuvancia en pacientes no incluidos en la BGC y en el grupo resultante del estudio ACOSOG Z0011.

En los últimos años se han realizado varias reuniones de consenso y actualización en GC de cáncer de mama en el ámbito nacional, con el apoyo de distintas sociedades científicas, como la Asociación Española de Cirujanos, la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica, el Grupo Español de Mama de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, la Sociedad Española de Radiología, o la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Miembros de estas sociedades, se han reunido y llegaron a un consenso que fue publicado en el año 2014 por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

De acuerdo con este consenso, es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para indicar la BSGC. También puede considerarse la indicación en casos de pruebas de imagen altamente indicativas de carcinoma y citología compatible con carcinoma. Actualmente, según la nueva versión de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2016, la estrategia para la estadificación en los tumores en estadíos I, IIA, IIB y IIIA T3, N1, M0 se muestra en la figura:

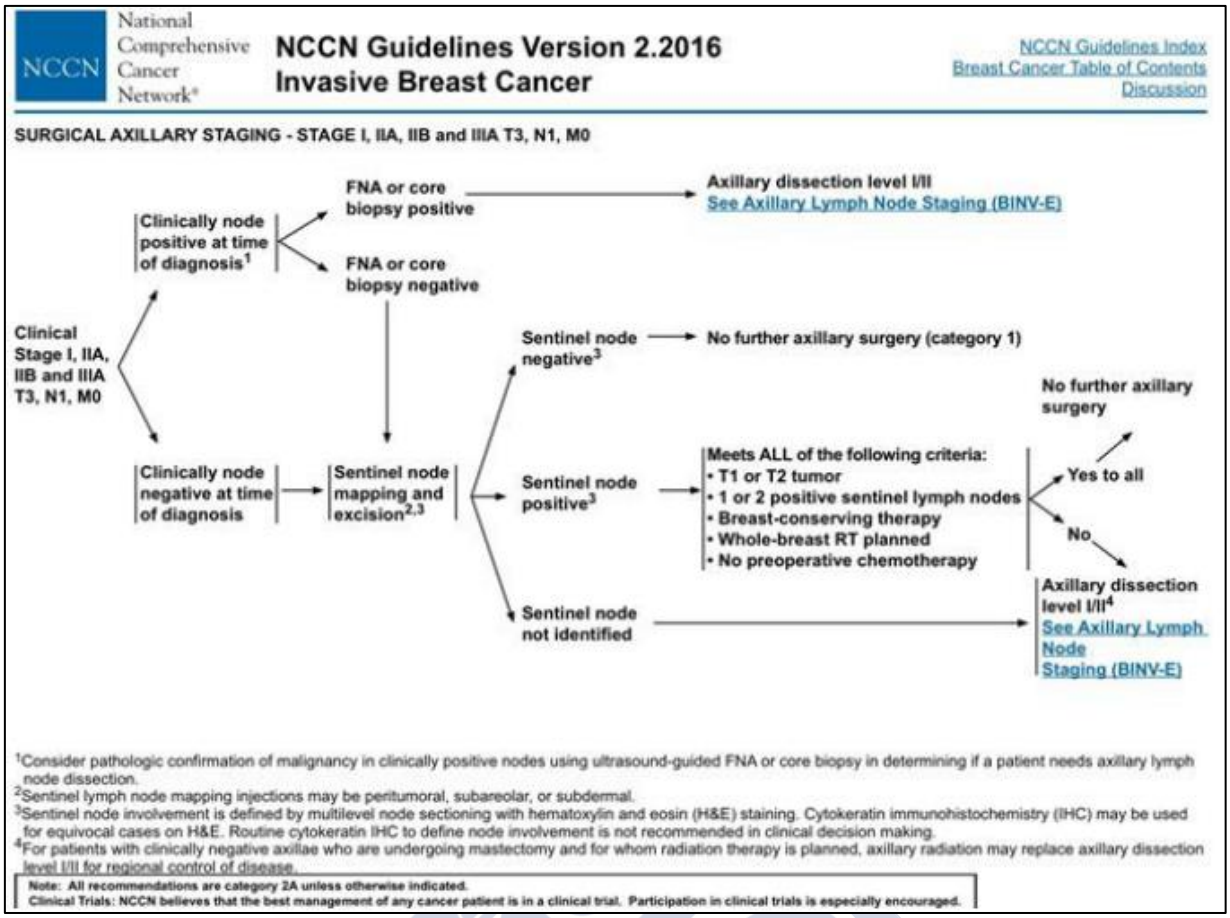


Ilustración 14. Guías NCCN 2016. Procedimiento axilar en estadíos I, IIA, IIB y IIIA T3, N1, M0.

1.7.1 .Criterios de indicación

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente)negativa.
- En los casos de carcinoma intraductal 7-11 con:
  - Indicación de mastectomía, o
  - Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios (evidencia 2++):
    - Diámetro ≥ 3 cm.
    - Palpable.
    - Alto grado histológico.
    - Comedonecrosis.
- En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

1.7.2. Criterios de exclusión o contraindicación

- La confirmación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.

- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

1.7.3. No constituyen criterios de contraindicación

- Biopsia escisional previa, siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
- Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
- Tumores multifocales y multicéntricos.
- Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma: no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es necesaria la valoración individual de cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila.
- Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. Spanheimer demostró en 14 pacientes que la dosis uterina es un 40% inferior a la dosis de irradiación ambiental diaria. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.

1.7.4. Consideraciones especiales

1. En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse la BSGC tanto previa al tratamiento sistémico primario como posterior al mismo.
2. En pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia (cyN0), puede realizarse la BSGC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo. No obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto por la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica primaria.

Secuencia temporal ganglio centinela/carcinoma de mama:

- Iniciar la intervención por la axila a fin de evitar contaminaciones axilares de tejido mamario y optimizar el tiempo de quirófano, siempre que el estudio patológico del GC se realice por técnica molecular. Es indiferente cuando el estudio del GC se realiza histológicamente.
- Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables, susceptibles de ser biopsiadas.
- La detección gammagráfica de GC en la cadena mamaria interna debe conllevar su biopsia, siempre que técnicamente sea factible.
- Ante la no migración del trazador a la axila, y solo hacia la mamaria interna, se puede realizar la inyección con colorante, recomendando seguir la misma metodología de la inyección del isótopo; también es posible la realización de reinyección de radiotrazador o el seguimiento clínico y con técnicas de imagen.

1.8. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GC EN EL CÁNCER DE MAMA

El diagnóstico del/de los GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible para aumentar la eficiencia de la técnica, excepto en el caso de la mamaria interna, cuya biopsia intraoperatoria no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria los GC se efectúan mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. La inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria o el método de amplificación de ARN en un paso (One Step Nucleic Acid Amplification, OSNA) son técnicas óptimas.

Es recomendable realizar una CK19 por inmunohistoquímica sobre la BAG previa a la BSGC si el ARNm testado es el de la proteína CK19. Los casos en que el tumor no exprese CK19 o muestre expresión heterogénea < 30% en la BAG previa no deben estudiarse por método molecular. La tasa publicada de carcinomas de mama CK19 negativos es aproximadamente del 2% .Es aceptable el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación cuando el análisis molecular OSNA no sea posible.

La técnica molecular recomendada es un procedimiento cualitativo y cuantitativo altamente específico, OSNA, con puntos de corte bien definidos para evitar los resultados falsos positivos y falsos negativos, y que permite distinguir el tamaño de las metástasis. El nivel de expresión del ARNm-CK19 se correlaciona con el volumen de la metástasis.

El método OSNA se basa en una RT-LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification) y consiste en una transcripción reversa de mRNA de Citoqueratina 19 (CK 19) con amplificación de cADN evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos. La reacción se desarrolla a temperatura isotérmica (65º) y el tiempo de amplificación es de 16 minutos por muestra. El escaso tiempo requerido para el procedimiento, que oscila alrededor de 30 minutos, permite realizar un diagnóstico intraoperatorio de hasta cuatro ganglios en paralelo, evitando la morbilidad y los costes de una segunda intervención. Presenta varias ventajas en cuanto al tiempo de procesado, estudia el GC en su totalidad, alto grado de automatización y presenta una estandarización de unos resultados altamente sensibles y específicos.

El estudio histológico intraoperatorio (congelación) debe consistir en secciones a distintos niveles que permitan detectar, por lo menos, metástasis de más de 2 mm. Es aceptable, en caso de duda, completar el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas para AE1/AE3, CK7, CK19 o CAM5.2. El estudio histológico intraoperatorio no permite el estudio del GC en su totalidad, por lo que debe completarse con el estudio diferido del GC restante. En estos casos, el diagnóstico definitivo, postoperatorio, debe incluir, al menos, secciones cada 200 del tejido restante.

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 100 copias de ARNm-CK19 en el estudio OSNA. De acuerdo con el sistema TNM de estadificación (7ª edición) y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19, los GC afectos deben ser clasificados de la siguiente forma, según el método de estudio:

1. **Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación):**
   - ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.
   - Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≥ 5.000 copias.

2. Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación):

- Tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≥ 250, < 5.000 copias.

3. Células tumorales aisladas (pN0 [mol+]) si se detectan mediante técnica molecular, o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E, según sistema TNM de estadificación:

- Tamaño ≤ 0,2 mm medido sobre la laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≤ 250, > 100 copias.

Estudios recientes aconsejan una revisión de los criterios diagnósticos del GC para la indicación de la linfadenectomía axilar, mostrando que el valor «carga tumoral» es más predictivo de afectación axilar que los grupos pronósticos definidos en el TNM-7 edición (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis). La variable «carga tumoral» expresa la cantidad de tumor como una variable discreta en función del número de copias de ARNm-CK19 del GC. Se recomienda la aplicación de los criterios basados en la carga tumoral siempre que sea posible.

No constituyen indicación de linfadenectomía axilar los casos con baja carga tumoral o perfil de bajo riesgo, de acuerdo con las definiciones siguientes:

I. **Baja carga tumoral.** Se considera perfil de baja carga tumoral (cuando el riesgo de enfermedad axilar residual es del 14,7% aplicando el punto de corte de entre 10.000 y 15.000 copias de ARNm-CK19) el que cumple el siguiente criterio:

- Carga tumoral total, es decir, el sumatorio del número de copias de cada uno de los GC estudiados, igual o inferior a 15.000 copias de ARNm-CK19. En base a los estudios publicados, una carga tumoral total de 10.000-15.000 copias corresponde a una probabilidad de axila no afectada (libre de metástasis) de un 85%. Puede disminuirse la probabilidad de axila afecta estableciéndose como punto de corte un valor inferior a las 15.000 copias mediante acuerdo del comité de mama correspondiente.
- Además del parámetro «carga tumoral», la conducta a seguir puede ser matizable en función de los factores de riesgo dependientes del tumor primario (ver los criterios de bajo riesgo en el párrafo siguiente).

II. **Perfil de bajo riesgo**: Se considera perfil de bajo riesgo cuando la probabilidad de enfermedad axilar residual es, según los estudios publicados, del 27%. Se requiere la confluencia de todos los siguientes factores:

- El diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis.
- Hasta un máximo de 2 GC metastásicos.
- Estatus posmenopáusico.
- Tamaño del tumor primario < 3 cm.
- Grado histológico 1 o 2.
- RE y RP positivos.
- Her2 negativo, inmunohistoquímicamente o por hibridación «in situ».
- Ki67 ≤ 14%.
- Cirugía conservadora.

Se considera indicación de realizar linfadenectomía axilar, según el consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, en los siguientes casos:

- Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias.
- Diagnóstico de macrometástasis (TNM, 7a edición), salvo en el contexto de pacientes con criterios de «bajo riesgo» del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 o en el contexto de ensayos clínicos.

Para la toma de decisiones quirúrgicas sobre la axila se recomienda el uso del criterio "carga tumoral" para los centros en que se utilice el sistema diagnóstico OSNA, o de nomogramas validados para los centros que no puedan utilizar OSNA o donde se diagnostique histológicamente. Este criterio constituye una información disponible intraoperatoriamente y carece de variaciones intercentro por su nivel de estandarización.

El diagnóstico de macrometástasis en el GC, sin linfadenectomía axilar, constituye indicación de irradiación axilar, niveles I, II, III, y campos supraclaviculares. La dosis recomendada es de 50 Gy, con una técnica adecuada al volumen a irradiar. El diagnóstico de micrometástasis en el GC no constituye indicación sistemática de irradiación sobre la axila. Ante la afectación de GC de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda irradiación de la cadena mamaria interna (dosis recomendada de 50 Gy), sin completar la linfadenectomía axilar.

1.9. RADIO-PROTECCIÓN

El uso de trazadores isotópicos siempre debe someterse a la legislación pertinente y a los protocolos de trabajo supervisados por los servicios de protección radiológica de cada centro. La legislación actual contenida en el Real Decreto 783/2001 (BOE, 2001), establece como límite de dosis efectiva 20 mSv para trabajadores profesionalmente expuestos y 1 mSv para los miembros del público. En esta última categoría se incluye a los trabajadores no profesionalmente expuestos implicados en la técnica del ganglio centinela, es decir, el cirujano, anatomopatólogo, y los demás miembros del equipo quirúrgico. Diversos estudios realizados referentes al tema de la radioprotección en la técnica del ganglio centinela concluyen que la tasa de radiación es mínima tanto para el paciente como para el personal sanitario expuesto (Cox CE, 1998; Cochran AJ, 2000).

La mayor dosis la recibe el paciente, la cual se concentra en un 95% en la zona de administración, migrando hacia los linfáticos el 5% restante. En el trabajo de Waddington W. A et al, se concluye que la dosis efectiva del paciente tras la técnica del ganglio centinela (0,32 mSv) es menor a la recibida por otros procedimientos diagnósticos, como pueden ser una gammagrafía ósea (3 mSV), gammagrafía pulmonar con 99mTc (1 mSv) o un TC torácico (8 mSv).

El personal de medicina nuclear no modifica apenas su tasa de exposición ocupacional. El cirujano y el anátomo patólogo concentran la dosis recibida, que es mínima, en las manos (0,09 mSv). Las exposiciones recibidas por cada uno, cuando se administran dosis estándar para los procedimientos de BSGC, están muy por debajo de los límites recomendados, tanto para exposiciones públicas y por lo tanto el trabajo. Ya que las exposiciones de todos los operadores

en la BSGC son bajos, no existe necesidad de monitorizar rutinariamente su exposición a la radiación con dosímetros personales, ni está justificado el uso de guantes o batas plomadas.

Los datos publicados por Stratmann et al, indican que siguiendo un protocolo de inyección de 1 mCi de 99m-Tc- sulfuro coloidal 3 horas antes de la cirugía, un cirujano puede intervenir pacientes durante más de dos mil horas al año, la instrumentista puede hacerlo más de 33 mil y el patólogo durante más de 14 mil. Sin embargo, son dosis inferiores a las utilizadas en España, por este motivo, Castel y Moreno analizaron la exposición personal quirúrgico utilizando dosis más altas, y concluyeron que deberían realizarse 50 intervenciones semanales de 2 horas de duración para superar la dosis efectiva permitida. Para el resto de los miembros de la plantilla, la dosis media corporal que reciben es de 0,34 Sv, lo que representaría que para acercarse al límite de dosis efectiva establecido para los miembros del público, sería necesario estudiar más de 3.000 pacientes anuales, cifra poco probable en la práctica clínica diaria. La tabla VI es un resumen e interpretación de muchos de los datos disponibles.

Tabla VI. Rangos estimados de exposición a la radiación en BSGC.

Exposición a la radiación	Rango de estimaciones[a]	x 18.5 MBq x 100 pacientes /año[b]	Límite al público[c]	Límite Ocupacional[c]
Dosis absorbida Sitio de inyección	1 to 50 mGy/MBq	<925 mGy		
Dosis equivalente - Mama inyectada	0.03 to 0.8 (mSv/MBq)	<15 mSv		
Dosis efectiva del paciente[d]	0.002 to 0.03 (mSv/MBq)	<0.56 mSv	<1 mSv	
Dosis equivalente - Feto/útero	0.00003 to 0.0009 (mSv/MBq)	<0.017 mSv	<1 mSv	
Dosis equivalente - Cristalino del cirujano	0.00009 (mSv/MBq)	<0.17 (mSv/ año)	<15 (mSv/ año)	<150 (mSv/ año)
Dosis equivalente -manos del cirujano	0.0004 to 0.01 (mSv/MBq)	<19 (mSv/ año)	<50 (mSv/ año)	<500 (mSv/ año)
Dosis efectiva del cirujano	0.00004 to 0.0003 (mSv/MBq)	<0.56 (mSv/ año)	<1 (mSv/ año)	<20 (mSv/ año)
Dosis equivalente - Cristalino del patologo	0.00001 to 0.00003 (mSv/MBq)	<0.056 (mSv/ año)	<15 (mSv/ año)	<150 (mSv/ año)
Dosis equivalente - manos del patologo	0.00001 to 0.001 (mSv/MBq)	<1.9 (mSv/ año)	<50 (mSv/ año)	<500 (mSv/ año)
Dosis efectiva del patologo	0.000004 to 0.0002 (mSv/MBq)	<0.37 (mSv/ año)	<1 (mSv/ año)	<20 (mSv/ año)

[a] Estimados extraidos o derivados de la información incluida en las referencias de la guia BSGC de la EANM·

[b] Asumiento que el procedimiendo fuera realizado en 100 paciente por año y asumiendo una dosis inyectada de 18.5 MBq(0.5 mCi) en cada paciente.

[c] Límites recomendados por la comisión inernacional en protección radiológica (ICRP) .

[d] El estimado de la dosis efectiva en mujeres embarazadas y el límite es el mismo que para pacientes no embarazadas.

Un estudio realizado por Miner et al, se hicieron mediciones durante 72 horas en 46 intervenciones de biopsia del ganglio centinela tanto en cáncer de mama como en melanoma. Todas las piezas quirúrgicas superar el límite legal de trasporte (EEUU) para considerarlas material radioactivo (0,002 microCi/g). A las 72 horas dichos materiales pasaron a ser "no radioactivos", lo cual indica la necesidad de confinación durante ese periodo.

En el caso del patólogo, la exposición viene principalmente determinada por el momento en el que se realiza el estudio histológico de la tumoración primaria, en caso que haya sido una inyección intra o peri tumoral del trazador, a que acumula el 95% de la actividad inyectada. La dosis efectiva es 20 veces superior en los casos en os que la resección es a las 4 horas post-inyección respecto a los que se realiza a las 14 horas. No ocurre lo mismo con el ganglio centinela, que en cualquier situación supone una exposición muy por debajo de la permitida. Del mismo modo, tras su estudio en el laboratorio de anatomía patológica, las piezas quirúrgicas deben guardarse confinadas hasta que el asa de exposición remita a valores de fondo (deshecho convencional).

De acuerdo con las guías de la EANM, los residuos radiactivos del quirófano (esponjas, etc.) y en anatomía patológica se deben recoger siguiendo con los procedimientos de seguridad radiológica institucionales. Los personales no acostumbrados a tratar con materiales radiactivos deben ser educados en cuanto a su manejo adecuado, eliminación segura, y la tranquilidad de las personas interesadas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

El diagnostico cada vez más precoz y a edades más tempranas, así como el envejecimiento de la población y el aumento de la supervivencia de los enfermos de cáncer, han supuesto un incremento significativo en el número de pacientes que tienen o han tenido cáncer.

En España, la incidencia de dicha enfermedad aumenta cada año y se estima que una de cada cuatro mujeres lo sufrirá a lo largo de su vida, siendo el cáncer de mama el más prevalente (SEOM, 2014). En relación a este último, sabemos que la mujer joven, menor de 40 años, y la mujer mayor, a partir de los 70 años de edad, constituyen unas entidades distintas, no sólo por la propia biología de la enfermedad, sino también porque no están incluidas en los programas de detección precoz, siendo, por ello, necesario un manejo multidisciplinar con el fin de evaluar las características de cada paciente y poder decidir la actitud más apropiada en función del riesgo-beneficio.

Existen muchos trabajos descritos en la literatura referentes a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el cáncer de mama que hacen referencia a los factores relacionados con la técnica, la detección gammagráfica y quirúrgica del ganglio centinela, la incidencia de falsos negativos y el posterior manejo de la axila, siendo una técnica factible, eficaz y segura. Sin embargo, muy pocos son los estudios que analicen las posibles diferencias entre grupos etarios, hecho que nos indujo a realiza este trabajo.

Además, nos hemos centrado en las mujeres de edad avanzada, por representar cada vez más un porcentaje importante de la labor asistencial rutinaria, y porque existe actualmente una controversia acerca de la necesidad o no de practicarla en mujeres mayores de 70 años.

2.2. HIPÓTESIS

La hipótesis que contempla el presente trabajo es que la biopsia selectiva del ganglio centinela realizada con 99m-Tc nanocoloide predice efectivamente el estado de diseminación linfática regional en las pacientes con cáncer de mama y que, por lo tanto, puede ser usada en la clínica diaria para evitar las linfadenectomías axilares completas innecesarias. Sin embargo, creemos también que la biología del tumor, diferente en función de la edad de la paciente, puede condicionar los resultados de dicha técnica, lo cual puede ser de gran interés en todas las pacientes, pero preferentemente en las jóvenes (<40 años) y las mayores (>70 años).

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. Principal

Analizar la utilidad de la detección radioisotópica y biopsia selectiva del ganglio centinela con 99mTc nanocoloide en mujeres afectas de carcinoma de mama de diferentes grupos etarios (<40 años, 40-54 años, 55-69 años y >70 años), para valorar si condiciona el posterior manejo terapéutico local y axilar.

2.3.2. Secundarios

1. Estudiar los factores de riesgo asociados a los cánceres de mama clasificados en función de la edad de la paciente (<40 años, 40-54 años, 55-69 años y >70 años).
2. Conocer si la edad de la paciente incidía en las características histológicas y moleculares del cáncer de mama.
3. Analizar los factores que condicionan la detección y visualización gammagráfica del ganglio centinela (GC), cuya ausencia conlleva la realización de una linfadenectomía axilar.
4. Valorar la detección quirúrgica del ganglio centinela y conocer su número, así como precisar como la edad de la paciente puede incidir en el tipo de cirugía a realizar.
5. Analizar si el porcentaje y tipo de afectación metastática del GC variaba en función de la edad de la paciente.
6. Conocer la evolución de las pacientes incluidas en el estudio verificar la existencia de posibles diferencias en las recidivas, metástasis a distancia, y muerte en función de su edad.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

METODOLOGIA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. METODOLOGIA

3.1. POBLACIÓN MUESTRA DEL ESTUDIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN

Selección de pacientes

Del total de pacientes con el diagnóstico de carcinoma de mama y discutidas en el Comité de Patología Mamaria durante el periodo comprendido desde febrero de 2007 hasta Junio de 2012, se incluyeron en este estudio un grupo de 828 pacientes, aquellas que habían sido programadas para tratamiento quirúrgico primario, sin evidencia de metástasis axilares macroscópicas y que cumplieran con los criterios de indicación para la realización de la BSGC.

A todas estas pacientes se les había practicado de forma rutinaria, como parte de la actividad asistencial normal en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), una linfogammagrafía del ganglio centinela. Nuestro complejo hospitalario cubre una población de 384.637 habitantes, siendo un hospital universitario de tercer nivel que atiende directamente a la población de su área de salud correspondiente y es, además, centro de referencia para los hospitales de otras áreas geográficas pertenecientes a la red pública de la comunidad autónoma gallega.

La linfogammagrafía se realizó siguiendo el protocolo establecido para ello, a las pacientes en que se evidenció migración del trazador a los ganglios linfáticos axilares se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela. Todas ellas habían sido informadas de su patología, así como del procedimiento diagnóstico y quirúrgico que iban a seguir. En todos los casos se había obtenido el consentimiento informado. La BSGC en cáncer de mama incluye una secuencia de procedimientos con componentes de diferentes especialidades médicas, incluyendo Medicina Nuclear, Radiología, Cirugía Oncológica, Ginecología y Patología. Estas especialidades junto a Oncología Médica y Oncología Radioterápica deben conformar un comité en el que se toman decisiones individualizadas para cada paciente, siguiendo las recomendaciones de las guías de actuación disponibles.

El total de 828 pacientes diagnosticadas y tratadas por carcinoma de mama en nuestro centro, a las que se les había realizado BSCG, fueron divididas en grupos etarios de la siguiente manera: grupo 1: <40 años (n: 56), grupo 2: 40 – 54 años (n: 272), grupo 3: 55 – 69 años (n: 326) y grupo 4: >70 años (n: 174), como se puede ver en el esquema de la ilustración 15. La media de edad de las pacientes fue 58 años (mínimo 28- máximo 88 años).

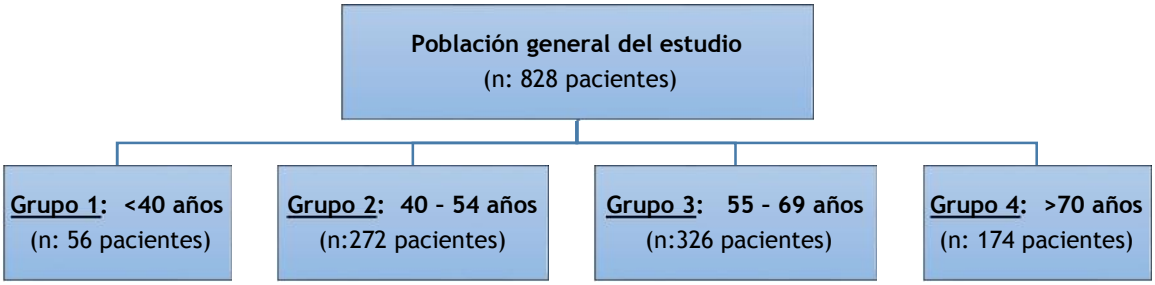


Ilustración 15. Esquema de grupos etarios en el estudio.

La linfadenectomía axilar completa fue realizada a las pacientes que presentaron ausencia de migración del trazador, así como a las que presentaron positividad para metástasis axilar en alguno de los ganglios linfáticos obtenidos en la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Se excluyeron pacientes con cualquier evidencia de cáncer de mama localmente avanzado o cáncer de mama diseminado en el momento del diagnóstico, en las que no estaba indicada la prueba. En cuanto a la presencia de adenopatías axilares palpables, solo se consideraron motivo de exclusión a aquellas en las que se demostró afectación metastásica mediante PAAF. El embarazo fue descartado en las mujeres en edad fértil y, aunque la lactancia no es un impedimento, esta debía ser suspendida tras la administración del radiofármaco; sin embargo, no se habían registrado casos de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

En caso de no migración del trazador, se había procedido a la reinyección del mismo y las imágenes con la realización de estudio SPECT. En los casos en los que persistía la ausencia de visualización de GC, se procedió a la realización de linfadenectomía axilar. El seguimiento se finalizó en abril del 2015.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo en el que se revisaron las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que habían sido sometidas a la realización linfogammagrafía del ganglio centinela en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, en el período comprendido entre Febrero de 2007 y Junio de 2012.

3.3. PROTOCOLO DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

Además de la información básica habitual que se entrega rutinariamente en todas las pruebas diagnósticas que forman parte de la actividad asistencial de un servicio de Medicina Nuclear, en el caso de esta gammagrafía, a cada paciente se les había entregado un impreso explicándole en qué consistía la prueba y las medidas a llevar a cabo.



Ilustración 16. Dosis de 99mTc -nanocoloide. COG. 2018.

Se había utilizado, como radiotrazador, partículas coloidales de albumina humana (nanocoll®) marcadas con Tecnecio-99m (ilustración 16). Para el marcaje, se siguió el procedimiento normalizado de trabajo de la Unidad Central de Radiofarmacia de Galicia S.L. (GE healthcare). El control de calidad del 99mTc-nanocoloide se realiza mediante cromatografía en capa fina con una tira de fibra de vidrio impregnada en silica gel (ITLC-SG), utilizando NaCl al 0,9% como solvente en la fase móvil. La pureza radioquímica obtenida debe ser superior al 95% con un pH entre el 6.0 y 8.0.

Se había utilizado para la ténica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, un protocolo de dos días, empezando 24 horas antes a la cirugía con la inyección una dosis de 111 MBq (3mCi) del trazador Nanocoloide-Tc99m, intersticialmente en un volumen aproximado de 0,4 mililitros en una jeringa de insulina. El sitio de la inyección dependió de las características del tumor, siendo alrededor del tumor en los casos en que era palpable, periareolar o retroareolar en el cuadrante en que estuviera descrita la lesión los casos en los casos de tumor no palpable o combinando ambas posibilidades. Para la punción se utilizaron agujas subcutáneas de 25G. A todas las pacientes se les había indicado que debían hidratarse adecuadamente bebiendo líquidos, y masajear con movimientos circulares la zona de la inyección con el fin de estimular el drenaje linfático.

La linfogammagrafía se realiza habitualmente en nuestro servicio a las tres horas después de la inyección del trazador, indistintamente en cualquiera de las dos gammacámaras (ilustración 17) de doble detector, Millenium. Modelo VG3 y Hawkeye, de la casa general electric (GE) medical systems. Las imágenes estáticas se adquieren en proyección anterior con el brazo de la paciente colocado en posición quirúrgica, y en proyección lateral del lado en que estuviera localizado el tumor, centradas en región torácica con fuente de cobalto y con delimitación de los perfiles de la paciente. Los siguientes, son los parámetros utilizados para la adquisición:



Ilustración 17. Gammacámara Servicio de Medicina Nuclear del CHUS. 2014.

- Características técnicas de la Gammacámara GE Millenium VG.
  - Nº de PMT: 59
  - FOV (cm): 54 x 40
  - Resolución espacial: 7,8 mm
  - Sensibilidad: 160 cpm/uCi
  - Resolucion energética: 9,8%
  - Uniformidad (UFOV) : 3,6%

- Aspectos técnicos de la linfogammagrafía:
  - Colimador: LEHRP, baja energía y alta resolución
  - Ventana: 20% centrada en 140 KeV
  - Modo: estáticas
  - Matriz: planares 128x128 ó 256x256:
  - Zoom: 1

- Adquisición de Imágenes linfogammagráficas:

- Tardías ➔ 2-3 horas. Posibilidad de realizarse a las 18-24 horas P.I., antes de la cirugía, por ejemplo, en caso de ausencia de migración del trazador a las tres horas post-inyección.
- Proyecciones ➔ anterior, lateral y opcional oblicua anterior a 45 º.
- Modo ➔ estáticas secuenciales.
- Matriz ➔ 256x256.
- Colocación de la paciente ➔ Decúbito supino con el brazo en posición quirúrgica (ilustración 18). Campo de la gammacámara en la axila correspondiente, región medio-torácica y la fosa supraclavicular ipsilateraL. Desplazamiento medial de la mama, en mamas grandes.
- Duración de las imágenes ➔ 5 minutos/imagen u 800 cuentas/imagen.
- Marcador externo: lápiz trazador de 57-Co o 99m-Tc.



Ilustración 18. Colocación de la paciente. COG 2018.

Por otro lado, con el objeto de delimitar el contorno anatómico de la paciente, , se había utilizado una fuente plana de Cobalto 57 (visible en la ilustración 18), situada por debajo de la paciente para la adquisición de la proyección anterior.

En el estudio gammagráfico se identificaron las posibles captaciones del trazador, se determina su localización en región axilar, intramamaria, clavicular o en cadena mamaria interna, correspondiendo estos hallazgos con el/los ganglio/s centinela/s axilares.



Ilustración 19. Lápiz de 57 Co. COG. 2018.

Finalizada la adquisición, con la ayuda de un lápiz de 57 Co (ilustración 19) y y se procede rutinariamente a su señalización cutánea, con tinta indeleble, color negro, en las distintas proyecciones y posteriormente a la cuantificación de las cps usando sonda detectora gamma portátil (Navigator, USSC, USA), dotada de un detector semiconductor de CdTe, para energías bajas como la del 99mTc, a fin de facilitar su localización intraoperatoria.

La interpretación del estudio gammagráfico fue visual, y se considera como GC la presencia de uno o varios depósitos de radiotrazador localizados en cualquiera de las regiones del drenaje linfático tumoral.

La visualización de las imágenes en formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) se había realizado en una estación de trabajo y procesado XELERIS, de General Electric, y en ella fue posible modificar las imágenes planares cuando fue necesario en cuanto a brillo, contraste y color para optimizar la calidad de las imágenes. Cada imagen suele contener un paquete de información en el que se especifica el radiofármaco empleado y dosis administrada. En el caso de diferentes proyecciones en una composición se explican cada una de ellas con un rotulo en la imagen procesada.

Estas imágenes se suelen enviar mediante el sistema PACS (Picture Archiving and Communication System) para ser adjuntadas digitalmente a la historia clínica del sistema IANUS de cada paciente en formato DICOM, de esta manera el cirujano/ ginecólogo puede visualizarlas mediante el sistema integrado SECTRA (Medical System/Secure Communication System) y así dispone de un mapa quirúrgico previo a la intervención, que incluso puede ser consultado en el quirófano. Del mismo modo, las imágenes se imprimían y eran llevadas a quirófano por el médico nuclear, para ser tenidas en cuenta como orientación.

En el acto quirúrgico, con la información previa de las imágenes gammagráficas, fué localizada la zona en la que se realizaría la incisión y los ganglios linfáticos en las zonas señaladas mediante el uso de la sonda de detección, la cual se encontraba protegida con una funda plástica desechable de laparoscopia.

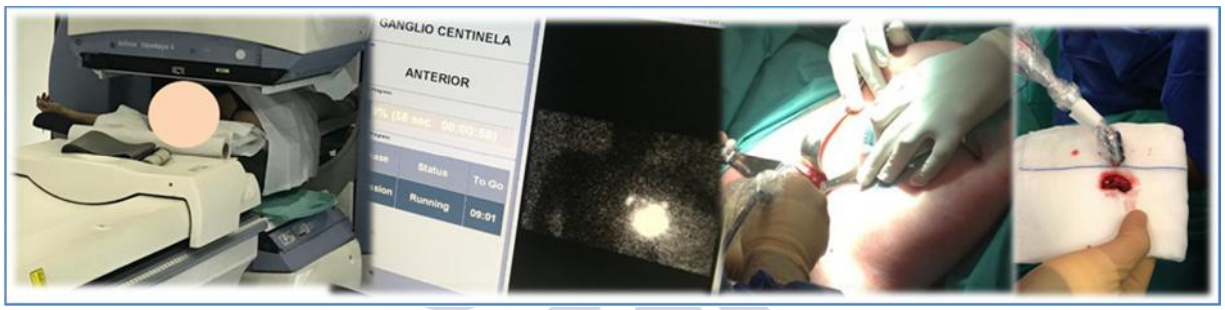


Ilustración 20. Secuencia del procedimiento de BSGC.

La zona identificada con mayor contaje de radioactividad, es la que el cirujano toma como referencia para hacer la incisión axilar. Se cuantifica su actividad cutánea. Realizada ésta, se introduce a su través la sonda gammadetectora, iniciando el rastreo de la axila desde planos superficiales hacia planos profundos, a fin de orientar al cirujano hacia la zona de mayor actividad, en la que se espera localizar al GC., se extrae y se contabiliza ex vivo.

Una vez localizado el GC, se contabiliza la actividad "in vivo", se extrae y mide su actividad "ex vivo" (ilustración 20). Una vez resecados se realizaba siempre un rastreo por el lecho quirúrgico para valorar la actividad media residual del lecho quirúrgico en cps, para comprobar que realmente la actividad residual es la del fondo.

En caso de haber más actividad se suelen sacar todos los ganglios con actividad radiactiva. Se considera como GC a aquel ganglio con mayor tasa de contaje radiactivo y aquel / aquellos con actividad superior al 10% de la actividad máxima detectada.

Posteriormente a la localización del GC a todas las pacientes, se realiza una linfadenectomía axilar completa en las pacientes que presentan un resultado positivo para malignidad en la BSGC.

Siguiendo el protocolo, en nuestra institución, la dosimetría de la paciente sería la siguiente: Las dosis absorbidas (mGy/1 mCi) serían:

- Ganglio (< 2.96).
- Hígado (0.64).
- Bazo (0.75).
- Ovario (0.09).
- Testículos (0.02).
- Riñones (0.46).
- Vejiga (0.62).

La dosis efectiva resultante de la administración por vía subcutánea de 110 MBq de nanocoloides de albúmina y tecnecio (99mTc) para un adulto de 70 kg de peso es de 0,44 mSv.

El tecnecio (99mTc) decae, mediante emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un periodo de semidesintegración de 6,02 horas, a tecnecio (99Tc) que, en vista de su prolongado periodo de semidesintegración de 2,13 x 105 años, puede ser considerado como casi estable.

3.4. PROCEDIMIENTO HISTOPATOLÓGICO

Las piezas de biopsia del ganglio centinela suelen ser remitidas al Servicio de Anatomía Patológica para estudio intraoperatorio.

Los primeros casos y aquellos recientes cuyos tumores primarios que no expresaban CK19 fueron analizados mediante técnicas convencionales de cortes, bloque parafinado y laminillas con tinción de hematoxilina-eosina (439 pacientes), mientras que en los casos más recientes que expresaban CK19 se analizan mediante examen molecular utilizando la técnica OSNA (387 pacientes).

Por su parte, el tumor mamario primario de mama y los ganglios extirpados en linfadenectomía se evaluan de forma rutinaria.

3.5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal, es decir, la linfogammagrafía del ganglio centinela fue realizada en el servicio de medicina nuclear del hospital clínico universitario de Santiago de Compostela, el momento en el que se fue solicitada por el servicio de ginecología o cirugía general, después de haber sido comentados en el comité interdisciplinar de tumores de mama. Durante el periodo comprendido entre febrero de 2007 y junio de 2012.

La recogida de datos fue realizada inicialmente de forma simultánea al proceso de la biopsia selectiva del ganglio centinela, tras la consulta de cada paciente el día de la prueba, documentando la información en una base de datos en Acces (Microsoft office 2007). La información relacionada con los datos histológicos se obtuvo de los informes de Anatomía Patológica, y el seguimiento se obtuvo tras consultar la historia clínica de las pacientes, las consultas de seguimiento de oncología médica y/o radioterápica, cirugía general y/o ginecología (ilustración 21). Este trabajo fue iniciado en el año 2013, y se basa en la utilización de información ya existente y recogida entre los años 2007 y 2012 en la base de datos mencionada.

El estudio se basa en el análisis a posteriori de datos recogidos de forma anónima, codificados numéricamente de forma consecutiva en la base de datos, según fecha de realización del estudio dentro de la actividad asistencial rutinaria en el Servicio de medicina nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Los datos clínicos que se registraron en este estudio fueron los siguientes:

- Antecedentes personales. Edad, talla, peso, IMC, historia previa de hipertensión, diabetes, tabaquismo, anemia, cardiopatía previa (y tipo), u otros antecedentes que pudieran considerarse de interés.

- Antecedentes familiares. Antecedentes familiares de cáncer de mama o de otros cánceres en familiares y grado de consanguinidad.

- Historia ginecológica. Edad de menarquia, número de embarazos, número de partos, edad menopausia, uso de anticonceptivos o empleo de terapia hormonal sustitutoria.

- Datos de anatomía patológica. Histología tumoral, tamaño de la lesión, TNM, estadío, grado de diferenciación histológica, receptor hormonal, índice de proliferación tumoral, tipo molecular, herceptest, invasión perineural y vascular.

- Datos relacionados con la BSGC: Lateralidad de la lesión tumoral; tipo de biopsia que llevó a su diagnóstico inicial; sitio de inyección; migración del trazador; cantidad de focos visualizados; localización de los mismos; contaje alcanzado con la sonda detectora; uso de colorante vitales; ganglios extirpados en quirófano; contajes: de fondo, cutáneo, por ganglio y en lecho quirúrgico; positividad/negatividad para malignidad en la biopsia intraoperatoria.

- Tratamiento posterior. Tipo de cirugía, linfadenectomía, cantidad de ganglios extirpados y positividad/negatividad de las mismas. Así como quimioterapia neoadyuvante,

- Evolución. Favorable/recidiva/metástasis/fallecimiento, fecha de los mismos, causa del fallecimiento y comentarios.

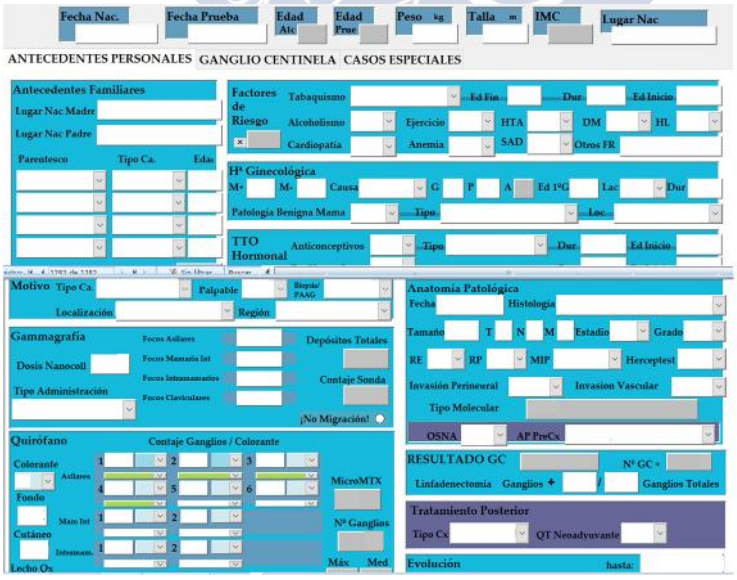


Ilustración 21. Base de Datos para recolección de información.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Además de los datos registrados en la base de datos, para la realización del análisis estadístico se precisaron datos adicionales dependientes de estos registros iniciales, tales como categorizaciones de variables (por ejemplo, establecer los grupos de edad a partir de la edad del paciente al momento de la prueba, clasificar menarquía y menopausia en categorías: precoz, normal, tardía, entre otras).

La información recolectada fue transferida a una base en programa estadístico SPSS 22 software para windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para ser procesada y posteriormente se realizó un análisis exploratorio de las variables utilizando para la identificación de posibles errores.

Las variables a estudio hacen referencia fundamentalmente a los factores de riesgo del cáncer de mama, las características histológicas y moleculares de los tumores que se presentan en la muestra, el procedimiento de la biopsia del ganglio centinela, el tratamiento realizado posteriormente y la supervivencia.

Para las variables cuantitativas, se comprobó el ajuste a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El criterio aportado por esta prueba permitió establecer el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas en los diferentes cálculos realizados. Como los diferentes grupos a estudio tenían un tamaño mayor de 50 no se realizó la prueba de Shapiro-Wilk.

A la hora de realizar el estudio descriptivo, las variables cualitativas vienen expresadas por el número de casos (n), así como por el porcentaje respecto al total de casos de la variable en cuestión. En relación a las variables cuantitativas, vienen expresadas mediante la media y la desviación estándar.

En función de la edad de las pacientes, nuestra muestra se divide en cuatro grupos: menores de 40 años (n = 56), entre 40 y 54 (n = 272), entre 55 y 69 (n = 326), y mayores de 70 (n = 174). Analizamos las variables en la población completa, luego los grupos de edad, para posteriormente realizar un análisis comparativo entre los grupos. Posteriormente se procedió con el análisis específico de las variables implicadas para cada uno de los objetivos planteados.

La descripción de las variables continuas se realizó mediante la media y desviación estándar si la distribución fue normal o con la mediana y rango de percentiles en caso contrario. Las variables categóricas se describieron mediante porcentajes.

Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con un valor de P inferior a 0.05 y muy significativas con un valor de P por debajo de 0.01.

Para las variables cualitativas dicotómicas se establecieron tablas de contingencia 2x2, y para valorar su independencia estadística se empleó la prueba de $\chi 2$ de Pearson (Chi-cuadrado), aplicando la corrección de Yates en los casos en los que fuese necesario. En los casos en que se trabajó con muestras pequeñas, con un bajo número de casos en alguno de los supuestos de las variables, en empleó el test exacto de Fisher.

Para el estudio de las diferencias entre variables cualitativas en dos grupos de población, se empleó el test de Mann-Whitney/Wilcoxon. El test de Mann-Whitney es uno de los test no paramétricos más potentes, y alcanza el 95% de la potencia del estudio paramétrico homólogo, el test t de student. Para las variables cualitativas con más de dos categorías, se empleó la modalidad no paramétrica del test de ANOVA, el test de Kruskal-Wallis.

Para la establecer la relación entre dos variables cuantitativas su utilizó un gráfico de dispersión y se calculó el índice de correlación de Pearson, para valorar la relación lineal entre las variables.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

A continuación se expone un análisis descriptivo general de la población de pacientes estudiadas, que incluyó 828 mujeres diagnosticadas y tratadas por carcinoma de mama en nuestro centro, a las que se les realizó BSCG.

4.1.1. FACTORES DE RIESGO

4.1.1.1. Edad:

En la población estudiada (n: 828), la media de edad fue de 59 años (intervalo 29-88 años, desviación estándar: 12,2). Las pacientes fueron divididas en grupos etarios para su estudio comparativo, la mayoría de los casos fueron mujeres en edades comprendidas entre los 56 y los 69 años (n: 326, 39%), mientras que solo un 7% de las mujeres estudiadas eran menores de 40 años (n: 56), ver ilustración 22.

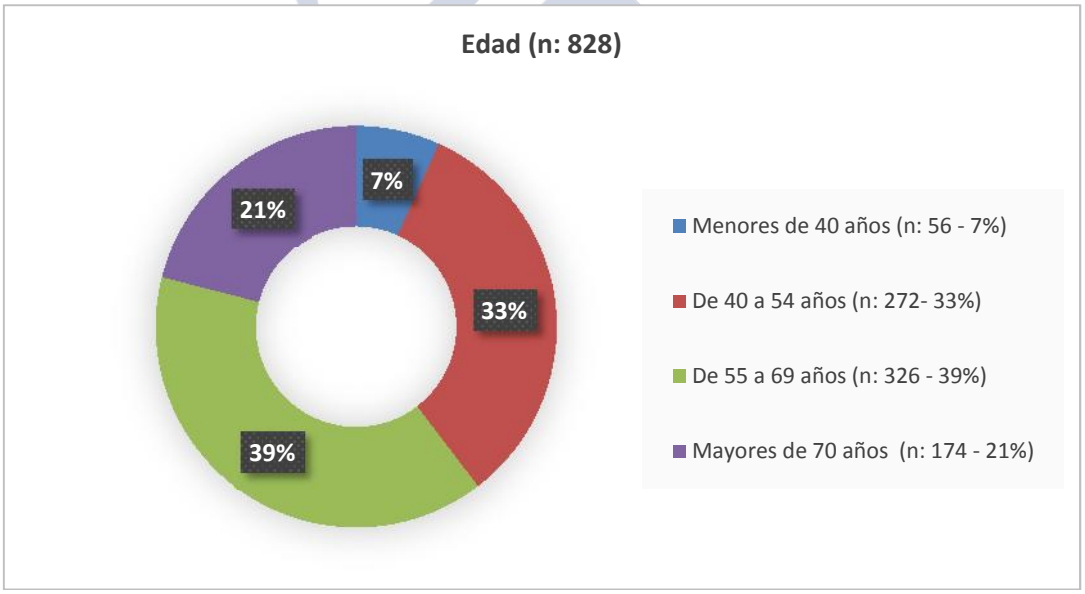


Ilustración 22. Edad, población de estudio.

4.1.1.2.Antecedentes Familiares:

Del total de las 828 pacientes de la muestra poblacional, el 34% de las pacientes incluidas en el estudio tuvo antecedentes familiares oncológicos (n: 284), ver ilustración 23. Del grupo de pacientes con, al menos, un familiar diagnosticado de cáncer, se obtuvo un total de 1139 familiares con antecedentes oncológicos (incluimos en este total el cáncer de mama).

Los familiares de primer grado, representaron un 31% del total de estos; distribuyéndose de la siguiente manera: madre (n: 176), padre (n: 163) e hijos (n: 18). Del mismo modo, los familiares de segundo grado representaron el 55% (n: 632) del total, siendo: hermanos, abuelos, tíos, nietos

y sobrinos. El 14% restante corresponde a familiares con otros grados de consanguinidad.

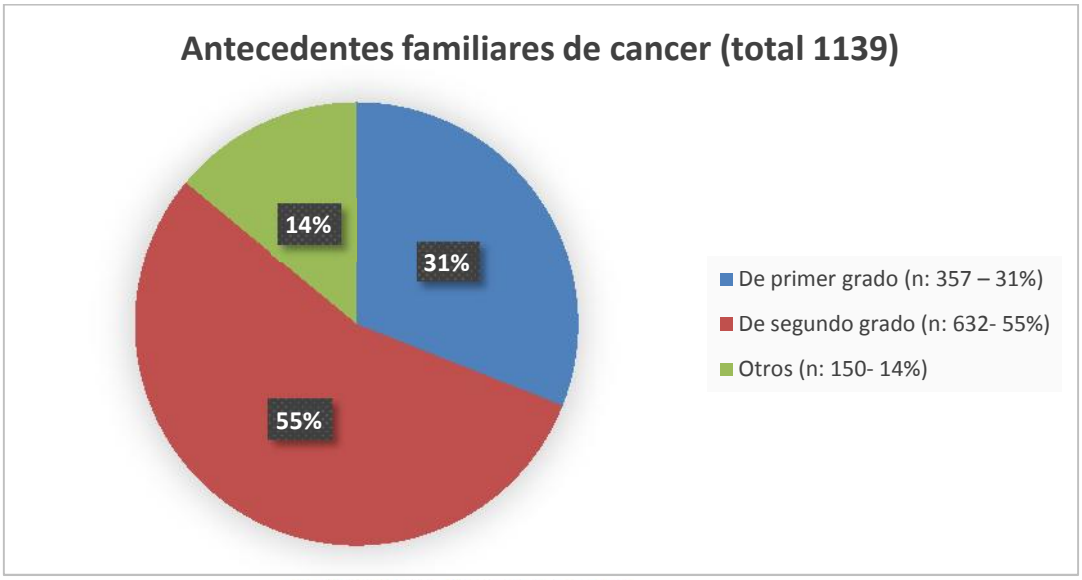


Ilustración 23. Antecedentes familiares de cáncer.

Los tipos de cáncer más comunes entre los familiares de las pacientes estudiadas, después del cáncer de mama, fueron el de pulmón (n: 115) y el de colon (n: 99). Otros cánceres ginecológicos (ovario y endometrio) representaron el 1,6% (n: 12).

El 35% de las pacientes incluidas en el estudio tenían antecedentes familiares de cáncer de mama (n: 293), como se evidencia en la ilustración 24. De este grupo de pacientes, únicamente se encontraron 8 con estudio de mutación para BRCA positivo (2,7%); sin embargo, cabe resaltar que este dato no se buscó de forma intencionada, se anotó en las que lo tenían disponible.

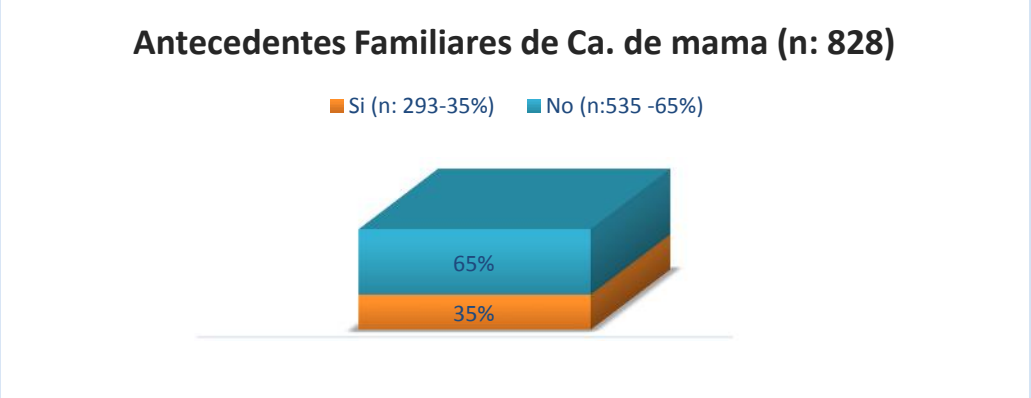


Ilustración 24. Antecedentes familiares de cáncer de mama.

4.1.1.3.Antecedentes Personales de Patología Mamaria Benigna:

El 27% del total de las pacientes incluidas en el estudio había tenido el antecedente de patología benigna de mama (n: 226). Destacando hasta un 77% de estas pacientes con

enfermedad fibroquística y/o adenomatosa y un 10% con diagnóstico previo anatomopatológico de hiperplasia atípica como se puede ver en la tabla VII.

Tabla VII. Patología mamaria benigna. Población de estudio.

Patología Mamaria Benigna - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de patología benigna de mama (n: 226)	
Enfermedad fibroquística y adenomatosa	175 (77 %)
Hiperplasia atípica	22 (10 %)
Mastitis	20 (9 %)
Lipoma	9 (4 %)

Un 36% de los antecedentes de patología benigna de mama había sido bilateral (n: 81). Mientras que el restante 31% y 33% fueron derecha (n: 71) e izquierda (n: 74) respectivamente.

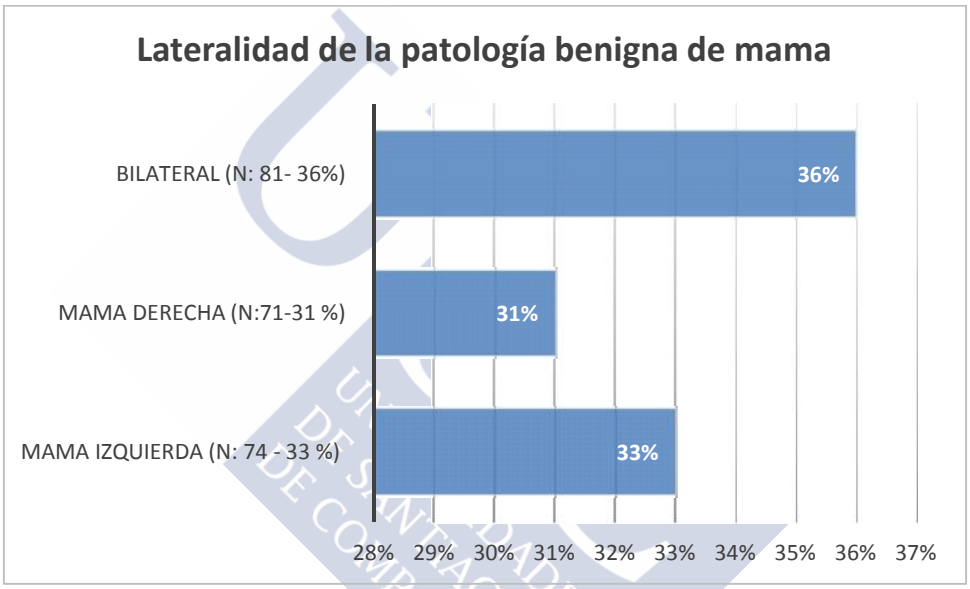


Ilustración 25. Lateralidad de la patología benigna de mama. Población de estudio.

4.1.1.4. Antecedentes Personales de Cáncer de mama:

En la población del estudio se encontró que el 1.6% de las pacientes incluidas tenían cáncer de mama bilateral (n: 13 de 828), dividiéndose en 11 sincrónicos (85 %) y 2 metacrónicos (15%).

4.1.1.5. Factores Reproductivos y hormonales:

En la población estudiada se observaron los siguientes antecedentes:

4.1.1.5.1. Menarquía.

La edad de la primera menstruación en las 819 pacientes que recordaban esta información, tuvo una media de 13 años (máximo 19, mínimo 9, desviación estándar 1,7). En el 56% fue a edades comprendidas entre los 12-15 años de edad (n: 457), considerado como la

edad habitual de menarquia, como se evidencia en la ilustración 26. Se evidenció un 33% de pacientes con una menarquía "temprana" antes de los 12 años de edad (n: 271) y un 11% tuvo una menarquía "tardía" después de los 15 años de edad (n: 91).

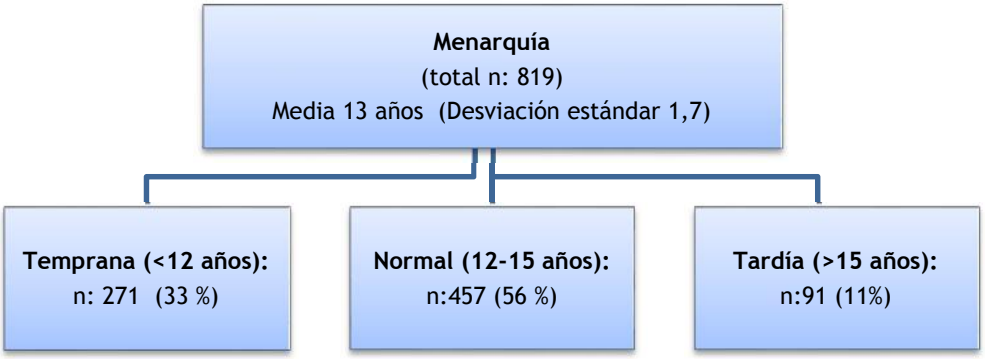


Ilustración 26. Menarquía. Población de estudio.

4.1.1.5.2. Nuliparidad.

Del total de pacientes, un 13% eran nulíparas (n: 110), y el 87% había estado embarazadas alguna vez en su vida (n: 718). La media de embarazos fue de 2,5 por paciente (con un intervalo de 1-10 embarazos y una desviación estándar de 1.5), ver tabla VIII.

Tabla VIII. Nuliparidad. Población de estudio.

Gestaciones - Población de estudio	Datos estadísticos
Gestaciones (n: 828) Nulíparas Embarazadas alguna vez	 110 (13 %) 718 (87 %)
Cantidad media de embarazos (total 718)	2,5 embarazos (DS: 1,5)
Edad del primer embarazo	25 años (DS 5)

4.1.1.5.3. Lactancia.

El 58%(n: 406) de las 701 pacientes que habían llevado sus gestaciones a término dieron lactancia materna durante una media de 6,3 meses (intervalo: 1-40 meses, desviación estándar: 6), como se evidencia en la tabla IX.

Tabla IX. Lactanci. Poblacion de estudio.

Lactancia - Población de estudio	Datos estadísticos
Lactancia (n: 701) Si No	 406 (58%) 295(42 %)
Tiempo medio de lactancia (n: 406)	6,3 meses (DS: 6)

4.1.1.5.4. Menopausia.

Se encontraban en el periodo después de la menarquia y antes de la menopausia un 26,8% del total de las pacientes (n: 222), mientras un 73,2% de las pacientes (n: 606) ya habían llegado a la menopausia, como se evidencia en la tabla X.

La media de edad de la última menstruación de las 606 pacientes que habían llegado a la menopausia fue de 49 años (intervalo 20- 60, desviación 5,3). El 85% tuvo la menopausia considerada como normal, en el intervalo de edad comprendido entre 41 – 55 años (n: 480), mientras que un 8% presentó una menopausia tardía (n: 46); es decir, después de los 55 años. Esta fue precoz, antes de los 40 años de edad, en el 7% de las pacientes menopáusicas (n: 44).

En el 83% de las pacientes post-menopáusicas ésta fue por causas naturales (n: 502), y en el restante 17% por causa artificial (n: 104). La menopausia post-quirúrgica fue la más frecuente de las artificiales (n: 93), mientras que la resultante de tratamientos de quimioterapia fue menos frecuente (n: 11).

Tabla X. Menopausia. Población de estudio.

Menopausia- Población de estudio	Datos estadísticos
Menopausia (n: 606)	49 años (DS: 5,3)
Precoz (<40 años)	44 (7 %)
Normal (41-55 años)	516 (85 %)
Tardía (> 55 años)	46 (8 %)
Causas Menopausia (n: 606)	
Natural	502 (83 %)
Artificial	104 (17 %)
Tipo de Menopausia artificial (n: 104)	
Quirúrgica	93 (89%)
Post quimioterapia	11(11%)

4.1.1.5.5. Anticonceptivos Orales y Terapia hormonal.

El 62% nunca había usado anticonceptivos (n: 510), de las 318 pacientes que si habían utilizado algún tipo de método anticonceptivo, solo 292 respondieron que métodos utilizaron, siendo los ACO los más frecuentes (n: 228, 78%), ver tabla XI. La media de tiempo de uso de anticonceptivos fue de 60 meses (intervalo: 1-324, desviación estándar: 69). El 14% de las pacientes post-menopáusicas recibió terapia hormonal sustitutiva (n: 85) durante una media de 32 meses (intervalo: 1-216 meses, desviación estándar: 41.6).

Tabla XI.Anticonceptivos y terapia hormonal - Población de estudio.

Anticonceptivos y terapia hormonal - Población de estudio	Datos estadísticos
Método Anticonceptivo (n: 292)	60 meses (DS: 69)
ACO	228 (78 %)
DIU	36 (4 %)
Combinado	28 (10%)
Terapia sustitutiva hormonal (n: 606)	32 meses (DS: 41.6)
Si	85 (14 %)
No	521 (86 %)

4.1.1.6. Hábitos y Factores Dietéticos

4.1.1.6.1. Tabaco.

De la población total del estudio el 73% de estas nunca había fumado (n: 602), ver tabla XII.

Tabla XII. Tabaco – Población de estudio.

Tabaco - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Fumadoras (n: 828)	
Nunca	602 (73 %)
Activa	132 (16 %)
Ex fumadora	94 (11%)

4.1.1.6.2. Alcohol.

El 98% de las pacientes incluidas en el estudio no consumía alcohol regularmente (n: 810). Ver tabla XIII.

Tabla XIII. Alcohol – Población de estudio

Alcohol - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Consumo de alcohol (n: 828):	
Si	18 (2%)
No	810 (98%)

4.1.1.6.3. Obesidad y sobrepeso.

Las pacientes estudiadas presentaban un índice de masa corporal medio de 27 (intervalo de 17 - 43) y un 35% de ellas se encontraba clasificada en sobrepeso (n: 291), debido a un IMC entre 25 -30 y el 28% presentaba obesidad (n: 232). Ver ilustración 27.

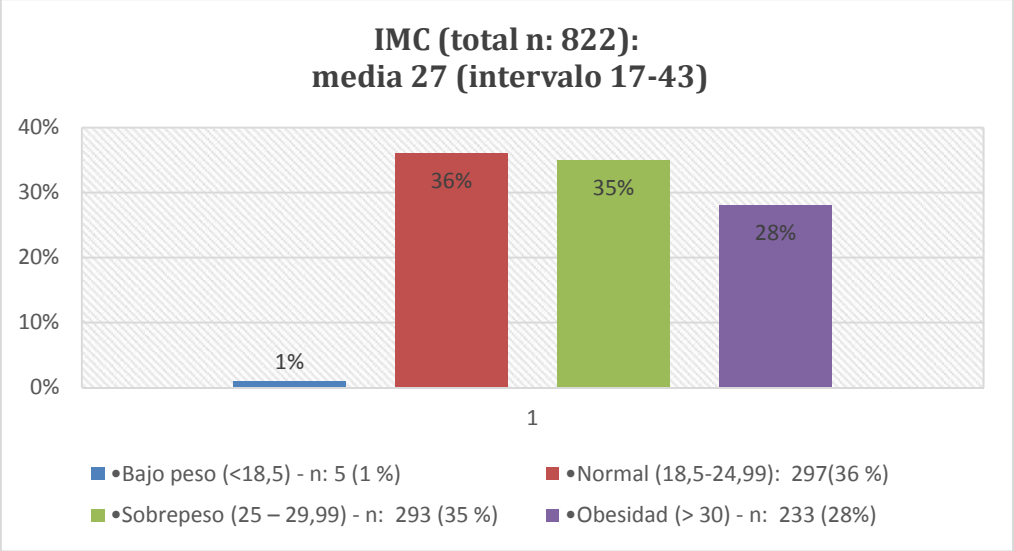


Ilustración 27. IMC población - población general.

4.1.1.6.4. Estrés.

Únicamente el 35% de las pacientes incluidas en el estudio padecía de estrés crónico y/o síndrome ansioso depresivo (n: 286), mientras que el 65 % de estas no presentaba este antecedente (n: 542), como se aprecia en la ilustración 28.

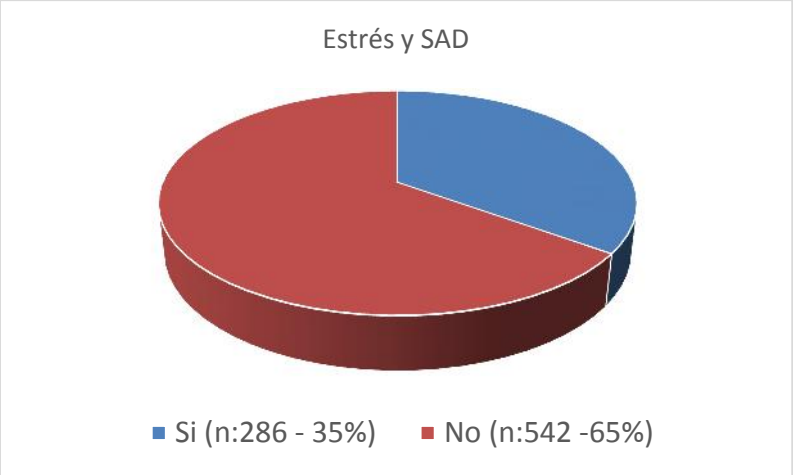


Ilustración 28. Estrés - población de estudio.

4.1.1.6.5. Comorbilidades.

Dentro de los antecedentes patológicos del grupo de pacientes estudiado, presentados en la tabla XIV, encontramos que el 33% eran hipertensas (n: 274), el 25% tenían hiperlipemia (n: 207), el 9% eran diabéticas (n: 73), el 10% eran cardiópatas (n: 79), y el 5% tenían anemia (n: 43).

Tabla XIV. Comorbilidades – Población de estudio

Comorbilidades - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
.	
HTA	
Si	274 (33 %)
No	554 (67 %)
Hiperlipemia	
Si	207 (25 %)
No	621 (75 %)
DM	
Si	73 (9 %)
No	755 (91 %)
Cardiopatía	
Si	79 (10 %)
No	749 (90 %)
Anemia	
Si	43 (5%)
No	785 (95 %)

4.1.2. DIAGNÓSTICO

4.1.2.1.Clínico y Radiológico.

El diagnóstico fue clínico por lesión palpable en el 48.6% de las pacientes incluidas en la población del estudio (n: 402), y el 51% de los tumores primarios de mama fueron no palpables y diagnosticados a partir de un cribado radiológico (n: 426). Ver ilustración 29.

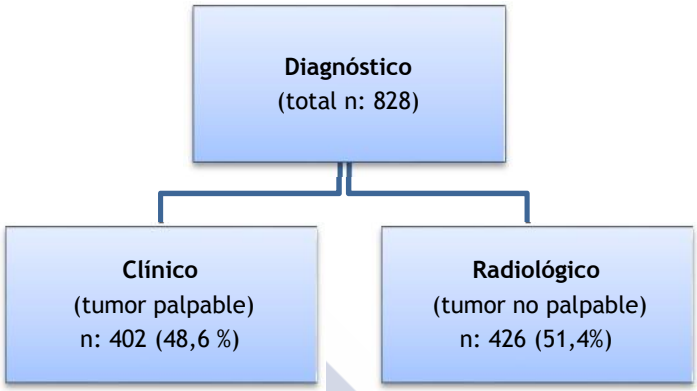


Ilustración 29. Diagnostico clínico y radiológico - Población de estudio.

4.1.2.2.Tipo de biopsia.

El 78,5% de las pacientes fue diagnosticada mediante BAG (n: 650), mientras que un 20% de las lesiones se abordaron mediante biopsia escisional (n: 166) y un 1,5% tras la realización de BAV (n: 12).

Tabla XV. Tipo de Biopsia - Población de estudio.

Tipo de Biopsia - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de Biopsia(n: 828)	
BAG	650 (78,5%)
Biopsia escisional	166 (20 %)
BAV	12 (1,5 %)

4.1.2.3.Focalidad y lateralidad.

El 91% de los tumores eran unilaterales (n: 754), siendo un 52% de las lesiones en la mama izquierda (n: 430). El 5% de los tumores fueron multifocales (n: 44), (presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y a menos de 5 centímetros del foco primario). El 2% de los tumores fueron bilaterales (n: 13), como se ve en la tabla XVI. Finalmente, un 2% fueron multicéntricos (n: 17), (2 o más focos tumorales en distintos cuadrantes de la misma mama o a más de 5 centímetros del foco primario).

Tabla XVI. Focalidad y lateralidad – Población de estudio.

Focalidad y lateralidad - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Focalidad (n: 828)	
Unilateral	754 (91%)
Multifocal	44 (5 %)
Multicéntrico	17 (2%)
Bilateral	13 (2%)
Lateralidad (n: 828)	
Derecha	398 (48%)
Izquierda	430 (52%)

4.1.2.4.Localización del tumor primario por cuadrantes.

El cuadrante más frecuentemente afectado fue el superior externo (CSE) con un 35,6% de las pacientes (n: 295), seguido del cuadrante superior interno (CSI) con un 13.6% de las pacientes (n: 113), como se observa en la ilustración 30.

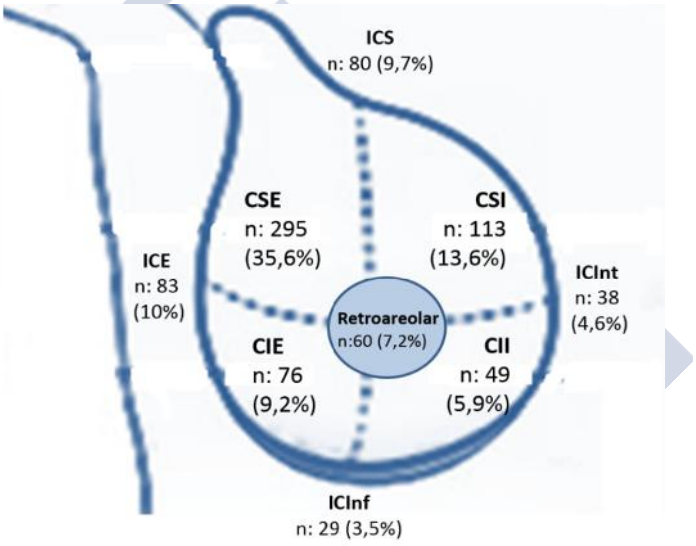


Ilustración 30. Localización del tumor primario por cuadrantes- población de estudio.

4.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO

4.1.3.1. Tipo Histológico.

Del grupo de las 828 pacientes evaluadas, un 91% de los tumores fueron infiltrantes (n: 752), y un 9% del total tuvieron como resultado de anatomía patológica un carcinoma intraductal (n: 76), como se visualiza en la ilustración 31. El tipo tumoral más prevalente fue el carcinoma ductal infiltrante (n: 632, 84%).

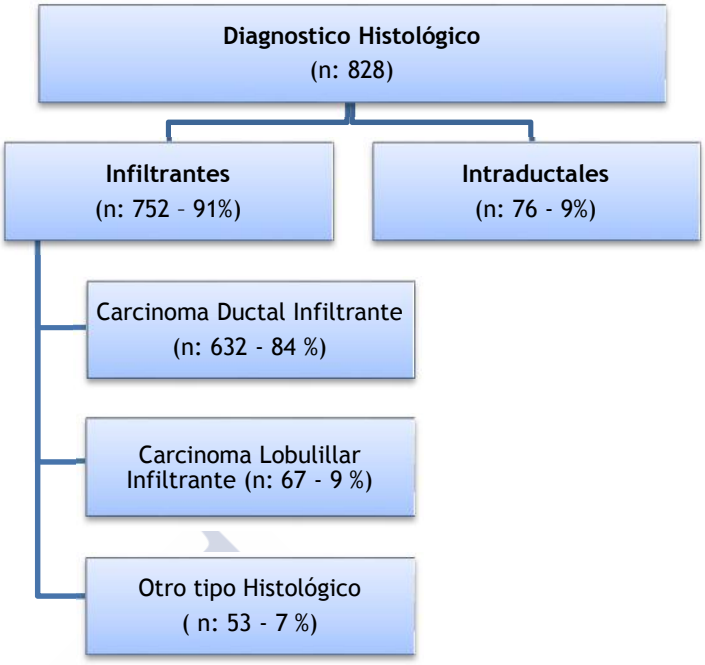


Ilustración 31. Diagnostico Histológico - población de estudio.

4.1.3.2.Tamaño del tumor y Grado de diferenciación tumoral.

La media de tamaño tumoral fue de 18 mm (intervalo 1 -80 mm, desviación estándar: 10). El grado histológico es uno de los factores pronósticos clásicos que hace referencia al grado de diferenciación celular. De las 752 pacientes con tumores infiltrantes en los que se recogió la información del grado de diferenciación tumoral, un 63% presentó un grado tumoral 2 (n: 473), como se recogen en la tabla XVII.

Tabla XVII. Tamaño y Grado de diferenciación tumoral – Población de estudio.

Tamaño y Grado de diferenciación tumoral - Población de estudio	Datos Estadísticos
Tamaño del tumor (n: 828)	18 mm (DS 10)
Grado de Diferenciación (n: 752)	
1	157 (21%)
2	473 (63 %)
3	122 (16 %)

4.1.3.3.Receptores hormonales.

Del grupo de pacientes con tumores infiltrantes el 88% presentó receptores de estrógenos positivos (n: 664), y el 80% tuvo receptores de progesterona positivos (n: 601), ver tabla XVIII.

Tabla XVIII. Receptores Hormonales– Población de estudio.

Receptores Hormonales- Población de estudio		Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Receptores Hormonales (n: 752)		
RE		
	Negativo	88 (12%)
	Positivo	664 (88 %)
RP		
	Negativo	152 (20%)
	Positivo	601 (80 %)

4.1.3.4.Her2.

Del grupo de 752 pacientes con tumores infiltrantes, un 86% presentó receptores Her2 Negativo (n: 644), como vemos en la tabla XIX.

Tabla XIX. Her2 – Población de estudio.

Her2 - Población de estudio		Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HER2 (n: 752)		
	Positivo	108 (14 %)
	Negativo	644 (86%)

4.1.3.5.Índice de proliferación (Ki67).

En el 51% de las pacientes con tumores infiltrantes se encontró un índice de proliferación alto (n: 382), como se recoge en la tabla XX. Se consideró como punto de corte el valor de 20% de ki67 para clasificarlo como alto o bajo. Este dato no fue valorable en 4 pacientes (0,5%) de acuerdo al informe de anatomía patológica.

Tabla XX. Ki67– Población de estudio.

Ki67- Población de estudio		Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Índice de proliferación (n: 752)		
	Bajo	366 (49%)
	Alto	382 (51%)
	No valorable	4 (0.5%)

4.1.3.6.Diagnóstico Molecular.

El subtipo molecular más frecuente en la población general del estudio fue el Luminal B (n: 340- 45.2%), como vemos en la ilustración 32.

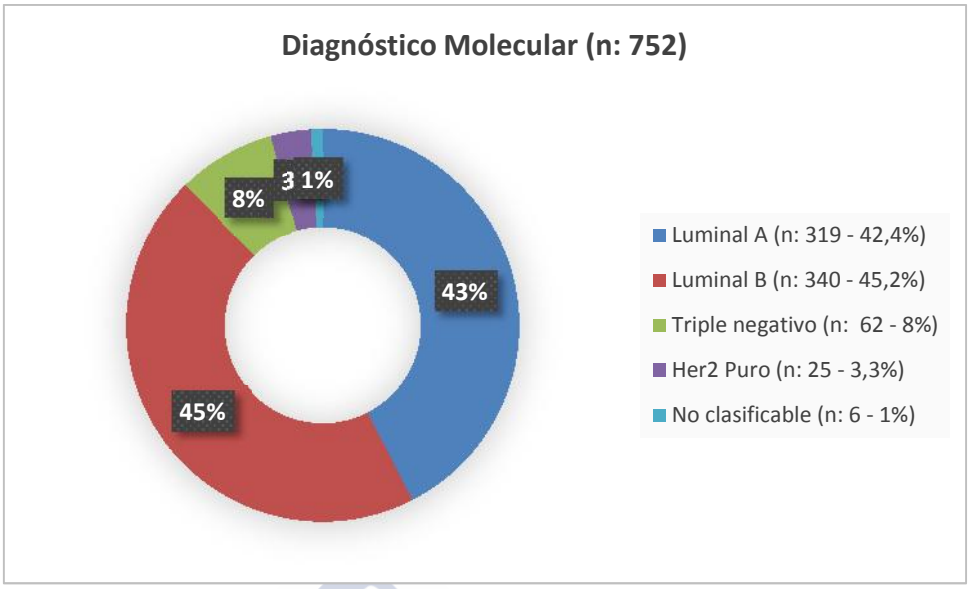


Ilustración 32. Diagnóstico Molecular - Población de estudio

4.1.3.7.Invasión linfovasscular.

EN la tabla XXI podemos ver que se evidenció invasión linfovascular en un 20.2% de las pacientes de la población general del estudio (n: 168).

Tabla XXI. Invasión linfovascular - población de estudio.

Invasión -- Población General	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Invasión linfovascular (n: 828)	
Si	168 (20,2 %)
No	660 (79,7 %)

4.1.3.8.Estadificación del tumor primario.

El 63% de las pacientes incluidas en el estudio fueron clasificadas finalmente como T1 (n: 523). Una paciente mayor de 70 años fue considerada como T4 tras la mastectomía al evidenciarse infiltración de músculo esquelético (0,1%), como se recoge en la tabla XXII.

En cuanto a la invasión ganglionar, el 64% fue clasificada como N0 (n: 529). Todas fueron M0 al diagnóstico (n: 828).

Finalmente el 46.7% de las pacientes incluidas en el estudio tuvieron un estadío I (n: 387). Las pacientes con tumores intraductales vieron modificado su estadio al tener algunas de ellas ganglios positivos, y en otros casos el estadío definitivo fue cambiado al evidenciarse que tumores inicialmente considerados intraductales fueron considerados infiltrantes al obtenerse la anatomía patológica definitiva. La infiltración ganglionar el factor determinante en subir el estadio en la mayoría de las pacientes.

Tabla XXII. Estadificación -– Población de estudio

Estadificación -- Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
T (n: 828)	
Tis	76 (9%)
1	523 (63%)
2	220 (26%)
3	8 (1%)
4	1 (0.1 %)
N (n: 828)	
0	529 (64 %)
1	230 (28%)
2	48 (6%)
3	21 (2%)
M (n: 828)	
0	828 (100 %)
Estadio (n: 828)	
IS	41 (4.9%)
I	386 (46,6%)
IIa	237 (28,6%)
IIb	91 (11%)
IIIa	49 (5,9%)
IIIb	5 (0,6%)
IIIc	19 (2,3%)

4.1.4. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

4.1.4.1.Sitio de Inyección.

A algunas de las pacientes con tumores palpables se les inyectó el radiofármaco por vía peritumoral (n: 83, 10%); sin embargo, el tipo de inyección del radiotrazador más comúnmente utilizada en la población general del estudio fue la inyección combinada (peritumoral y retroareolar) en un 61% pacientes (n: 504), y el segundo sitio de inyección más frecuente fue la retro/periareolar con un 26% (n: 216).

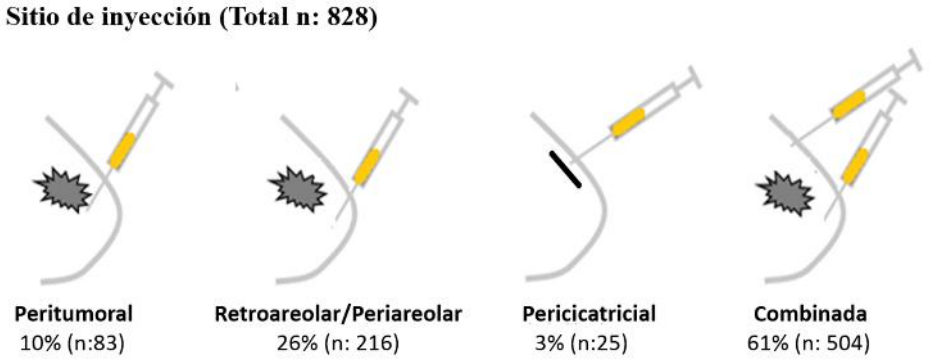


Ilustración 33. Sitio de inyección población de estudio.

4.1.4.2.Migración del trazador.

En las imágenes linfogammagráficas pre-quirúrgicas se evidenció migración del trazador al ganglio centinela en el 91% de las pacientes incluidas en el estudio (n: 755), mientras que solo un 9% de las pacientes no presentó migración del trazador (n: 73).

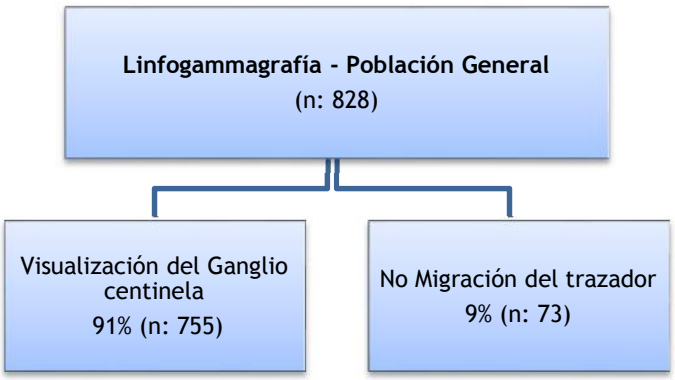


Ilustración 34. Linfogammagrafía -– Población de estudio.

El grupo de pacientes en las que no se evidenció migración del trazador fue sometido a linfadenectomía axilar, solo el 40 % de ellas presentó metástasis ganglionares (n: 31).

Entre las posibles causas de ausencia de migración del trazador (99mTc- nanocoloide) recogidas en la tabla XXIII: la edad pareció ser el factor más relevante en la población del estudio, evidenciándose una mayor probabilidad de no visualización linfogammagráfica del ganglio no centinela en las pacientes de mayor edad, ya que un 31% de estas pertenecían al grupo etario 3 con edades entre los 55 y 69 años (n: 23) y un 47% pertenecían al grupo etario 4, mayores de 70 años (n: 34).

Tabla XXIII. Posibles causas de ausencia de migración del trazador en la población de estudio.

Posibles causas de ausencia de migración del trazador en la población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)	P-valor
Edad (n: 73)		
Grupo 1 (<40 años)	3 (4%)	
Grupo 2 (40-54 años)	13 (18%)	<0,001
Grupo 3 (55-69 años)	23 (31%)	
Grupo 4 (>70 años)	34 (47%)	
IMC (n: 73)		
Normal	18 (25%)	0,124
Sobrepeso	30 (41%)	
obesidad	25 (34%)	
Tumor palpable (n: 73)		0,151
Si	37 (51%)	
No	36 (49%)	
Afectación ganglionar en linfadenectomía (n: 73)		
Si	31 (42.5%)	<0,05
No	42 (57,5%)	
Quimioterapia neoadyuvante (n: 73)		
Si	2 (3%)	0,710
No	71 (97%)	
Cirugía previa (n:73)		
SI	2 (3%)	0,797
No	71 (97%)	

Como se puede ver en la ilustración 35, la mayor parte mostró un patrón de migración axilar del trazador (n: 751 - 99,5%); asimismo, en algunas pacientes se observaron también focos de captación del trazador en otras áreas de drenaje linfático como la cadena mamaria interna (n: 73- 10%), y en la región intramamaria (n: 39 - 5%). La mayoría de pacientes drenaba a más de una región de forma simultánea; sin embargo, dos pacientes mostraron migración del trazador exclusivamente a región mamaria interna y otras dos pacientes presentaron drenaje únicamente a región intramamaria.

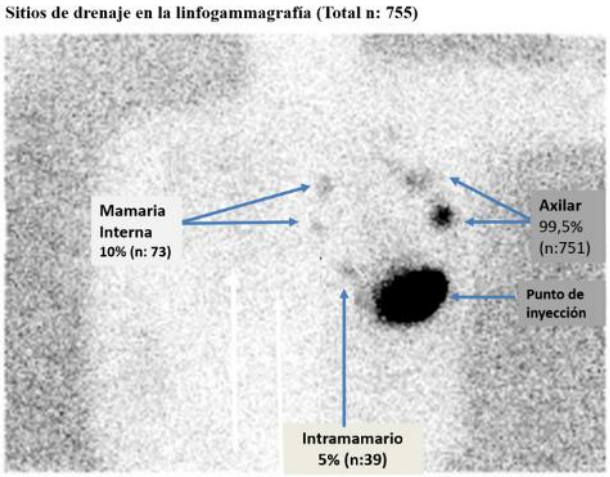


Ilustración 35. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía. Población de estudio.

4.1.4.3.Estudio anátomo-patológico del Ganglio Centinela

Se extirpó una media de 2,6 ganglios centinela (intervalo 1-6, desviación estándar: 1.4). Los ganglios centinela extirpados fueron evaluados por Anatomía Patológica mediante el método OSNA el 51,5% o por el método de tinción con hematoxilina-eosina en el 48,5%, como se recoge en la tabla XXIV

Tabla XXIV. Anatomía Patológica– Población de estudio.

Anatomía Patológica- Población de estudio	Datos estadísticos
Cantidad de ganglios centinela extirpados (n: 755)	2,6 ganglios (DS: 1.4)
Método de Estudio del ganglio centinela (n: 755)	
OSNA	389 (51,5%)
Hematoxilina-eosina	366 (48,5%)

4.1.4.4.Resultado de la BSGC.

El resultado del estudio anatomopatológico fue negativo par malignidad en el 63% de las pacientes a las que se realizó BSGC (n: 478). Del total de 277 ganglios centinela positivos para malignidad, 108 presentaron micrometástasis en alguno de los ganglios centinela resecados, como se expone en la tabla XXV.

Tabla XXV. Resultado BSGC– Población de estudio.

Resultado BSGC- Población de estudio	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Resultado de la BSGC (n: 755)	
Negativo	478 (63%)
Positivo	277 (37%)
Positividad del GC (n: 277)	
Con Micrometástasis	108 (39%)
Solo Macrometástasis	169 (61%)

4.1.5. TRATAMIENTO

4.1.5.1. Quimioterapia neoadyuvante.

Se administró quimioterapia neoadyuvante al 4.5% (n: 29) de la población general del estudio, de acuerdo a los datos recogidos en la Tabla XXVI. El 66% (n: 19) de las BSGC en este grupo de pacientes que recibieron neoadyuvancia fueron realizadas antes del inicio de esta terapéutica.

Tabla XXVI. Qt neoadyuvante– Población de estudio.

Qt neoadyuvante- Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Quimioterapia neoadyuvante (n: 828)	
Si	29 (4.5%)
No	799 (96,5%)
Momento de la neoadyuvancia	
Antes de BSGC	10 (34.5%)
Después de BSGC	18 (62%)
Desconocido	1 (3.5%)

4.1.5.2. Tipo de cirugía.

El tipo de cirugía conservadora fue la opción elegida en el 65% (n: 539) de las pacientes, ver tabla XXVII.

Tabla XXVII. Cirugía – Población de estudio.

Cirugía - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de cirugía (n: 828)	
Conservadora	539 (65,1%)
Mastectomía	289 (34,9%)

4.1.5.3. Linfadenectomía Axilar.

Se realizó linfadenectomía axilar en el 41% (n: 337) de los casos, según lo recogido en la tabla XXVIII. Del total de 337 linfadenectomías, el 21.7% fue realizado en las pacientes en las que no hubo visualización del ganglio centinela en la linfogammagrafía (n: 73), mientras que el 78,3% fue realizado por ganglios centinelas positivos para malignidad (n: 264).

Tabla XXVIII. Linfadenectomía – Población de estudio.

Linfadenectomía - Población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Linfadenectomía Axilar (n: 828)	
No	491 (59%)
Si	337 (41%)
Motivo para realizar linfadenectomía (n: 337)	
No migración en linfogammagrafía:	73 (21,7%)
Positividad de GC:	264 (78,3%)
Resultado de linfadenectomía (n: 337)	
Positiva para malignidad	117 (35%)
Negativa para malignidad	220 (65%)

El resultado de anatomía patológica del 35 % de estas linfadenectomías realizadas fue con ganglios positivos para malignidad (n: 117).

Al comparar el resultado histopatológico de la linfadenectomía con el motivo para realizarla (tabla XXIX), se obtuvo que el 32% de las linfadenectomías realizadas por positividad del ganglio centinela tenían más ganglios metastásicos residuales (n: 32), así como el 43% de las realizadas por ausencia de migración del trazador en la linfogammagrafía (n: 32).

Tabla XXIX. Resultado de linfadenectomía en función del motivo para realizarla en la población de estudio.

Resultado de linfadenectomía en función del motivo para realizarla en la población de estudio	Frecuencia (n) y porcentaje (%)	P-valor
Ganglio centinela positivo para malignidad (n: 264)		
Linfadenectomía positiva para malignidad	85 (32%)	0,009
Linfadenectomía negativa para malignidad	179 (68%)	
No migración del trazador (n: 73)		
Linfadenectomía positiva para malignidad	32 (43 %)	0,095
Linfadenectomía negativa para malignidad	41 (57%)	

Del total de 277 pacientes con ganglio centinela positivo para malignidad (ilustración 36), el 95% fueron linfadenectomizadas (n: 264). El 5% restante no fue elegida para realización de linfadenectomía debido a decisiones tomadas en el Comité de Mama (n: 13); de la siguiente manera: el 69% tenían micrometástasis (n: 9); el 55% de ellas habían realizado la BSGC antes de la intervención del tumor y tenían planeado revalorar el estado ganglionar antes de la cirugía definitiva (n: 5); y el 45% restante se derivaron a radioterapia incluyendo lecho axilar (n: 4).

No se realizó linfadenectomía axilar en 4 pacientes con GC positivo para malignidad con macrometástasis (31% de las no linfadenectomizadas), debido a decisiones de las pacientes y/o del comité de tumores, siendo casos puntuales en los que no se siguieron los protocolos de actuación establecidos.

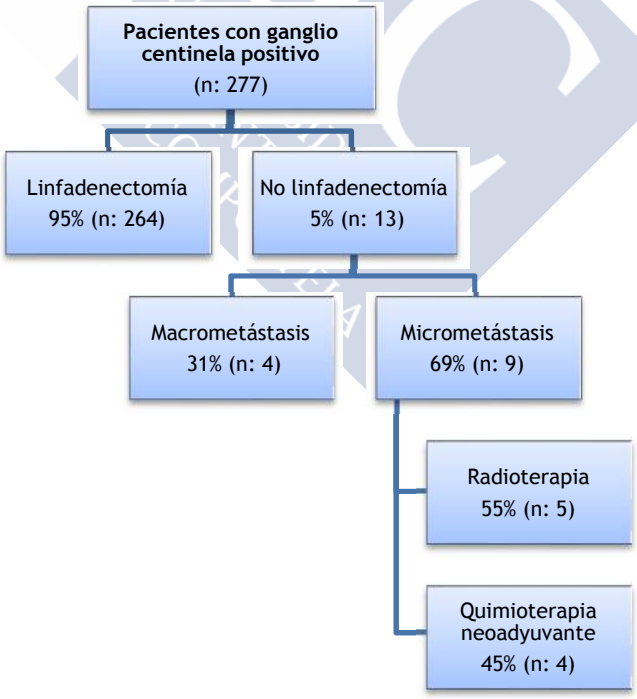


Ilustración 36. Ganglio centinela positivo -población general.

4.2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS POR GRUPO DE EDAD

4.2.1. GRUPO 1 (MENORES DE 40 AÑOS)

El grupo 1 se compone de las pacientes diagnosticadas y tratadas por carcinoma de mama en nuestro centro menores de 40 años de edad al momento del diagnóstico (n: 56). A continuación se presenta un análisis de las variables recolectadas en este grupo etario.

4.2.1.1. FACTORES DE RIESGO – Grupo 1

4.2.1.1.1. Edad:

La media de edad de las pacientes incluidas en este grupo fue de 37 años (mínimo 28, máximo 40, desviación estándar 3,1), ilustración 37.

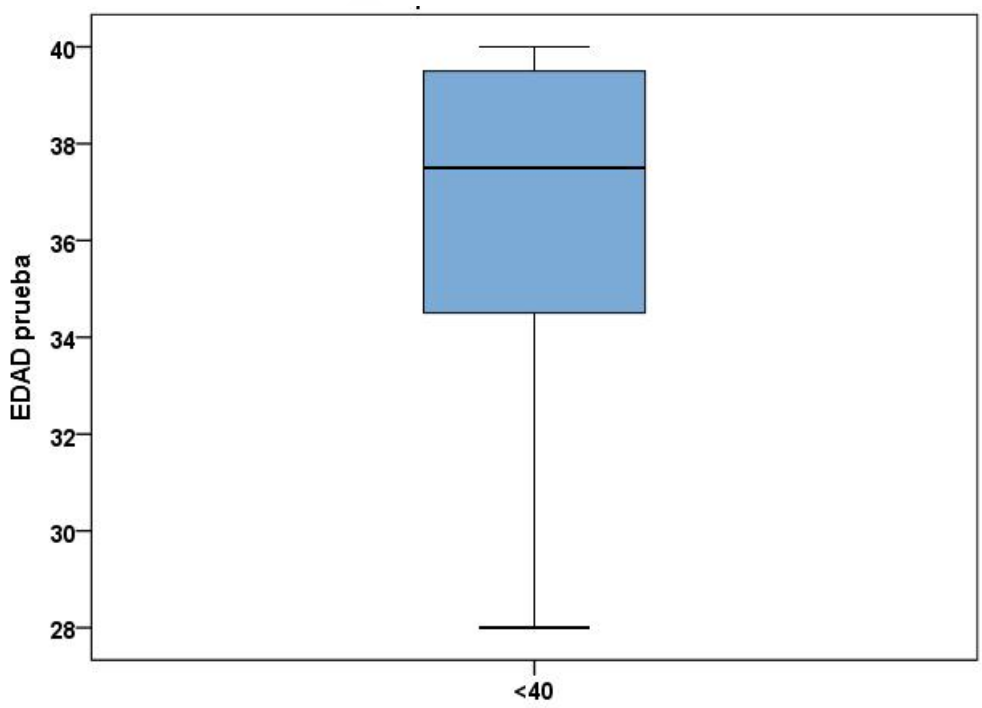


Ilustración 37. Edad - Grupo 1 (n: 56).

4.2.1.1.2. Antecedentes familiares de cáncer de mama:

El 43% de estas pacientes tuvo antecedentes familiares de cáncer de mama (n: 24), como lo muestra la tabla XXX. La mutación BRCA estaba presente en 4 pacientes de este grupo (7%).

Tabla XXX. Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 1.

Antecedentes familiares de cáncer de mama - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Antecedentes Familiares de cáncer de mama (n: 56)	
Si	24 (43%)
No	32 (57%)
Presencia de mutación BRCA (n: 56)	
Si	4 (7 %)
No	52 (93 %)
Antecedentes Familiares de otros tipos de cáncer (n: 56)	
Si	284 (34%)
No	544 (66 %)

4.2.1.1.3. Antecedentes personales de cáncer de mama:

En el grupo 1 el 4% de las pacientes presentó cáncer de mama bilateral (n: 2), de estas el 50% se trataba de pacientes con antecedente de cáncer de mama metacrónico (n: 1).

4.2.1.1.4. Antecedentes personales de patología benigna de mama:

El 34% de las pacientes de este grupo tuvo antecedentes personales de patología benigna de mama (n: 19), el 58% fue en la mama derecha (n: 11) y el tipo más común fue la enfermedad fibroquística y adenomatosa mamaria (90%, n: 17), como se evidencia en la tabla XXXI.

Tabla XXXI. Antecedentes personales de patología benigna de mama – Grupo1.

Antecedentes personales de patología benigna de mama - Grupo1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Antecedentes personales de patología benigna de mama (n:56)	
Si	19 (34%)
No	37 (66 %)
Lateralidad de la Patología Benigna (n: 19)	
Mama Izquierda	5 (26%)
Mama derecha	11 (58 %)
Bilateral	3 (16 %)
Tipo de patología benigna de mama (n: 19)	
Enfermedad fibroquística y adenomatosa	17 (90 %)
Mastitis	1 (5 %)
Lipoma	1 (5 %)

4.2.1.1.5. Factores reproductivos y hormonales:

4.2.1.1.5.1. Menarquia.

La media de edad de menarquía entre las pacientes de este grupo fue a los 13 años (mínimo 11, máximo 17, desviación estándar 1,4). El 50% de las pacientes de este grupo presentaron una menarquia temprana (n: 28). Ilustración 38.

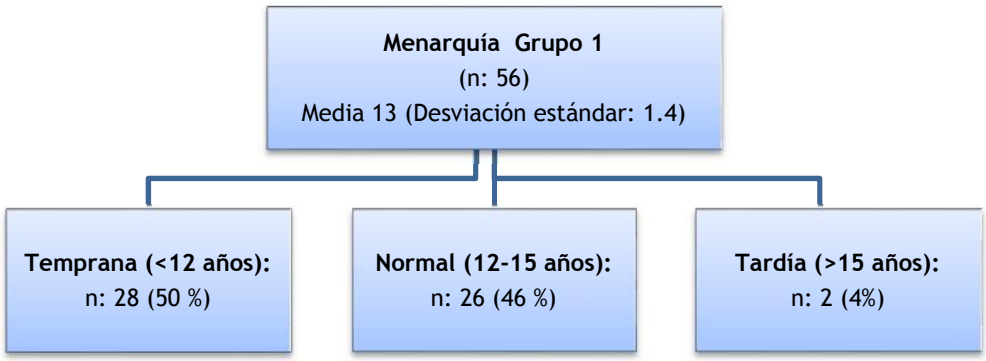


Ilustración 38. Menarquía - grupo 1.

4.2.1.1.5.2. Nuliparidad.

El 32% de las pacientes de este grupo de edad eran nulíparas (n: 18). Habían estado embarazadas 38 pacientes del mismo (68%), como podemos ver en la tabla XXXII. La media de embarazos fue de 2 (intervalo 1-4, desviación estándar 1.89). La media de edad durante el primer embarazo para las que lo habían tenido hijos fue a los 26 años (intervalo 15-37, desviación estándar 5.8).

Tabla XXXII. Gestaciones - Grupo 1.

Gestaciones - Grupo 1	Datos estadísticos
Gestaciones (n: 38)	
Nulíparas	18 (32 %)
Algún Embarazo	38 (68 %)
Cantidad media de embarazos (n: 38)	2 embarazos (DS: 1.89)
Edad del primer embarazo (n: 38)	26 años (DS: 5.8)

4.2.1.1.5.3. Lactancia.

Habían dado lactancia materna 18 pacientes (47%), durante una media de 5 meses (intervalo 1-14, desviación estándar 3,18), ver tabla XXXIII.

Tabla XXXIII. Lactancia - Grupo 1.

Lactancia - Grupo 1	Datos estadísticos
Lactancia (n: 38)	
Si	18 (47 %)
No	20 (53 %)
Tiempo medio de lactancia (n: 18)	5 meses (DS: 3.18)

4.2.1.1.5.4. Anticonceptivos orales y terapia hormonal.

El 86% había usado métodos anticonceptivos en algún momento de su vida (n: 48), en el 95% de estos casos eran anticonceptivos orales (n: 40), como lo recoge la tabla XXXIV. El tiempo

durante el cual usaron anticonceptivos tuvo una media de 76 meses (intervalo 2-240, desviación estándar: 64).inguna de las pacientes postmenopáusicas había recibido terapia hormonal sustitutiva.

Tabla XXXIV. Anticonceptivos y terapia hormonal– Grupo 1.

Anticonceptivos y terapia hormonal- Grupo 1	Datos estadísticos
Método Anticonceptivo (n: 56)	76 (DS 64)
ACO	40(95 %)
DIU	2 (5 %)

4.2.1.1.5.5. Menopausia.

En este grupo etario se encontraron 2 pacientes postmenopáusicas, una por causas naturales de menopausia precoz a los 36 años y la otra secundaria a quimioterapia, a los 37 años de edad, como se ve en la Tabla XXXV. El 100% de las pacientes post-menopaúsicas de este grupo son clasificadas como menopausia precoz (n: 2), por ser menores de 40 años de edad.

Tabla XXXV. Menopausia – Grupo 1.

Menopausia - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje &
Menopausia (n: 56)	2 (4 %)
Causas Menopausia (n: 2)	
Natural	1 (50%)
Post quimioterapia	1 (50%)

4.2.1.1.6. Hábitos y factores dietéticos:

4.2.1.1.6.1. Tabaco.

El 55% de las pacientes de este grupo nunca había fumado (31), el 36% era fumadora activa (n: 20), y el 9% era exfumadora (n: 5), como se expone en la tabla XXXVI.

Tabla XXXVI. Tabaco – Grupo 1.

Tabaco - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Fumadoras (n: 56)	
Nunca	31(55%)
Activa	20 (36 %)
Ex fumadora	5 (9 %)

4.2.1.1.6.2. Alcohol.

Ninguna de ellas mencionó el consumo habitual de alcohol. Ver tabla XXXVII.

Tabla XXXVII. Alcohol – Grupo 1.

Alcohol - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Consumo de alcohol (n: 56)	
No	56 (100 %)

4.2.1.1.6.3. Obesidad y sobrepeso.

El peso medio de las pacientes de este grupo fue de 61 kilogramos (intervalo 48-93, desviación estándar 9,7), y el índice de masa corporal medio fue 23 (intervalo 18-32, desviación estándar 3,2). La mayoría de las pacientes menores de 40 años presentaron un IMC dentro de los parámetros de normalidad (73%, n: 41), mientras que un 20% de ellas tenía sobrepeso (n: 11) y solo un 5% era obesa (n: 3), como lo muestra la ilustración 39.

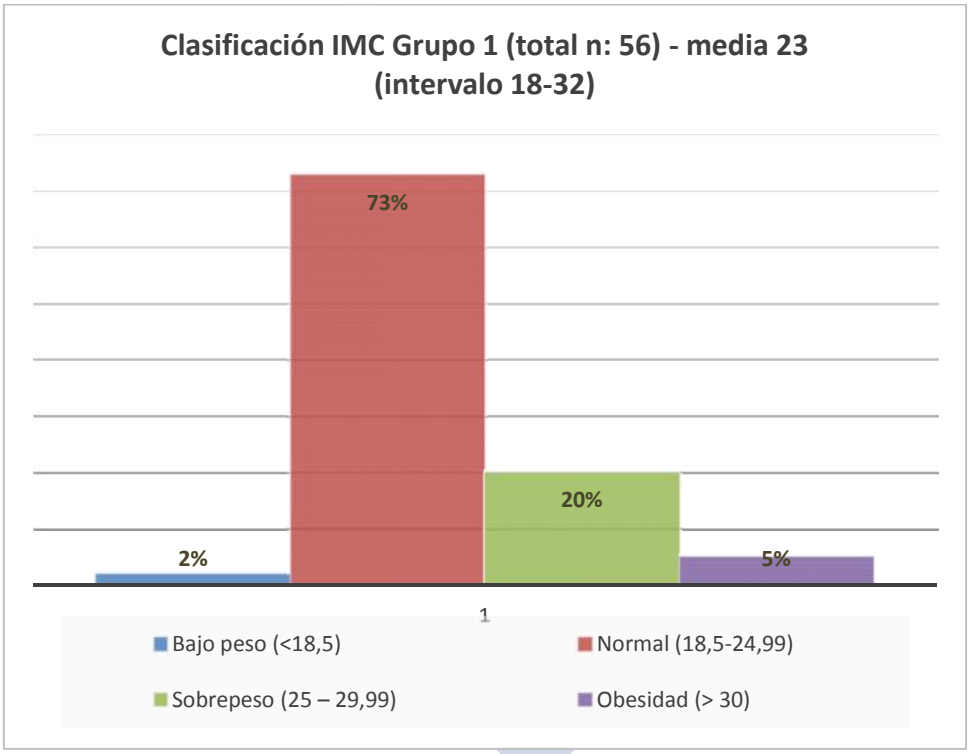


Ilustración 39. Clasificación IMC Grupo 1.

4.2.1.1.6.4. Estrés.

El estrés se presentó en el 23% de las pacientes de este grupo etario (23%, n: 13). Ver tabla XXXVIII.

Tabla XXXVIII. Estrés - Grupo 1.

Estrés - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Estrés (n: 56)	
Si	13 (23 %)
No	43 (77 %)

4.2.1.1.6.5. Comorbilidades.

Solo un 2% de las pacientes de este grupo presentó antecedentes de hipertensión, diabetes y dislipemia (n: 1, respectivamente), como se muestra en la tabla XXXIX.

Tabla XXXIX. Comorbilidades – Grupo 1.

Comorbilidades - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HTA (n: 56)	
Si	1 (2 %)
No	55 (98 %)
DM (n: 56)	
Si	1 (2 %)
No	55 (98 %)
HL (n: 56)	
Si	1 (2 %)
No	55 (98 %)
Cardiopatía (n: 56)	
No	56 (100 %)

4.2.1.2. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA – Grupo1

4.2.1.2.1. Clínico y Radiológico:

El diagnóstico fue clínico en el 75% de las pacientes de este grupo de edad debido a lesiones mamarias palpables (n: 42), como podemos ver en la ilustración 40.

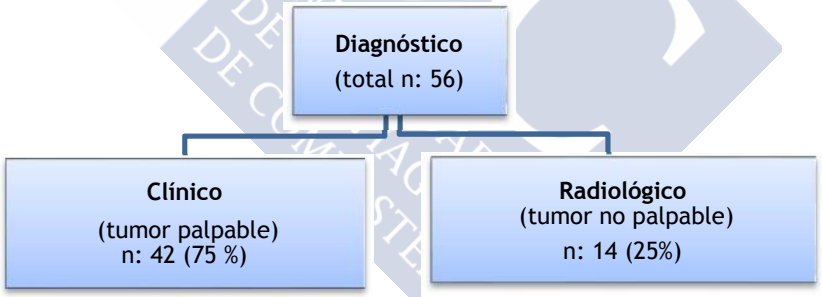


Ilustración 40. Diagnóstico - Grupo 1.

4.2.1.2.2. Tipo de biopsia:

El método de obtención de muestra histológica más utilizado fue la BAG (82%, n: 46), ver tabla XL.

Tabla XL. Tipo de Biopsia – Grupo 1.

Tipo de Biopsia - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de Biopsia (n: 56)	
Biopsia escisional	10 (18 %)
BAG	46 (82 %)

4.2.1.2.3. Focalidad y Lateralidad:

La mayoría de los tumores fueron unilaterales (82%, n: 46), mientras que solo un 4% fue bilateral (n: 2). localizados en la mama izquierda (52%, n. 29).

Tabla XLI. Focalidad y Lateralidad. Grupo 1.

Focalidad y Lateralidad- Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Focalidad (n: 56)	
Unilateral	46 (82%)
Multifocal	5 (9 %)
Multicéntrico	3 (5%)
Bilateral	2 (4 %)
Lateralidad (n: 56)	
Derecha	27 (48%)
Izquierda	29 (52 %)

4.2.1.2.4. Localización del tumor primario por cuadrantes:

La Ilustración 41. Muestra que el 37% de las lesiones de las mujeres de este grupo etario se encontraron en el cuadrante superior externo (n: 21), seguido del cuadrante inferior externo y el cuadrante inferior interno con 11% de las pacientes respectivamente (n: 6 c/u).

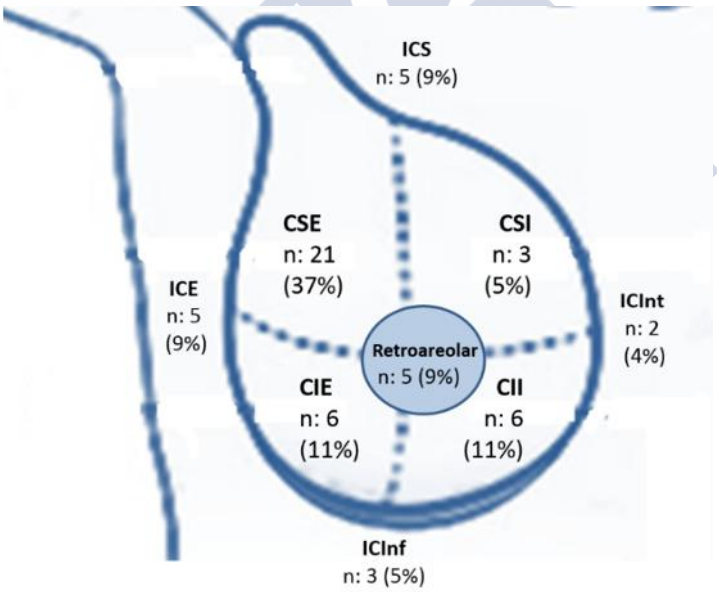


Ilustración 42. Localización del tumor primario por cuadrantes.

4.2.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO – Grupo 1

4.2.1.3.1. Tipo Histológico:

El 96% de los tumores evaluados en este grupo etario fueron infiltrantes (n: 54), como se puede ver en la ilustración 43. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en el grupo de pacientes menores de 40 años (87%, n: 47).

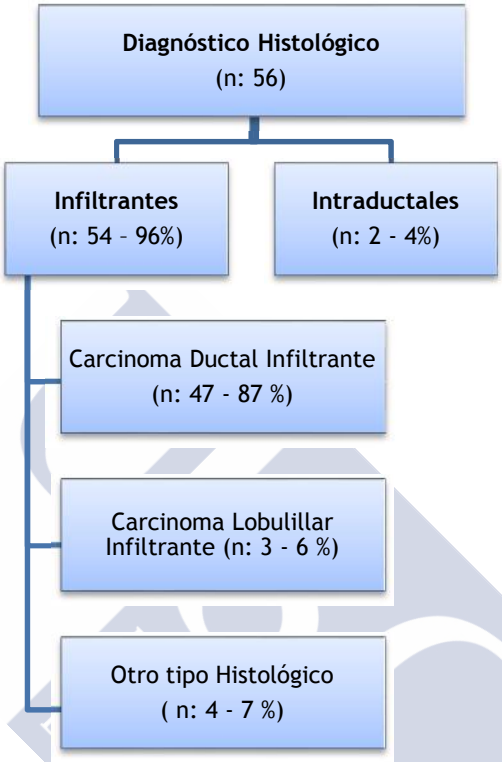


Ilustración 43. Diagnóstico Histológico - Grupo 1.

4.2.1.3.2. Tamaño tumoral y grado de diferenciación tumoral:

La media del tamaño tumoral en este grupo etario fue de 20 mm (intervalo de 5 a 65 mm, desviación estándar 10.7). El grado tumoral del 54% de las pacientes (n. 29) fue el grado 2, como se puede ver en la tabla XLII.

Tabla XLII. Tamaño y grado de diferenciación tumoral – Grupo 1.

Tamaño y grado de diferenciación tumoral - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tamaño del tumor (n: 54)	20,1 mm (DS: 10.7)
Grado de Diferenciación (n: 54) 1 2 3	 6 (11 %) 29 (54 %) 19 (35 %)

4.2.1.3.3. Receptores hormonales:

Los receptores estrogénicos fueron positivos en el 82% de estas pacientes (n: 44), y los receptores de progesterona fueron positivos en el 78% (n: 42), como se expone en la tabla XLIII.

Tabla XLIII. Receptores Hormonales – Grupo 1.

Receptores Hormonales - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Receptores Hormonales (n: 54)	
RE	Negativo 10 (18,5%) Positivo 44 (81,5%)
RP	Negativo 12 (22%) Positivo 42 (78 %)

4.2.1.3.4. Her2:

El 76% de este grupo de edad presentó negatividad para los receptores Her2 (n: 41), como vemos en la Tabla XLIV.

Tabla XLIV.Her2– Grupo 1.

Her2- Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HER2 (n: 54)	
Negativo	41 (76%)
Positivo	13 (24%)

4.2.1.3.5. Índice de proliferación (Ki67):

El índice de proliferación fue alto en el 70% (n: 38) de las pacientes de este grupo etario, como se expone en la tabla XLV.

Tabla XLV. Ki67– Grupo 1.

Ki67- Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Índice de proliferación (n: 54)	
Bajo	16 (30 %)
Alto	38 (70 %)

4.2.1.3.6. Diagnóstico Molecular:

El diagnóstico molecular más frecuente en este grupo etario fue el luminal B (53,7%, n: 29), como se puede evidenciar en la ilustración 44.

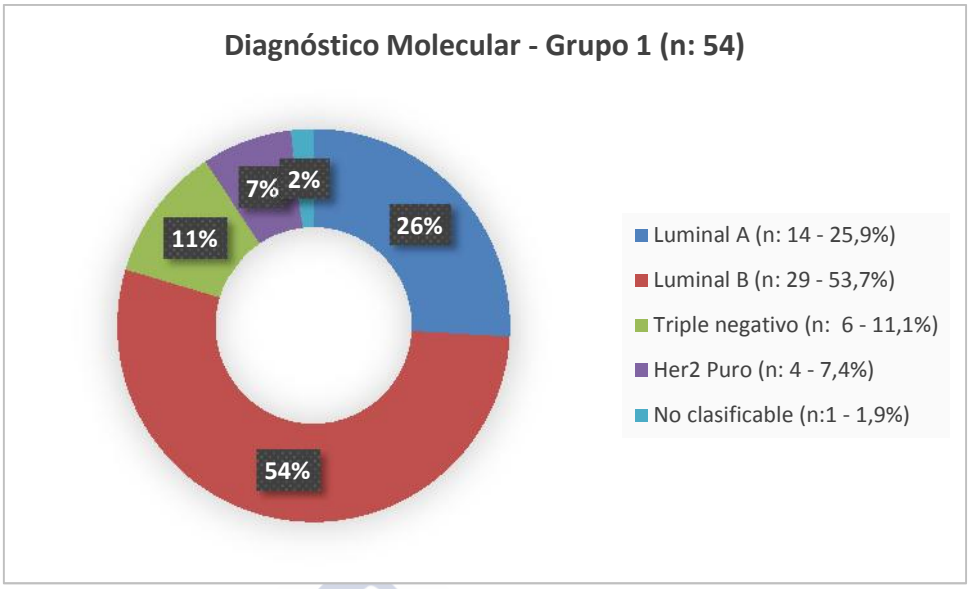


Ilustración 44. Diagnóstico Molecular - Grupo 1.

4.2.1.3.7. Invasión linfovascular:

Se evidenció invasión linfovascular en el 30% de pacientes de este grupo (n: 17), como se ve en la tabla tabla XLVI.

Tabla XLVI. Invasión Linfovascular– Grupo 1.

Invasión Linfovascular- Grupo 1	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Invasión Linfovascular (n: 56)	
Si	17 (30%)
No	39 (70%)

4.2.1.3.8. Estadificación Tumoral:

La tabla XLVII muestra que el estadio tumoral más frecuente en este grupo etario fue el IIa (39%, n: 22). El 62.5% de los tumores fueron estadificados como T1 (n: 35). El 48.2% de la estadificación ganglionar fue N0 (n: 27). El 100% fue estadificada como M0 (n: 56).

Tabla XLVII. Estadificación - Grupo 1.

Estadificación - Grupo 1	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
T (n: 56)	
Tis	2 (3,6%)
1	35(62,5%)
2	19 (33,9%)
N (n: 56)	
0	27 (48,2 %)
1	23 (41,1%)
2	5 (8,9 %)
3	1 (1,8 %)
M (n: 56)	
0	56 (100 %)
Estadio (n: 56)	
IS	1 (2%)
I	18 (32%)
IIa	22 (39 %)
IIb	9 (16 %)
IIIa	6 (11 %)

4.2.1.4. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA – Grupo1

4.2.1.4.1. Sitio de Inyección:

El sitio de inyección combinada (peritumoral + retroareolar) del radiotrazador fue la más usada en este grupo (63%, n: 35), seguida de la inyección peritumoral que representó un 18% (n: 10) del total, como se puede apreciar en la ilustración 45.

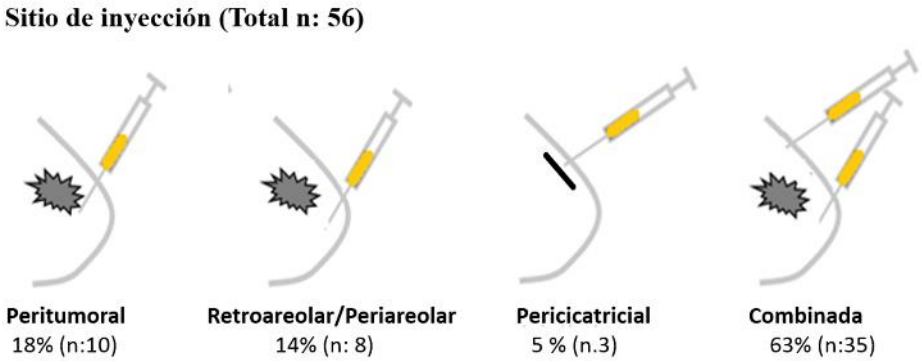


Ilustración 45. Sitio de Inyección - Grupp 1.

4.2.1.4.2. Migración del trazador:

En la linfogammagrafía del ganglio centinela se visualizó migración del trazador en el 95% de las pacientes (n.53), mientras que no se evidenció migración del radiofármaco en el 5% de este grupo etario (n: 3), como se puede ver en la ilustración 46.

Como posibles causas identificables para la ausencia de visualización del ganglio centinela en este grupo etario se encontró que: se encuentra el sobrepeso (n: 1), un resultado de

anatomía patológica de linfadenectomía con ganglios positivos para malignidad (n: 1), sin evidenciarse algún otro factor que pudiese justificar la ausencia de migración del trazador en la paciente restante.

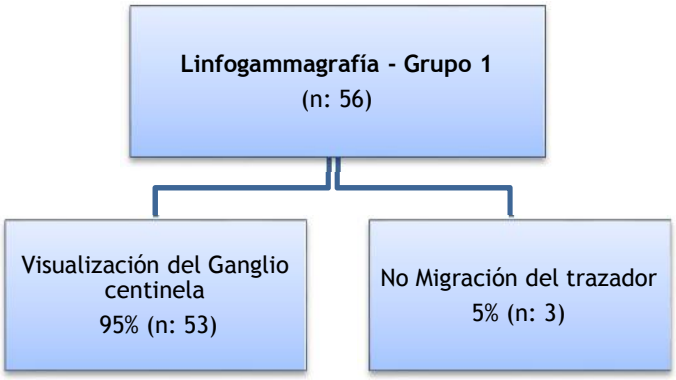


Ilustración 46. Linfogammagrafía - Grupo 1.

Del grupo de pacientes en las que se logró visualizar en ganglio centinela en la imagen gammagráfica (Ilustración 47), se observó migración a la región axilar en el 100% de los casos (n: 53), y drenaje de forma simultánea en algunas pacientes a la región mamaria interna (25%, n: 13), a la región intramamaria (9%, n: 5).

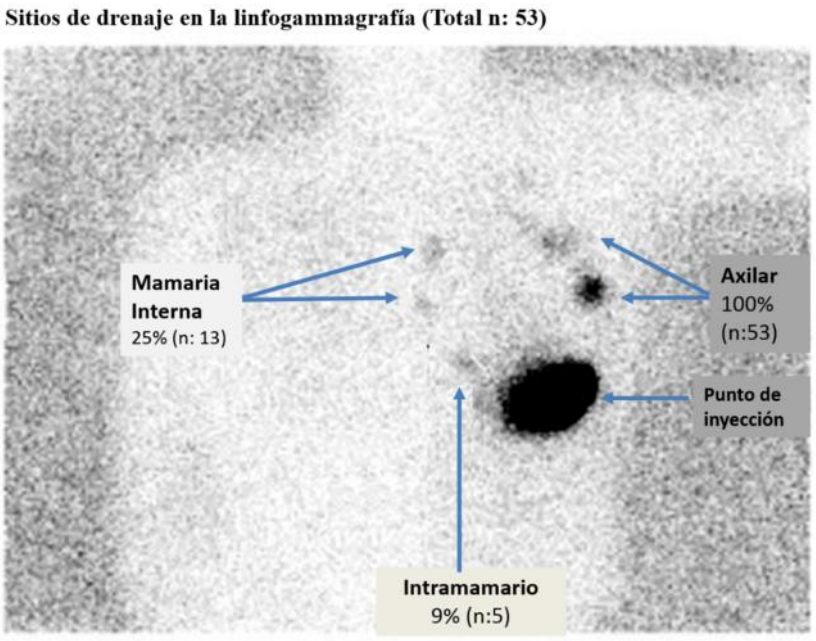


Ilustración 47. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía. Grupo 1.
Nota: la mayoría de pacientes mostró migración a más de una región de drenaje linfático simultáneamente.

4.2.1.4.3. Estudio Anátomo-patológico del Ganglio Centinela:

La media de ganglios centinela extirpados en el acto quirúrgico fue de 3 (intervalo 1-6, desviación estándar 1,3). El método de valoración del ganglio centinela más usado en este grupo etario fue la tinción con hematoxilina eosina (54%, n: 30), como lo vemos en la tabla XLVIII, mientras que el OSNA solo se usó en el 46% de estas.

Tabla XLVIII. Anatomía patológica– Grupo 1.

Anatomía patológica- Grupo 1	Datos estadísticos
Ganglios centinela extirpados (n: 53)	2,8 ganglios (DS 1.3)
Método de Estudio del ganglio centinela (n: 56) OSNA Hematoxilina-eosina	 26 (46%) 30 (54%)

4.2.1.4.4. Resultado de la BSGC:

De las 53 pacientes de este grupo en las que se llevó a cabo la biopsia del ganglio centinela, 29 (55%) presentaron al menos un ganglio centinela positivo para malignidad al ser analizado por anatomía patológica. El 41% de estas presentó micrometástasis (n: 12), como vemos en la tabla XLIX.

Tabla XLIX. Resultado de la BSGC– Grupo 1.

Resultado de la BSGC- Grupo 1	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Resultado de la BSGC (n: 53) Negativo Positivo	 24 (45 %) 29(55 %)
Positividad del GC (n: 29) Con Micrometástasis Solo Macrometástasis	 12 (41%) 17 (59 %)

4.2.1.5. TRATAMIENTO – Grupo 1

4.2.1.5.1. Quimioterapia neoadyuvante:

La quimioterapia neoadyuvante fue administrada en 7 pacientes de este grupo (12,5%), como se aprecia en la tabla L. Tres estas pacientes realizaron la biopsia del ganglio centinela antes de la administración de la quimioterapia neoadyuvante (43%).

Tabla L. Qt neoadyuvante– Grupo 1.

Qt neoadyuvante- Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Quimioterapia neoadyuvante (n: 56) Si No	 7 (12,5 %) 49(87,5 %)
Momento de quimioterapia neoadyuvante (n: 7) Antes de BSGC Después de BSGC	 3 (42,8 %) 4 (57,1 %)

4.2.1.5.2. Tipo de cirugía:

La cirugía conservadora de la mama fue la más comúnmente elegida en este grupo etario (66,1%, n: 37), como se expresa en la tabla LI.

Tabla LI. Cirugía – Grupo 1.

Cirugía - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de cirugía (n: 56)	
Conservadora	37(66,1%)
Mastectomía	19 (33,9%)

4.2.1.5.3. Linfadenectomía:

Al 52% de las pacientes de este grupo etario les realizaron linfadenectomía axilar (n: 29). El 90% de las linfadenectomías fueron realizadas por positividad del ganglio centinela para malignidad (n: 26), el 10% fue debido a no visualización del GC en la gammagrafía.

El resultado de anatomía patológica de la linfadenectomía tuvo ganglios positivos para malignidad en el 28% de las pacientes linfadenectomizadas en este grupo etario (n: 8).

Tabla LII. Linfadenectomía – Grupo 1.

Linfadenectomía - Grupo 1	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Linfadenectomía Axilar (n: 56)	
No	27 (48%)
Si	29 (52 %)
Motivo de linfadenectomía (n: 29)	
No Migración	3 (10%)
Positividad GC	26 (90%)
Resultado de linfadenectomía (n: 29)	
Positiva para malignidad	8 (28%)
Negativa para malignidad	21 (72%)

A tres de las pacientes de este grupo con ganglio centinela positivo para malignidad no se les realizó linfadenectomía axilar, porque la BSGC fue realizada previamente a la quimioterapia neoadyuvante, antes de la cirugía definitiva del tumor (ilustración 48).

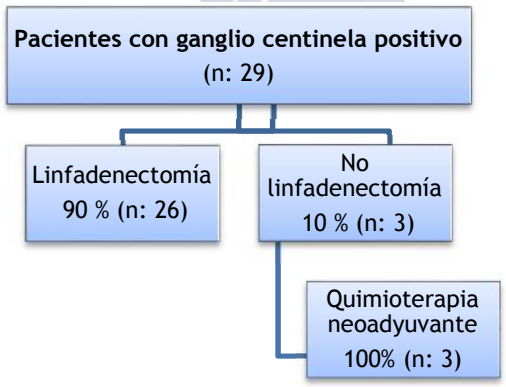


Ilustración 48. Ganglios centinela positivos - Grupo 1.

4.2.2. GRUPO 2 (ENTRE 40 Y 54 AÑOS)

El grupo 2 está compuesto por pacientes diagnosticadas y tratadas por carcinoma de mama en nuestro centro con edades comprendidas entre los 40 y 54 años al momento del diagnóstico (n: 272). A continuación se presenta un análisis descriptivo de las características de estas.

4.2.2.1. FACTORES DE RIESGO – Grupo 2

4.2.2.1.1. Edad:

La media de edad de las pacientes incluidas en este grupo fue de 49 años (mínimo 41, máximo 48, desviación estándar 3,7), ver ilustración 49.

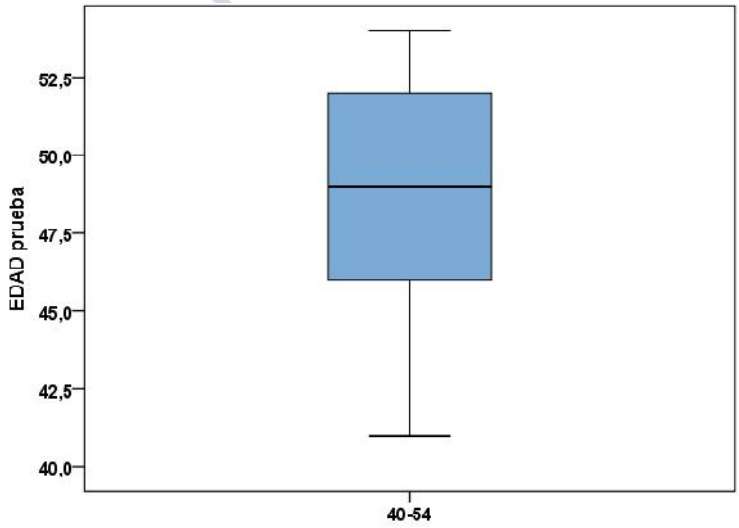


Ilustración 49. Edad - Grupo 2 (n: 272).

4.2.2.1.2. Antecedentes familiares de cáncer de mama:

El 38% de las pacientes de este grupo tuvo antecedentes familiares de cáncer de mama (n: 104). Dos pacientes tenían estudio positivo de la mutación BRCA en la historia clínica, como podemos ver en la Tabla LIII.

Tabla LIII. Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 2.

Antecedentes familiares de cáncer de mama - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Antecedentes Familiares de cáncer de mama (n: 272)	
Si	104 (38%)
No	168 (62%)
Presencia de mutación BRCA (n: 272)	
Si	2 (1%)
No	270 (99%)
Antecedentes Familiares de otros tipos de cáncer (n: 272)	
Si	98 (36%)
No	174 (64 %)

4.2.2.1.3. Antecedentes Personales de Cáncer de mama:

El 1% de las pacientes de este grupo tuvo cáncer de mama bilateral (n: 2), de los cuales el 50% fueron sincrónicos, el otro 50% metacrónicos.

4.2.2.1.4. Antecedentes personales de patología benigna de mama:

En la tabla LIV podemos ver que el 37% tenían antecedente de patología benigna de mama (n: 101), el tipo más común fue la enfermedad fibroquística mamaria (76%, n: 77).

Tabla LIV. Antecedentes personales de patología benigna de mama – Grupo 2.

Antecedentes personales de patología benigna de mama - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje(%)
Antecedentes personales de Patología benigna de mama (n:272)	
Si	101 (37 %)
No	171 (63 %)
Lateralidad de la Patología Benigna (n: 101)	
Mama Izquierda	24 (23.8%)
Mama derecha	32 (31.7%)
Bilateral	45 (44.5%)
Tipo de patología benigna de mama (n: 101)	
Enfermedad fibroquistica y adenomatosa	77 (76%)
Hiperplasia y atipia	12 (11.7 %)
Mastitis	6 (5,9%)
Lipoma	6 (5,9%)

4.2.2.1.5. Factores reproductivos y hormonales:

4.2.2.1.5.1. Menarquía.

La edad media de la primera menstruación fue 13 años (mínimo 10, máximo 17, desviación estándar 1,38), como se expresa en la ilustración 50. El 59% de las pacientes de este grupo presentó una menarquia considerada como en edad normalmente los 12 y 15 años (n: 161).

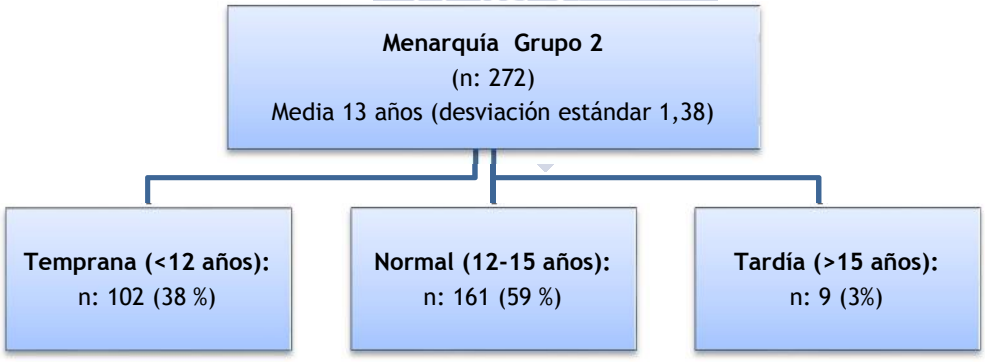


Ilustración 50. Menarquía - Grupo 2.

4.2.2.1.5.2. Nuliparidad.

El 15% de las pacientes de este grupo eran nulíparas (n: 41). Habían estado embarazadas 231 pacientes de este grupo, como se expone en la tabla LV.. La media de edad del primer embarazo fue 25 años (intervalo 16-39, desviación estándar 5,3).

Tabla LV. Gestaciones – Grupo 2.

Gestaciones - Grupo 2	Datos estadísticos
Gestaciones (n: 272)	
Nulíparas	41 (15%)
Algún Embarazo	231 (85 %)
Edad del primer embarazo (n: 220)	25 años (DS: 5,3)

4.2.2.1.5.3. Lactancia.

Habían dado lactancia materna 12 mujeres de este grupo (45%), durante una media de 5 meses (inérvalo 1-36, desviación estándar 5,3). Ver tabla LVI.

Tabla LVI. Lactancia – Grupo 2.

Lactancia - Grupo 2	Datos estadísticos
Lactancia (n:265)	
Si	120 (45 %)
No	145 (55 %)
Tiempo medio de lactancia (n: 113)	5 meses (DS: 5,3)

4.2.2.1.5.4. Anticonceptivos orales y terapia hormonal.

Un total de 151 pacientes había usado métodos anticonceptivos en algún momento de su vida (55%), en el 73% de estos casos se había usado anticonceptivos orales (n: 105), como vemos en la tabla LVII. La media del tiempo de uso de anticonceptivos para este grupo etario fue de 67 meses (intervalo 1-300, desviación estándar 74)

Tabla LVII. Anticonceptivos y terapia hormonal – Grupo 2.

Anticonceptivos y terapia hormonal - Grupo 2	Datos estadísticos
Método Anticonceptivo (n: 151)	67 (DS: 74)
ACO	105 (73 %)
DIU	21 (15 %)
Combinado	17 (12%)
Terapia Sustitutiva Hormonal (n: 105)	
Si	10 (9,5%)
No	95 (90,5%)

4.2.2.1.5.5. Menopausia.

El 40% de pacientes de este grupo habían alcanzado la menopausia (n: 109), el 75% había sido de forma natural; con una media de edad de 47 años (intervalo 30-57 años, desviación estándar 4.6). Ver tabla LVIII.

Tabla LVIII. Menopausia – Grupo 2.

Menopausia - Grupo 2	Datos estadísticos
Menstruando Menopausia	163 (60%) 109 (40%)
Edad de Menopausia (n :109) Precoz (<40 años) Normal (41-55 años)	47 años (DS: 4.6) 14 (13 %) 95 (87 %)
Causa Menopausia (n: 105) Natural Post quimioterapia Cirugía	 79 (75%) 21 (20%) 5 (5%)

4.2.2.1.6. Hábitos y factores dietéticos:

4.2.2.1.6.1. Tabaco.

El 50% de ellas nunca había fumado (n: 138), el 28% era fumadora activa (n: 75), y el 22% era exfumadora (n: 59), como se describe en la tabla LIX.

Tabla LIX. Tabaco– Grupo 2.

Tabaco- Grupo 2	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Fumadoras (n: 272) Nunca Activa Ex fumadora	 138 (50%) 75 (28 %) 59 (22 %)

4.2.2.1.6.2. Alcohol.

El 3% de las pacientes de este grupo mencionó el consumo habitual de alcohol (n: 9), como evidenciamos en la tabla LX.

Tabla LX. Alcohol – Grupo 2.

Alcohol - Grupo 2	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Consumo de alcohol (n: 272) Si No	 9 (3 %) 263 (97 %)

4.2.2.1.6.3. Obesidad y sobrepeso.

El peso medio de las pacientes de este grupo fue de 67 kilogramos (intervalo 43-114, desviación estándar 12,5), y el índice de masa corporal medio fue 26 (intervalo 17-41, desviación estándar 4,4). Como es evidente en la ilustración 51. , la mayoría de las pacientes entre 40 y 54 años presentaron un IMC dentro de los parámetros de normalidad (47%, n: 127), mientras que el 34% presentaban sobrepeso (n: 93) y un 16% se encontraba en el rango de obesidad (n: 49).

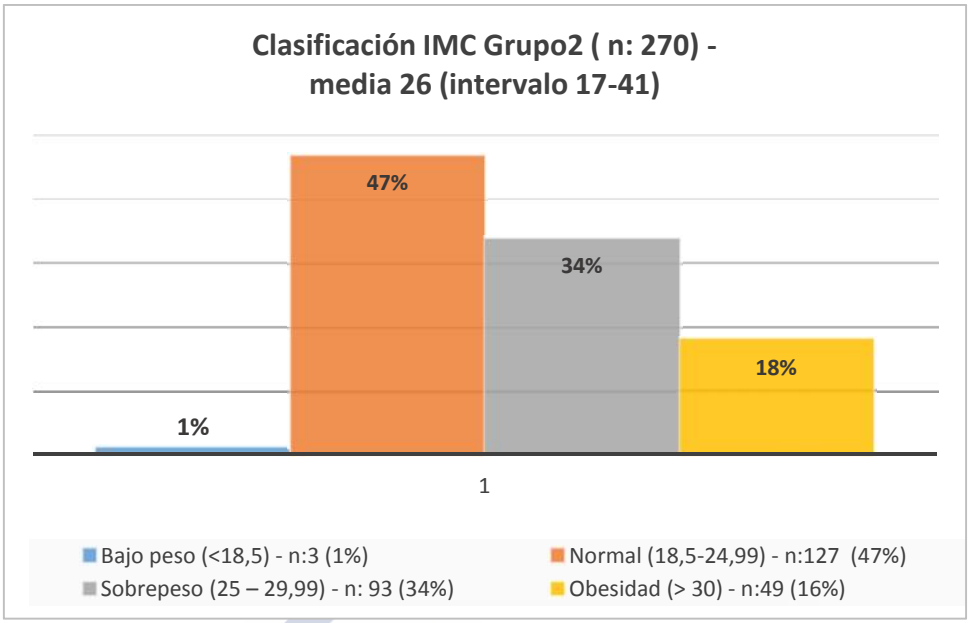


Ilustración 51. Clasificación IMC - Grupo 2.

4.2.2.1.6.4. Estrés.

El 26.5% de las pacientes de este grupo presentó estrés como factor de riesgo (n: 72), como vemos en la tabla LXI.

Tabla LXI. Estrés – Grupo 2.

Estrés - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Estrés (n: 272)	
Si	72 (26,5 %)
No	200 (73,5 %)

4.2.2.1.6.5. Comorbilidades.

La tabla LXI muestra que la dislipemia fue la patología más prevalente con un 34% de las pacientes (n: 93) de este grupo etario.

Tabla LXII. Comorbilidades – Grupo 2.

Comorbilidades - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HTA (n: 272)	
Si	37 (14 %)
No	235 (86 %)
DM (n: 272)	
Si	9 (3,3 %)
No	263(97 %)
HL (n: 272)	
Si	93 (34 %)
No	233 (86 %)
Cardiopatía (n: 272)	
Si	7 (3%)
No	265 (97 %)

4.2.2.2. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA – Grupo 2

4.2.2.2.1. Clínico y Radiológico:

La sospecha diagnóstica fue radiológica en el 53% de las pacientes de este grupo de edad, en relación con lesiones mamarias no palpables (n: 144), como vemos en la ilustración 52.

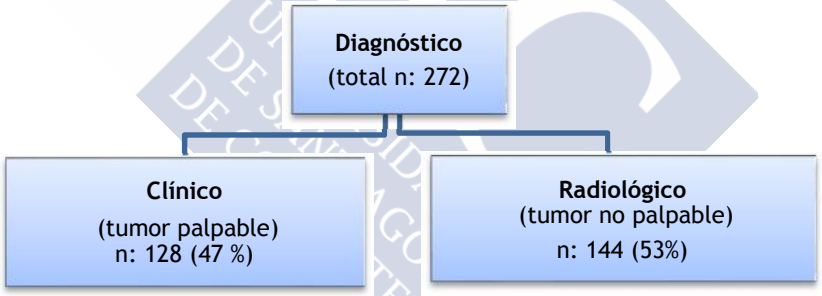


Ilustración 52. Diagnóstico - Grupo 2.

4.2.2.2.2. Tipo de biopsia:

El método de obtención de muestra histológica más utilizado fue la BAG (75%, n: 203), como vemos en la tabla LXIII.

Tabla LXIII. Tipo de Biopsia – Grupo 2.

Tipo de Biopsia - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de Biopsia(n: 272)	
Biopsia escisional	65 (24 %)
BAG	203 (75 %)
BAV	4 (1%)

4.2.2.2.3. Focalidad y Lateralidad:

La mayoría de los tumores fueron unilaterales (92%, n: 250), localizadas en la mama izquierda (53%, n. 145), como se evidencia en la tabla LXIV.

Tabla LXIV. Focalidad y lateralidad – Grupo 2.

Focalidad y lateralidad - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Focalidad (n: 272)	
Unilateral	250 (92%)
Multifocal	16 (6 %)
Multicéntrico	4 (1%)
Bilateral	2 (1%)
Lateralidad (n: 272)	
Derecha	127 (47 %)
Izquierda	145 (53 %)

4.2.2.2.4. Localización del tumor primario por cuadrantes:

Como se evidencia en la ilustración 53, el 40% de las lesiones tumorales mamarias de las pacientes de este grupo se encontraban en el cuadrante superior externo (n: 109), un 12% en el cuadrante superior interno (n: 32), un 11% en el intercuadrante externo (n: 29) y el resto repartido entre los demás cuadrantes.

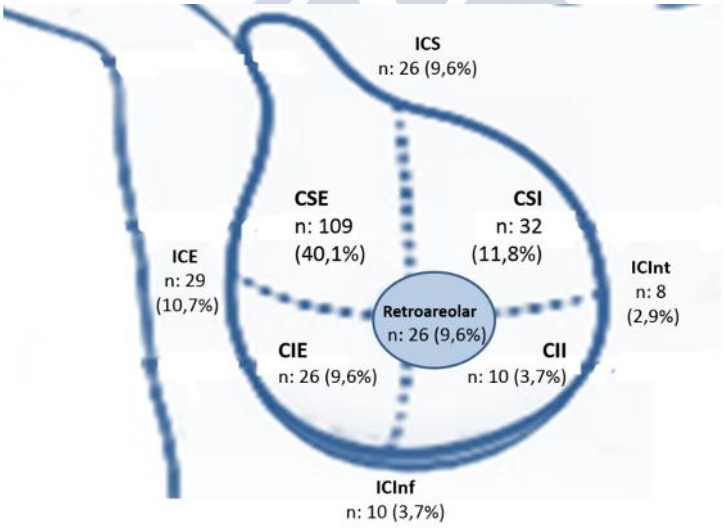


Ilustración 53. Localización del tumor primario por cuadrantes - Grupo 2.

4.2.2.3. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO – Grupo 2

4.2.2.3.1. Tipo Histológico:

El 90% de las pacientes de este grupo de edad presentó tumores infiltrantes (n: 244), frente un 10% con tumores intraductales (n: 28), como vemos en la ilustración 54.. El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico más frecuente en el grupo de pacientes entre 40 y 54 años con un 86% (n: 209).

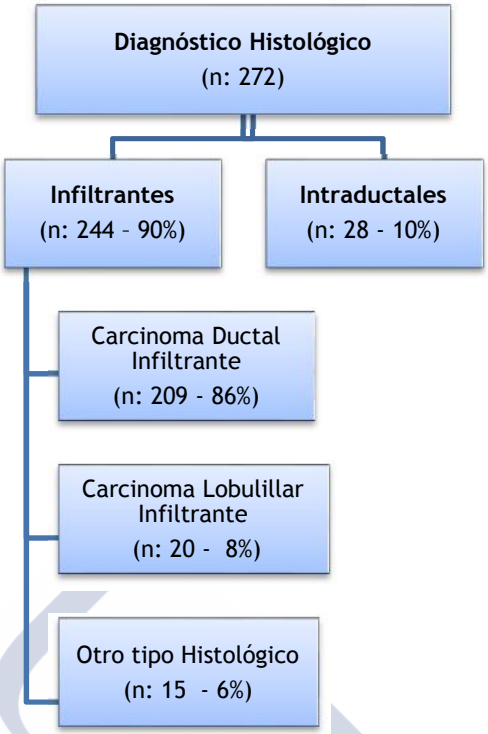


Ilustración 54. Diagnóstico Histológico - Grupo 2.

4.2.2.3.2. Tamaño tumoral y grado de diferenciación tumoral:

La media del tamaño tumoral en este grupo etario fue de 18,2 mm (intervalo 1-80 mm, desviación estándar: 10.7). El 58% de las pacientes presentaron un grado tumoral 2 (n: 141), como se expresa en la tabla LXV.

Tabla LXV.Tamaño y grado de diferenciación– Grupo 2.

Tamaño y grado de diferenciación- Grupo 2	Datos estadísticos
Tamaño del tumor (n: 272)	18,2 mm (DS: 10.7)
Grado de Diferenciación (n: 244)	
1	61 (25%)
2	141 (58%)
3	42 (17%)

4.2.2.3.3. Receptores hormonales:

Los receptores estrogénicos fueron positivos en el 88% de este grupo de pacientes (n: 214), y del mismo modo los receptores de progesterona fueron positivos en el 80% (n: 196), como se muestra en la tabla LXVI.

Tabla LXVI. Receptores hormonales – Grupo 2.

Receptores hormonales - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Receptores Hormonales (n: 244)	
RE	Negativo 30 (12%) Positivo 214 (88%)
RP	Negativo 48 (20 %) Positivo 196 (80 %)

4.2.2.3.4. Her2:

El 90% de las pacientes de este grupo etario presentó negatividad para Her2 (n: 219). Ver tabla LXVII.

Tabla LXVII. Her2 – Grupo 2.

Her2 - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HER2 (n: 244)	
Negativo	219 (90%)
Positivo	25 (10%)

4.2.2.3.5. Índice de proliferación (Ki67):

El índice de proliferación fue alto en el 70% (n: 38) El índice de proliferación fue bajo en el 47% (n: 121). Ver tabla LXVIII.

Tabla LXVIII. Ki67– Grupo 2.

Ki67- Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Índice de proliferación (n: 244)	
Bajo	125 (51%)
Alto	118 (48%)
No valorable	1 (0,4 %)

4.2.2.3.6. Diagnóstico Molecular:

El diagnóstico molecular más frecuente en este grupo etario fue el luminal A (45%, n: 111), como se desglosa en la ilustración 55.

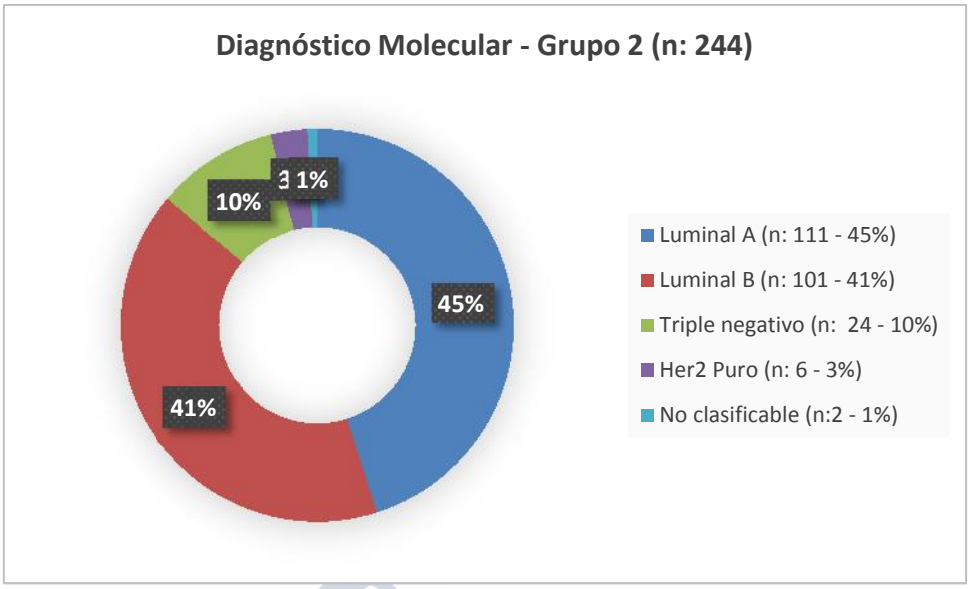


Ilustración 55. Diagnóstico molecular - Grupo 2.

4.2.2.3.7. Invasión linfovascular:

No se evidenció invasión linfovascular en el 80% de pacientes de este grupo (n: 215), como vemos en la tabla LXIX.

Tabla LXIX. Invasión Linfovascular – Grupo 2.

Invasión Linfovascular - Grupo 2	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Invasión Linfovascular (n: 266)	
Si	51 (19%)
No	215 (81%)

4.2.2.3.8. Estadificación Tumoral:

En la tabla LXX se desglosa el estadio tumoral más frecuente en este grupo etario fue el I (46%, n: 125). El 64% de los tumores fueron estadificados como T1 (n: 173). El 61% de la estadificación ganglionar fue N0 (n: 168).

Tabla LXX. Estadificación – Grupo 2.

Estadificación - Grupo 2	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
T (n: 272)	
IS	28 (10%)
1	173 (64%)
2	66 (24%)
3	4 (2%)
N (n: 272)	
0	168 (61,8 %)
1	76 (27,9 %)
2	20 (7,4 %)
3	8 (2,9 %)
M (n: 272)	
0	272 (100 %)
Estadio (n: 272)	
IS	11 (4%)
I	125 (46 %)
IIa	73 (26,8 %)
IIb	34 (12,5 %)
IIIa	20 (7,4 %)
IIIb	1 (0,4%)
IIIc	8 (2,9%)

4.2.2.4. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA – Grupo 2

4.2.2.4.1. Sitio de Inyección:

El sitio de inyección combinada del radiotrazador fue la más usada en este grupo debido a un total del 62,5% de las pacientes (n: 170), como se muestra en la ilustración 56.

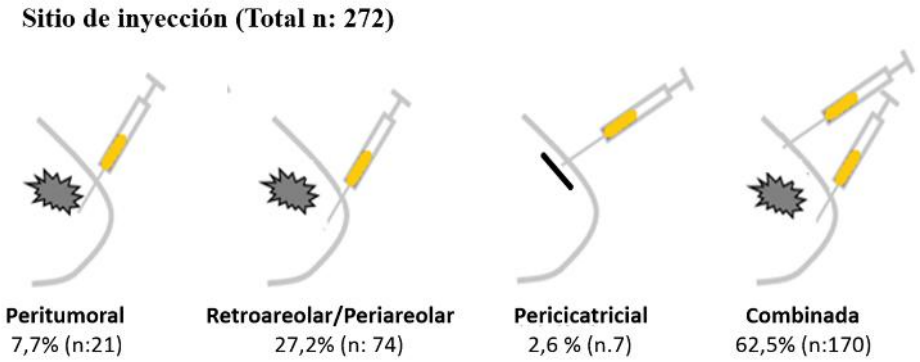


Ilustración 56. Sitio de Inyección- Grupo 2.

4.2.2.4.2. Migración del trazador:

En la linfogammagrafía del ganglio centinela no se evidenció migración del radiotrazador en el 5% de las pacientes de este grupo etario (n: 13), mientras que se visualizó el ganglio centinela en el 95% de las mismas (n: 259), como se expone en la ilustración 57.

En el grupo de pacientes en las que no se evidenció migración del trazador se encontraron varios motivos que pueden justificarla: el 54% tenía sobrepeso (n: 7) y el 8% era obesa (n: 1), el 38% presentó una linfadenectomía con resultado de anatomía patológica positivo para malignidad (n: 5). Una de estas pacientes tenía además antecedente de cirugía previa. Ninguna de estas pacientes había tenido quimioterapia neoadyuvante, ni cirugías previas.

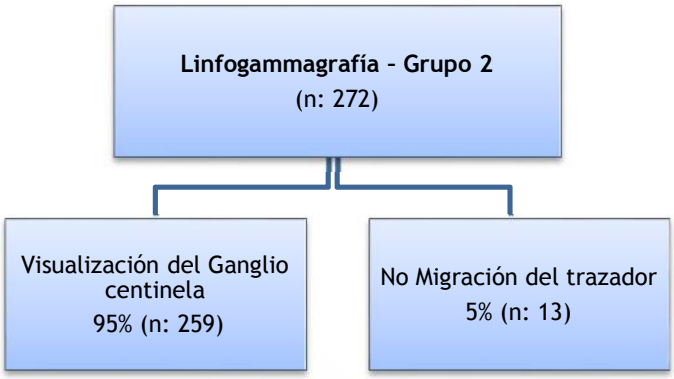


Ilustración 57. Linfogammagrafía - Grupo 2.

En el grupo de pacientes en las que se logró visualizar en ganglio centinela en la imagen gammagráfica (n: 259), se observaron focos del trazador, distribuidos de la siguiente manera: región axilar (n: 257, 99%), región mamaria interna (13%, n: 34) y en la región intramamaria (7.3%, n: 19). Como se representa en la ilustración 58. La mayoría de las pacientes presentó migración a más de un sitio de forma simultánea; sin embargo, dos pacientes que no presentaron migración a axila (1%) mostraron drenaje exclusivamente a la región mamaria interna. Una de las pacientes de este grupo que no migró fue reinyectada a las 24 horas y persistió la ausencia de migración del trazador.

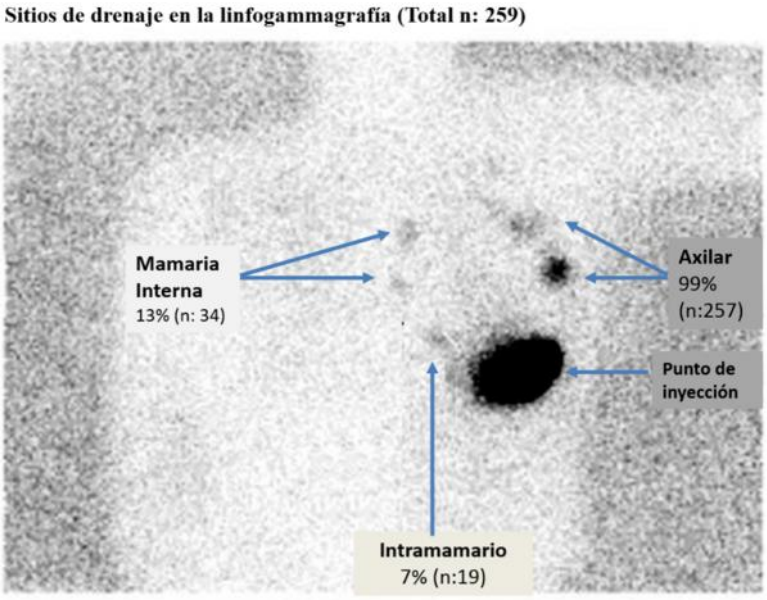


Ilustración 58. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía. Grupo 2.
Nota: la mayoría de pacientes mostró migración a más de una región de drenaje linfático simultáneamente.

4.2.2.4.3. Estudio Anatomo-patológico del Ganglio Centinela:

El método de valoración del ganglio centinela más usado en este grupo etario fue el OSNA en el 53% (n: 144). La media de ganglios centinela extirpados en el acto quirúrgico fue de 2.7 (intervalo 1-6, desviación estándar 1,3). Se había usado colorante en el acto quirúrgico de 61 pacientes de este grupo (22%), como se expresa en la tabla LXXI.

Tabla LXXI. Anatomía patológica – Grupo 2.

Anatomía patológica - Grupo 2	Datos estadísticos
Ganglios centinela extirpados (n: 255)	2,7 ganglios (DS: 1.3)
Método de Estudio del ganglio centinela (n: 272)	
OSNA	144 (53%)
Hematoxilina-eosina	128 (47 %)

4.2.2.4.4. Resultado de la BSGC:

De las 255 pacientes de este grupo en las que se llevó a cabo la biopsia del ganglio centinela, 107 (41%) presentaron al menos un ganglio centinela positivo para malignidad al ser analizado por anatomía patológica, como se recog en la tabla LXXII. El 34% de estas presentó micrometástasis (n: 36).

Tabla LXXII. Resultado de la BSGC– Grupo 2.

Resultado de la BSGC- Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Resultado de la BSGC (n: 259)	
Negativo	152 (59 %)
Positivo	107 (41 %)
Positividad del GC (n: 107)	
Con Micrometástasis	36 (34 %)
Solo Macrometástasis	71 (66 %)

4.2.2.5. TRATAMIENTO – Grupo 2

4.2.2.5.1. Quimioterapia neoadyuvante:

La quimioterapia neoadyuvante fue administrada en 11 pacientes de este grupo (4%). Ocho de estas pacientes realizaron la biopsia del ganglio centinela después de la administración de la quimioterapia neoadyuvante (73%), como vemos en la tabla LXXIII.

Tabla LXXIII. Qt neoadyuvante – Grupo 2.

Qt neoadyuvante - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Quimioterapia neoadyuvante (n: 272)	
Si	11 (4 %)
No	261 (96 %)
Momento de quimioterapia neoadyuvante (n: 11)	
Antes de BSGC	3 (27%)
Después de BSGC	8 (73%)

4.2.2.5.2. Tipo de cirugía:

La cirugía conservadora de la mama fue la más comúnmente elegida en este grupo etario (66,5%, n: 181), como se recoge en la tabla LXXIV.

Tabla LXXIV. Cirugía – Grupo 2.

Cirugía - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de cirugía (n: 272)	
Conservadora	181 (66,5%)
Mastectomía	91 (33,5%)

4.2.2.5.3. Linfadenectomía Axilar:

Se realizó linfadenectomía axilar al 43% de pacientes de este grupo (n: 118), con una media de 1.6 ganglio positivos (intervalo 0-24, desviación estándar de 3.7).

El 89% de las linfadenectomías fueron realizadas en pacientes con ganglio centinela positivo (n: 105), como se expresa en la tabla LXXV.

El resultado de anatomía patológica de la linfadenectomía tuvo ganglios positivos para malignidad en el 33% de las pacientes linfadenectomizadas en este grupo etario (n: 39).

Tabla LXXV.Linfadenectomía – Grupo 2.

Linfadenectomía - Grupo 2	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Linfadenectomía Axilar (n: 272)	
No	154 (57%)
Si	118 (43%)
Motivo de linfadenectomía (n: 118)	
No migración	13 (11 %)
Positividad del GC	105 (89 %)
Resultado de linfadenectomía (n: 118)	
Positiva para malignidad	39 (33%)
Negativa para malignidad	79 (67%)

De las 107 pacientes con ganglio centinela positivo para malignidad se realizó linfadenectomía en el 98% de las pacientes (n: 105). Dos pacientes con ganglio centinela

positivo no fueron linfadenectomizadas, una de ellas llevo radioterapia y la otra llevó quimioterapia neoadyuvante, como se evidencia en la ilustración 59.

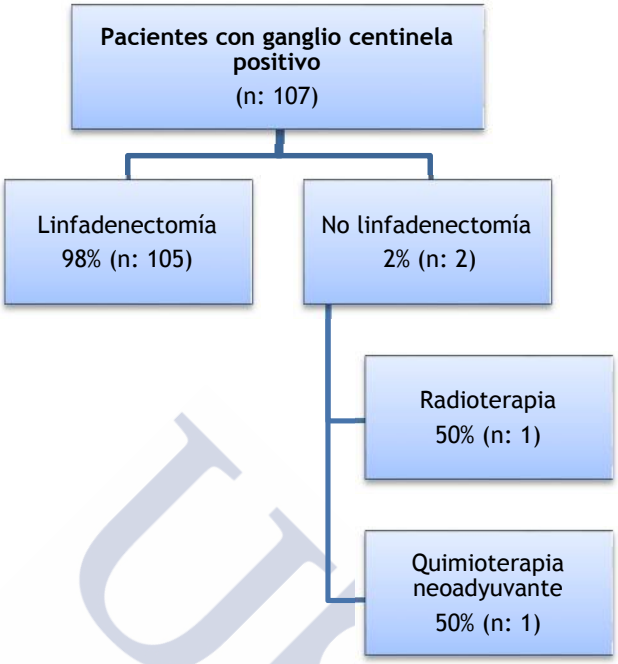


Ilustración 59. Ganglio centinela positivo - Grupo 2.

Una paciente de este grupo etario presentó linfedema como complicación post-cirugía de linfadenectomía.

4.2.3. GRUPO 3 (ENTRE 55 Y 69 AÑOS)

El grupo 3 se compone por pacientes diagnosticadas y tratadas por carcinoma de mama en nuestro centro, con edades comprendidas entre los 55 y 69 años al momento del diagnóstico (n: 326). A continuación se presenta un análisis descriptivo de las características de estas.

4.2.3.1. FACTORES DE RIESGO – Grupo 3

4.2.3.1.1. Edad:

La media de edad de las pacientes incluidas en este grupo fue de 62 años (mínimo 55, máximo 69, desviación estándar 4,1), como se representa en la Ilustración 60.

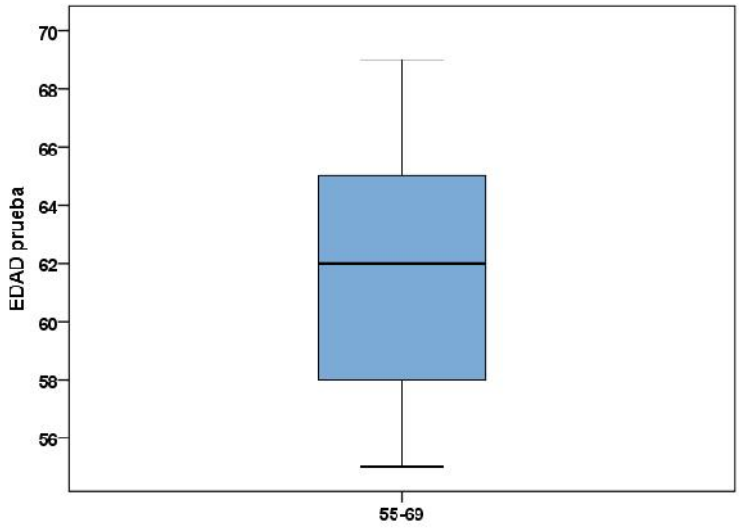


Ilustración 60. Edad - Grupo 3.

4.2.3.1.2. Antecedentes familiares de cáncer de mama:

El 36% de las pacientes de este grupo tuvo antecedentes familiares de cáncer de mama (n: 117), como se expone en la tabla LXXVI. En las historias clínicas de dos de estas pacientes constaba la positividad para la mutación BRCA (0.6%).

Tabla LXXVI.Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 3.

Antecedentes familiares de cáncer de mama - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Antecedentes Familiares de cáncer de mama (n: 326)	
Si	117(36%)
No	209 (64%)
Presencia de mutación BRCA (n: 326)	
Si	2 (0,6%)
No	324 (99,4%)
Antecedentes Familiares de otros tipos de cáncer (n: 326)	
Si	98 (36%)
No	174 (64 %)

4.2.3.1.3. Antecedentes familiares de cáncer de mama:

El 1% de las pacientes de este grupo presentó bilateralidad del cáncer de mama (n: 3). El 33% de los cáncer de mama bilaterales de las pacientes de este grupo etario fueron metacrónicos (n: 1).

4.2.3.1.4. Antecedentes personales de patología benigna de mama:

En la tabla LXXVII se puede observar que el 23% tenían antecedente de patología benigna de mama (n: 76), el tipo más común fue la enfermedad fibroquística y adenomatosa mamaria (81%, n: 61). El 41% de estas había sido en la mama izquierda (n: 31).

Tabla LXXVII. Antecedentes personales de patología benigna de mama– Grupo 3.

Antecedentes personales de patología benigna de mama- Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Antecedentes personales de Patología benigna (n:326)	
Si	76 (23,3 %)
No	250 (76,7 %)
Lateralidad de la Patología Benigna (total n: 76)	
Mama Izquierda	31 (41%)
Mama derecha	26 (35%)
Bilateral	18 (24%)
Tipo de patología benigna de mama (n: 76)	
Enfermedad fibroquistica y adenomatosa	61 (81%)
Mastitis	8 (10 %)
Lipoma	2 3%)
Hiperplasia atípica	5 (6%)

4.2.3.1.5. Factores reproductivos y hormonales:

4.2.3.1.5.1. Menarquía.

La media de edad de la menarquía entre las pacientes de este grupo de edad fue a los 13 años (mínimo 9, máximo 18, desviación estándar 1,65). El 59% de las pacientes de este grupo presentó una edad de menarquia clasificada como normal (n: 189), entre los 12 y los 15 años, como se recoge en la ilustración 61.

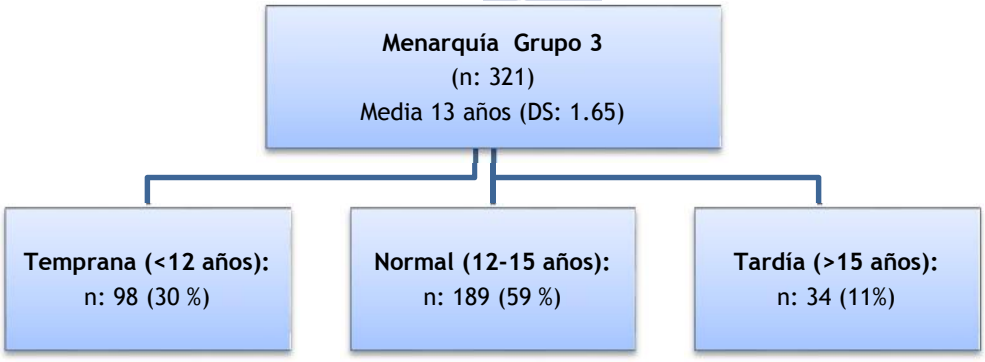


Ilustración 61. Menarquía - Grupo 3.

4.2.3.1.5.2. Nuliparidad.

El 10% de las pacientes de este grupo eran nulíparas (n: 34). Habían estado embarazadas 292 pacientes (90%). Las mujeres de este grupo de edad tuvieron una media de 2.6 embarazos (intervalo 1-8, desviación estándar: 1.29). La media de edad del primer embarazo fue de 24 años (intervalo 15-42, desviación estándar 4,6), como se puede evidenciar en la tabla LXXVIII.

Tabla LXXVIII. Gestaciones – Grupo 3.

Gestaciones - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Gestaciones (n: 326)	
Nulíparas	34 (10,4 %)
Algún embarazo	292 (89,6 %)
Cantidad media de embarazos (n: 292)	2,6 embarazos (DS 1.29)
Edad del primer embarazo (n:279)	24 años (DS: 4.6)

4.2.3.1.5.3. Lactancia.

Habían dado lactancia materna 151 mujeres de este grupo (54%), durante una media de 6 meses (intervalo 1-40, desviación estándar 6,5). Ver tabla LXXIX.

Tabla LXXIX. Lactancia – Grupo 3.

Lactancia - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Lactancia (n: 282)	
Si	151 (53,5 %)
No	131 (46,5 %)
Tiempo medio de lactancia (n: 151)	6 meses (DS: 6.5)

4.2.3.1.5.4. Anticonceptivos orales y terapia hormonal.

Un total de 99 pacientes había usado métodos anticonceptivos en algún momento de su vida (30%), en el 77% de estos casos se había usado anticonceptivos orales (n: 76). La duración del uso de anticonceptivos orales tuvo una media de 67 meses (intervalo 1-300, desviación estándar 67). Solo el 16% de las pacientes post-menopáusicas habían tenido terapia hormonal sustitutiva (n: 53). Más información en la tabla LXXX.

Tabla LXXX. Anticonceptivos y terapia hormonal– Grupo 3

Anticonceptivos y terapia hormonal- Grupo 3	Datos estadísticos
Método Anticonceptivo (n: 99)	67 (DS: 67)
ACO	76 (77 %)
DIU	10 (10 %)
Combinado	13 (13%)
Terapia Sustitutiva Hormonal (n: 325)	
Si	53 (16,3%)
No	272 (83,7%)

4.2.3.1.5.5. Menopausia.

Eran post-menopaúsicas 323 pacientes de este grupo en el momento del diagnóstico (99%), el 82% de forma natural (n: 264); con una media de edad de 50 años (intervalo 20-60, desviación estándar 5.5). Ver tabla LXXXI.

Tabla LXXXI. Menopausia – Grupo 3.

Menopausia - Grupo 3	Datos estadísticos
Edad de Menopausia (n :323)	50 (DS: 5.5)
Precoz (<40 años)	18 (5,6 %)
Normal (41-55 años)	274 (84,8 %)
Tardía (> 55 años)	31 (9,6 %)
Causa Menopausia (319)	
Natural	264 (82,8 %)
Post quimioterapia	2 (0,6%)
Cirugía	53 (16,6%)

4.2.3.1.5. Hábitos y factores dietéticos:

4.2.3.1.5.1. Tabaco.

El 82% de las pacientes de este grupo nunca había fumado (n: 267), mientras que el 11% eran fumadoras activas (n: 36), como se expresa en la tabla LXXXII.

Tabla LXXXII. Tabaco – Grupo 3.

Tabaco - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Fumadoras (n: 326)	
Nunca	267 (82%)
Activa	36(11 %)
Ex fumadora	23 (7 %)

4.2.3.1.5.2. Alcohol.

El 98% de las pacientes de este grupo de edad no consumía alcohol de forma habitual (n: 320), como se evidencia en la tabla LXXXIII.

Tabla LXXXIII. Alcohol – Grupo 3.

Alcohol - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Consumo de alcohol (n: 326):	
Si	6 (2 %)
No	320 (98 %)

4.2.3.1.5.3. Obesidad y sobrepeso.

El índice de masa corporal medio fue 28 (intervalo 18-43, desviación estándar 5). El 37% de las pacientes entre 55 y 69 años presentaron un IMC dentro de los parámetros de sobrepeso (n: 120) y el 36% eran obesas (n: 118), como se recoge en la ilustración 62.

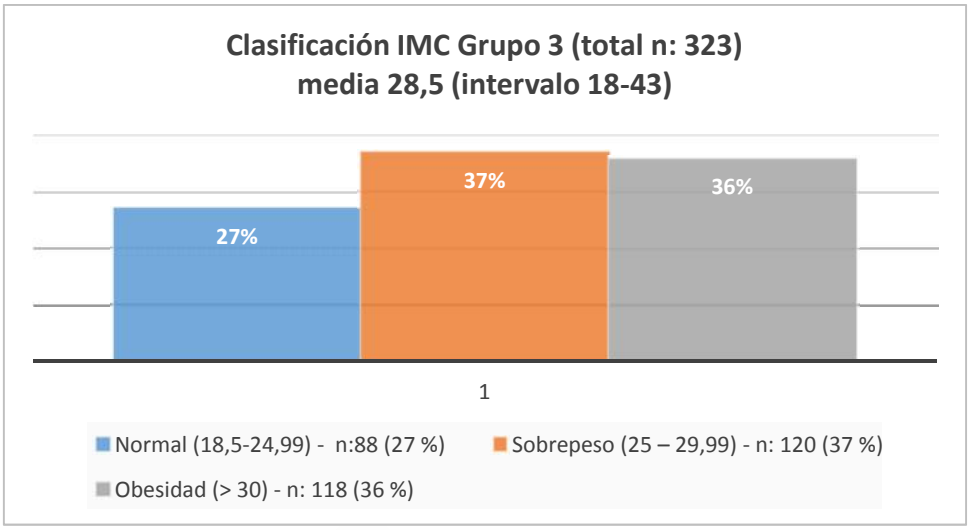


Ilustración 62. Clasificación IMC Grupo 3.

4.2.3.1.5.4. Estrés.

El estrés y/o síndrome ansioso depresivo estuvo presente en el 39% de las pacientes de este grupo etario (n: 127), como se visualiza en la tabla LXXXIV.

Tabla LXXXIV. Estrés – Grupo 3.

Estrés - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Estrés/SAD (n:326)	
Si	127 (39 %)
No	199 (61 %)

4.2.3.1.5.5. Comorbilidades.

En la tabla LXXXV, podemos observar que la hipertensión arterial (n: 128) y la dislipemia (n: 98) fueron las comorbilidades más comunes en este grupo de pacientes, con un 39% y 30% de ellas afectadas por estas patologías respectivamente.

Tabla LXXXV. Comorbilidades– Grupo 3.

Comorbilidades- Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HTA (n: 326)	
Si	128 (39 %)
No	198 (61 %)
DM (n: 326)	
Si	36 (11 %)
No	290(89 %)
HL (n: 326)	
Si	98(30 %)
No	228 (70 %)
Anemia (n: 326)	
Si	13 (4 %)
No	313 (96 %)
Cardiopatía (n: 326)	
Si	37 (11,3%)
No	289 (88,7 %)

4.2.3.2. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA – Grupo 3

4.2.3.2.1. Clínico y Radiológico:

La sospecha diagnóstica fue radiológica en el 61% de las pacientes de este grupo de edad, en relación con lesiones mamarias no palpables (n: 199), como se identifica en la ilustración 63.

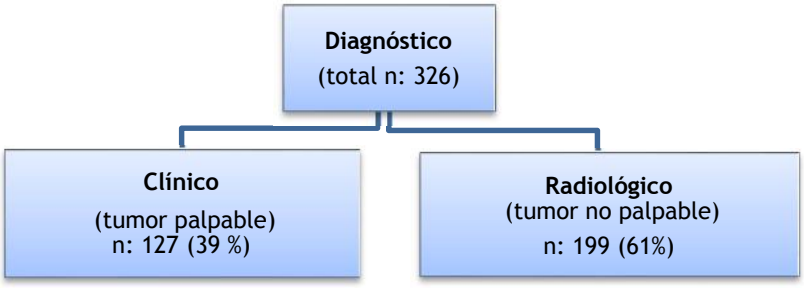


Ilustración 63. Diagnóstico - Grupo 3.

4.2.3.2.2. Tipo de biopsia:

El método de obtención de muestra histológica más utilizado fue la BAG con un 81.5% de las pacientes de este grupo de edad (n: 259), como podemos observar en la tabla LXXXVI.

Tabla LXXXVI. Tipo de biopsia – Grupo 3.

Tipo de biopsia - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de Biopsia(n: 326)	
Biopsia escisional	61 (18,7 %)
BAG	259 (81,5 %)
BAV	6 (1,8%)

4.2.3.2.3. Focalidad y Lateralidad:

La mayoría de los tumores de las pacientes del grupo etario comprendido entre 55 y los 59 años de edad fueron unilaterales (91%, n: 297) y localizadas en la mama izquierda (52%, n**:** 169), como se identifica en la tabla LXXXVII.

Tabla LXXXVII. Focalidad y lateralidad – Grupo 3.

Focalidad y lateralidad - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Focalidad (n: 326)	
Unilateral	297 (91 %)
Multifocal	18 (5,5 %)
Multicéntrico	8 (2,4%)
Bilateral	3 (1%)
Lateralidad (n: 326)	
Derecha	157 (48%)
Izquierda	169 (52 %)

4.2.3.2.4. Localización del tumor primario por cuadrantes:

En la Ilustración 64 se puede visualizar que el 36% de los tumores mamarios de este grupo de pacientes se encontraba en el cuadrante inferior interno (n: 119).

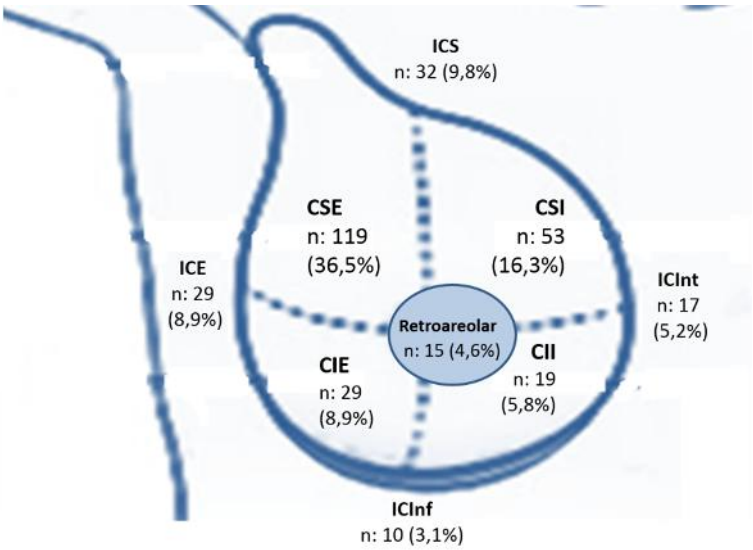


Ilustración 64. Localización tumoral por cuadrantes. - Grupo 3.

4.2.3.3. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO – Grupo 3

4.2.3.3.1. Tipo Histológico:

El 89% de los tumores de las pacientes de este grupo etario tenía tumores infiltrantes (n: 291), mientras que un 11% presentó tumores intraductales (n: 35). El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico más frecuente en el grupo de pacientes entre 55 y 69 años (85%, n: 247), como podemos identificar en la ilustración 65.

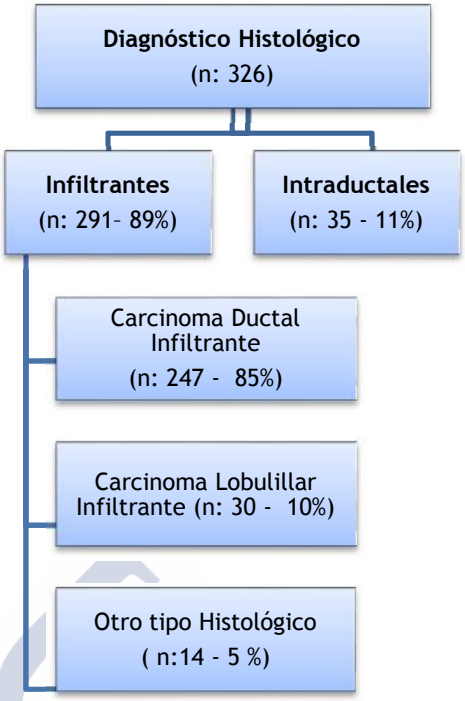


Ilustración 65. Diagnóstico Histológico - Grupo 3.

4.2.3.3.2. Tamaño tumoral y grado de diferenciación tumoral:

En la Tabla LXXXVIII se expresa que la media del tamaño tumoral en este grupo etario fue de 16,1 mm (intervalo 1-62 mm, desviación estándar 9). El 67% de las pacientes presentaron un grado tumoral 2 (n: 195).

Tabla LXXXVIII. Tamaño y grado de diferenciación– Grupo 3.

Tamaño y grado de diferenciación- Grupo 3	Datos Estadísticos
Tamaño del tumor (n: 291)	16,1 mm (DS 9)
Grado de Diferenciación (n: 291)	
1	55 (19%)
2	195 (67 %)
3	41(14 %)

4.2.3.3.3. Receptores hormonales:

Los receptores estrogénicos fueron positivos en el 88% de estas pacientes (n: 256), y los receptores de progesterona fueron positivos en el 78% (n: 228), como vemos en la tabla LXXXIX.

Tabla LXXXIX. Receptores hormonales – Grupo 3

Receptores hormonales - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Receptores Hormonales (n: 291)	
RE	Negativo 35 (12%) Positivo 256 (88 %)
RP	Negativo 63 (22%) Positivo 228 (78%)

4.2.3.3.4. Her2:

El 83% de este grupo de edad presentó negatividad para los receptores Her2 (n: 242), como vemos en la tabla XC.

Tabla XC. Her2 – Grupo 3.

Her2 - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HER2 (n: 291)	
Negativo	242 (83%)
Positivo	49 (17%)

4.2.3.3.5. Índice de proliferación (Ki67):

El índice de proliferación fue alto en el 51% (n: 149) de las pacientes de este grupo etario, como se expresa en la tabla XCI.

Tabla XCI. Ki67 – Grupo 3.

Ki67 - Grupo 3	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Índice de proliferación (n: 291)	
Bajo	140 (48%)
Alto	149 (51%)
No	2 (1%)

4.2.3.3.6. Diagnóstico Molecular:

El diagnóstico molecular más frecuente en este grupo etario fue el luminal B (47%, n: 137). Se puede encontrar más información en la ilustración 67

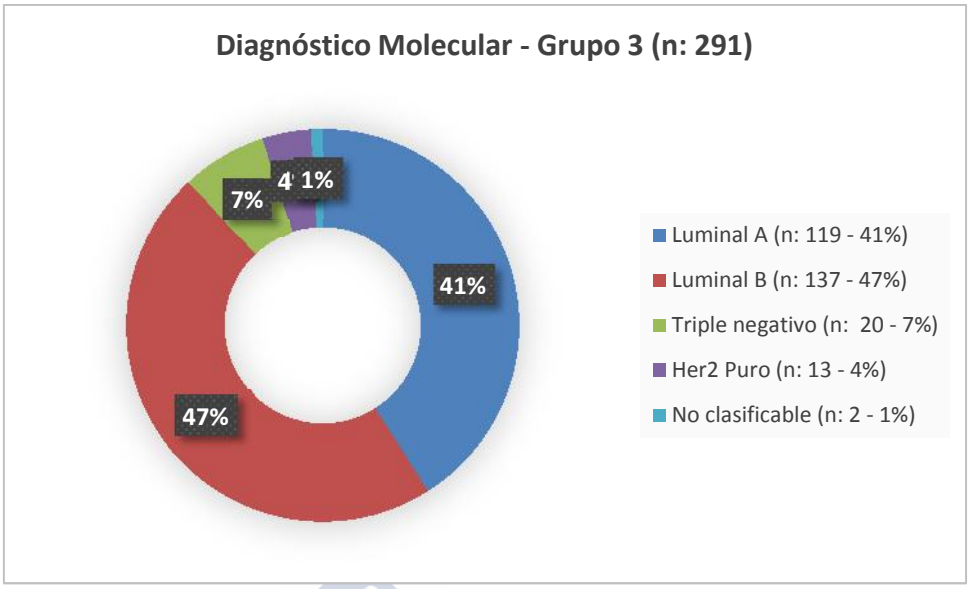


Ilustración 67. Diagnóstico Molecular - Grupo 3

4.2.3.3.7. Invasión linfovascular:

No se evidenció invasión linfovascular en el 82% de pacientes de este grupo (n: 260), ver tabla XCII.

Tabla XCII. Invasión linfovascular– Grupo 3.

Invasión linfovascular- Grupo 3	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Invasión Linfovascular (n: 318)	
Si	58 (18 %)
No	260 (82 %)

4.2.3.3.8. Estadificación Tumoral:

En la tabla XCIII podemos ver que el estadio tumoral más frecuente en este grupo etario fue el I (50.9%, n: 166). El 66.2% de los tumores fueron estadificados como T1 (n: 216). El 66% de la estadificación ganglionar fue N0 (n: 215). Al diagnóstico inicial todas las pacientes de este grupo fueron clasificadas como M0.

Tabla XCIII. Estadificación – Grupo 3.

Estadificación - Grupo 3	Frecuencia (n) y Porcentaje (%))
T (n: 326)	
Tis	35 (10,7%)
1	216 (66.2%)
2	72 (22%)
3	3 (0,9%)
N (n: 326)	
0	215 (66 %)
1	88 (27 %)
2	14 (4,3 %)
3	9 (2,8 %)
M (n: 326)	
0	326 (100 %)
Estadio (n: 326)	
IS	23 (7,1%)
I	166 (50,9 %)
IIa	82 (25,2 %)
IIb	29 (8,9 %)
IIIa	16 (4,9 %)
IIIb	2 (0,6%)
IIIc	8 (2,5%)

4.2.3.4. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA – Grupo 3

4.2.3.4.1. Sitio de Inyección:

La metodología de inyección combinada del radiotrazador fue la más usada en este grupo (59%, n: 193), como puede verse en la ilustración 68.

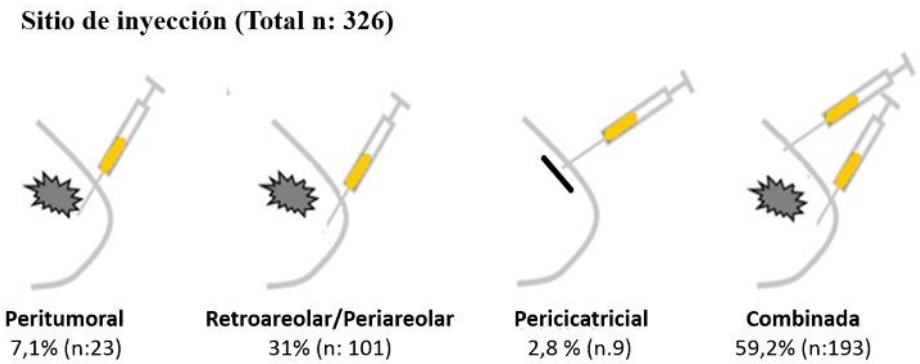


Ilustración 66. Sitio de Inyección - Grupo 3.

4.2.3.4.2. Migración del trazador:

En la linfogammagrafía del ganglio centinela se evidenció migración del radiotrazador en el 93% de las pacientes de este grupo etario (n: 303), como se identifica en la Ilustración 69.

Del grupo de pacientes en las que no se visualizó el ganglio centinela gammagráficamente se encontraron varios motivos coexistentes que pueden justificarla: el 9%

había tenido quimioterapia neoadyuvante (n: 2), el 30% tenían sobrepeso (n: 7), el 52% tenía obesidad (n: 12) y el 48% tuvo un resultado de anatomía patológica de la linfadenectomía positivo para malignidad (n: 11). Una de estas pacientes tenía además antecedente de cirugía mamaria previa.

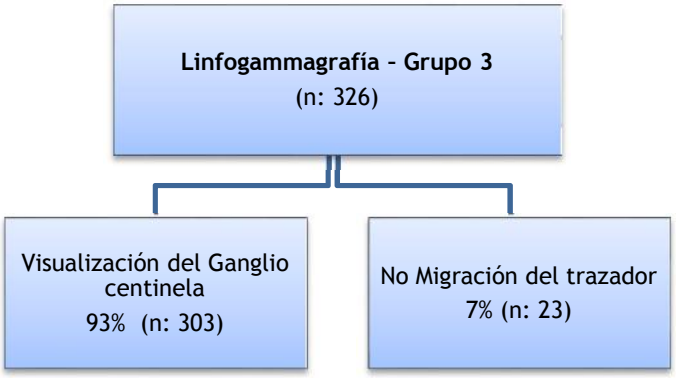


Ilustración 67. Linfogammagrafía – Grupo 3

Se observó drenaje del trazador a las siguientes zonas (ilustración 70.): región axilar (n: 301, 99%), y simultáneamente a otras regiones como: cadena mamaria interna (6%, n: 18), y a la región intramamaria (4%, n: 11). Las dos pacientes en las que no se evidenció migración a la región axilar, presentaron drenaje intramamario y a cadena mamaria interna respectivamente. Una paciente de este grupo presentó migración a la axila contralateral, además de la axila del lado de la mama afectada, sin evidencia de antecedentes quirúrgicos, ni de quimioterapia previos.

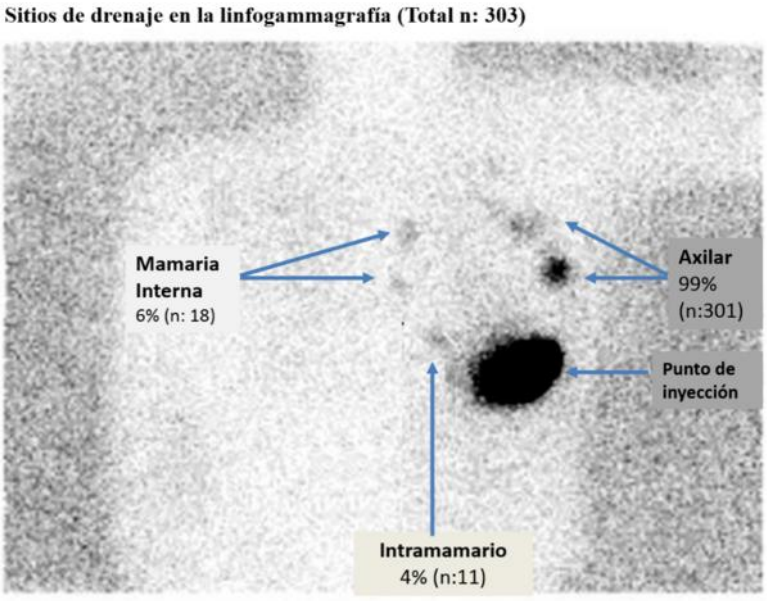


Ilustración 68. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía - Grupo 3.
Nota: la mayoría de pacientes mostró migración a más de una región de drenaje linfático simultáneamente.

4.2.3.4.3. Estudio Anátomo-patológico del Ganglio Centinela:

La media de ganglios centinela extirpados en el acto quirúrgico fue de 2.5 (intervalo 1-6, desviación estándar 1,3). El método de valoración del ganglio centinela más usado en este grupo etario fue el Hematoxilina-eosina en el 52% (n: 168), como se recoge en la tabla XCIV.

Tabla XCIV. Anatomía Patológica– Grupo 3.

Anatomía Patológica- Grupo 3	Datos estadísticos
Ganglios centinela extirpados (n: 301)	2,5 (DS: 1.3)
Método de Estudio del ganglio (n: 326)	
OSNA	158 (48,5%)
Hematoxilina-eosina	168 (51,5 %)

4.2.3.4.4. Resultado de la BSGC:

En la tabla XCV se describe que de las 303 pacientes de este grupo en las que se llevó a cabo la biopsia del ganglio centinela, 96 (32%) presentaron al menos un ganglio centinela positivo para malignidad al ser analizado por anatomía patológica. El 41% de estas presentó micrometástasis (n: 39).

Tabla XCV. Resultado de la BSGC– Grupo 3.

Resultado de la BSGC- Grupo 3	Datos estadísticos
Resultado de la BSGC (n: 303)	
Negativo	207 (68,3%)
Positivo	96 (31,7%)
Positividad del GC (n: 96)	
Con Micrometástasis	39 (41 %)
Solo Macrometástasis	57 (59 %)

4.2.3.5. TRATAMIENTO – Grupo 3

4.2.3.5.1. Quimioterapia neoadyuvante:

La quimioterapia neoadyuvante fue administrada en 7 pacientes de este grupo (2%). Cuatro de estas pacientes realizaron la biopsia del ganglio centinela después de la administración de la quimioterapia neoadyuvante (57%). Ver Tabla XCVI.

Tabla XCVI. Qt neoadyuvante– Grupo 3.

Qt neoadyuvante- Grupo 3	Datos estadísticos
Quimioterapia neoadyuvante (n: 326)	
Si	7 (2,1 %)
No	319 (98 %)
Momento de quimioterapia neoadyuvante (n: 7)	
Antes de BSGC	3 (43 %)
Después de BSGC	4 (57%)

4.2.3.5.2. Tipo de cirugía.

La cirugía conservadora de la mama fue la más comúnmente elegida en este grupo etario (72,5%, n: 235). Dos pacientes de este grupo completaron la cirugía con mastectomía, unos meses después de la cirugía conservadora.

Tabla XCVII. Cirugía – Grupo 3.

Cirugía - Grupo 3	Datos estadísticos
Tipo de cirugía (n: 326)	
Conservadora	235 (72%)
Mastectomía	91 (28%)

4.2.3.5.3. Linfadenectomía Axilar:

Se realizó linfadenectomía axilar al 36,2% de pacientes de este grupo (n: 118), con una media de 1.6 ganglio positivos (intervalo 0-23, desviación estándar de 3.9).

El 80% de las linfadenectomías fueron realizadas por positividad del ganglio centinela, como se referencia en la tabla XCVIII.

El resultado de anatomía patológica de la linfadenectomía tuvo ganglios positivos para malignidad en el 36% de las pacientes linfadenectomizadas en este grupo etario (n: 42).

Tabla XCVIII. Linfadenectomía– Grupo 3.

Linfadenectomía- Grupo 3	Datos estadísticos
Linfadenectomía Axilar (n: 326)	
No	208 (63,8%)
Si	118 (36,2%)
Motivo de linfadenectomía (n: 118)	
No migración del trazador	23 (20%)
Positividad del GC	95 (80%)
Resultado de linfadenectomía (n: 118)	
Positiva para malignidad	42 (36%)
Negativa para malignidad	76 (64%)

Una de las pacientes que tenían ganglio centinela positivo no fue linfadenectomizada, y se realizó linfadenectomía incluyendo el campo axilar.

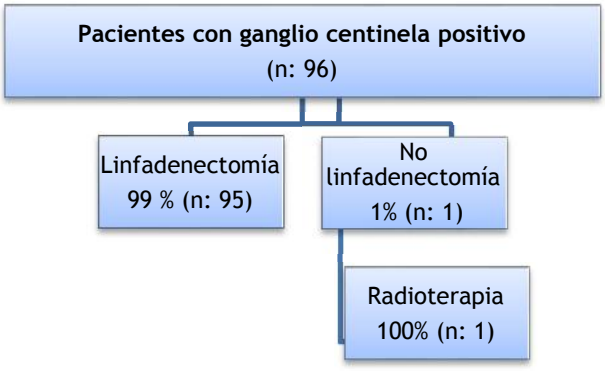


Ilustración 69. Ganglios centinela positivos - Grupo 3.

4.2.4. GRUPO 4 (MAYORES DE 70 AÑOS)

El grupo 4 está compuesto por pacientes diagnosticadas y tratadas por carcinoma de mama en nuestro centro con una edad superior a los 70 años al momento del diagnóstico (n: 174). A continuación se presenta un análisis de las características de las pacientes de este grupo etario.

4.2.4.1. FACTORES DE RIESGO – Grupo 4

4.2.4.1.1. Edad:

La media de edad de las pacientes incluidas en este grupo fue de 76 años (mínimo 70, máximo 88, desviación estándar 4,8), como se observa en la ilustración 72.

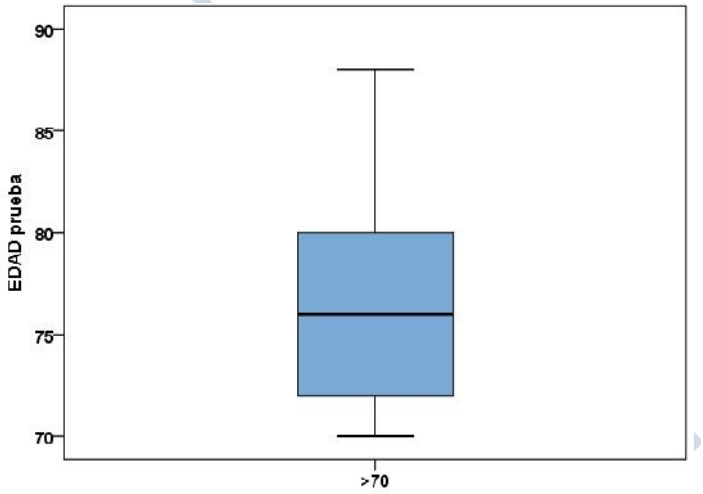


Ilustración 70. Edad - Grupo 4 (n: 174).

4.2.4.1.2. Antecedentes familiares de cáncer de mama:

El 72% de las pacientes de este grupo no tuvo antecedentes familiares de cáncer de mama (n: 125), y no fueron estudiadas en busca de la mutación BRCA. El 35% de ellas recordaba haber tenido algún familiar con otros tipos de cáncer (n: 61). Más información en la tabla XCIX.

Tabla XCIX. Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 4.

Antecedentes familiares de cáncer de mama - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Antecedentes Familiares de cáncer de mama (n: 174) **Si** **No**	 49 (28%) 125 (72%)
Presencia de mutación BRCA (n: 174) **No**	 176 (100 %)
Antecedentes Familiares de otros tipos de cáncer (n:174) **Si** **No**	 61 (35%) 113 (65%)

4.2.4.1.3. Antecedentes personales de cáncer de mama:

Las pacientes de este grupo etario no presentaron antecedentes de cáncer de mama previo.

4.2.4.1.4. Antecedentes personales de patología benigna de mama:

En la Tabla C. se identifica que el 83% de las pacientes mayores de 70 años no tenían antecedentes de patología benigna de mama (n: 145). Del grupo de las que habían tenido antecedentes de patología benigna mamaria (n: 29, 17%), la más común fue la enfermedad fibroquística y adenomatosa con un 66% (n: 19), siendo la mama izquierda la más frecuentemente afectada (n: 14, 48%).

Tabla C. Antecedentes personales de patología benigna de mama – Grupo 4

Antecedentes personales de patología benigna de mama - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Antecedentes personales de patología benigna de mama (n: 174)	
Si	29 (17 %)
No	145 (83 %)
Lateralidad de la Patología Benigna (n: 29)	
Mama Izquierda	14 (48%)
Mama derecha	9 (31%)
Bilateral	6 (21%)
Tipo de patología benigna de mama (n: 29)	
Enfermedad fibroquística y adenomatosa	19 (66%)
Mastitis	5 (17%)
Hiperplasia atípica	5 (17%)

4.2.4.1.5. Factores reproductivos y hormonales:

4.2.4.1.5.1. Menarquía.

La media de edad de menarquía entre las pacientes de este grupo fue a los 14 años (mínimo 10, máximo 19, desviación estándar 1,98). El 48% de las pacientes de este grupo presentó una menarquia clasificada como normal (n: 83), entre los 12 y los 15 años de edad, como vemos en la ilustración 73.

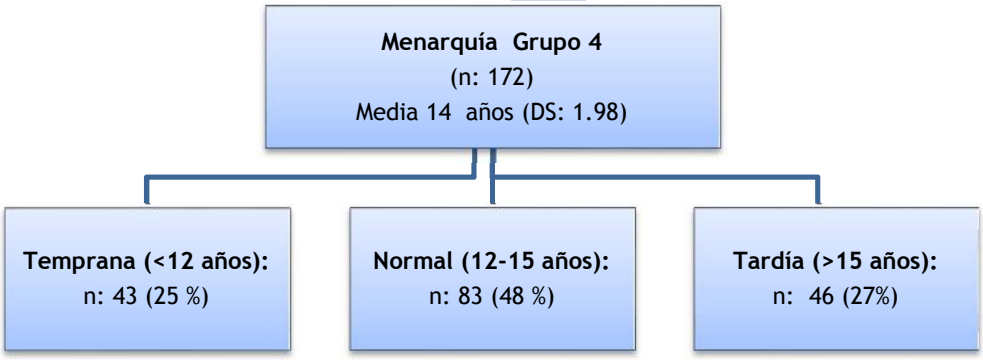


Ilustración 71. Menarquía - Grupo 4.

4.2.4.1.5.2. Nuliparidad.

El 10% de las pacientes de este grupo etario eran nulíparas (n: 18). Habían estado embarazadas 156 pacientes de este grupo (90%). La media de edad del primer embarazo fue de 24 años (intervalo 12-40, desviación estándar 4,8). Ver tabla CI.

Tabla CI. Gestaciones – Grupo 4.

Gestaciones - Grupo 4	Datos estadísticos
Gestaciones (n: 174) Nulípara Alguna vez embarazada	 18 (10%) 156 (90 %)
Cantidad media de embarazos (n: 156)	3 embarazos (DS: 1.6)
Edad del primer embarazo (n: 38)	24 años (DS: 4.8)

4.2.4.1.5.3. Lactancia.

Habían dado lactancia materna 103 mujeres de este grupo (67%), durante una media de 8 meses (inérvalo 1-24, desviación estándar 5), como se observa en la tabla CII.

Tabla CII. Lactancia – Grupo 4.

Lactancia - Grupo 4	Datos estadísticos
Lactancia (n: 154) Si No	 103 (67 %) 51 (33 %)
Tiempo medio de lactancia (n: 103)	8 meses (DS: 5)

4.2.4.1.5.4. Anticonceptivos orales y terapia hormonal.

El 7% de las pacientes mayores de 70 años había usado métodos anticonceptivos en algún momento de su vida (n: 12), eran en su totalidad anticonceptivos orales. El tiempo durante el cual habían usado anticonceptivos tuvo una media de 10 meses (intervalo 2-66, desviación estándar 24). El 13% de las pacientes había recibido terapia hormonal sustitutiva (n: 22), como vemos en la tabla CIII.

Tabla CIII. Anticonceptivos y terapia hormonal– Grupo 4.

Anticonceptivos y terapia hormonal- Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Método Anticonceptivo (n: 174) ACO	10 meses (DS: 24) 12 (7 %)
Terapia Sustitutiva Hormonal (n: 174) Si No	 22 (13 %) 152 (87%)

4.2.4.1.5.5. Menopausia.

Todas las pacientes de este grupo etario eran post-menopaúsicas (n: 174, 100%). El 91% había llegado a la menopausia de forma natural (n: 158); con una media de edad de 49 años (intervalo 32-60 años, desviación estándar: 4.8), como se recoge en la tabla CIV.

Tabla CIV. Menopausia – Grupo 4.

Menopausia - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Edad de Menopausia (n :174)	49 años (DS: 4.8)
Precoz (<40 años)	10 (5.7 %)
Normal (41-55 años)	151 (86.8 %)
Tardía (> 55 años)	13 (7.5 %)
Causa Menopausia (n: 174)	
Natural	158 (91%)
Cirugía	16 (9%)

4.2.4.1.6. Hábitos y factores dietéticos:

4.2.4.1.6.1. Tabaco.

En la Tabla CV se identifica que el 95% de las pacientes de este grupo nunca había fumado (n: 166).

Tabla CV. Tabaco – Grupo 4.

Tabaco - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Fumadoras (n: 174)	
Nunca	166 (95%)
Activa	1 (1%)
Ex fumadora	7 (4%)

4.2.4.1.6.2. Alcohol.

El 98% de ellas negó el consumo habitual de alcohol (n: 171), como podemos obervar en la Tabla CVI.

Tabla CVII. Alcohol – Grupo 4.

Alcohol - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Consumo de alcohol (n: 174)	
Si	3 (2 %)
No	171 (98 %)

4.2.4.1.6.3. Obesidad y sobrepeso.

En la Ilustración 74 observamos que el índice de masa corporal medio fue 28 (intervalo 18-39, desviación estándar 4.5). La mayoría de las pacientes mayores de 70 años presentaron un IMC dentro de los parámetros de sobrepeso (40%, n: 69) y obesidad (36%, n: 63).

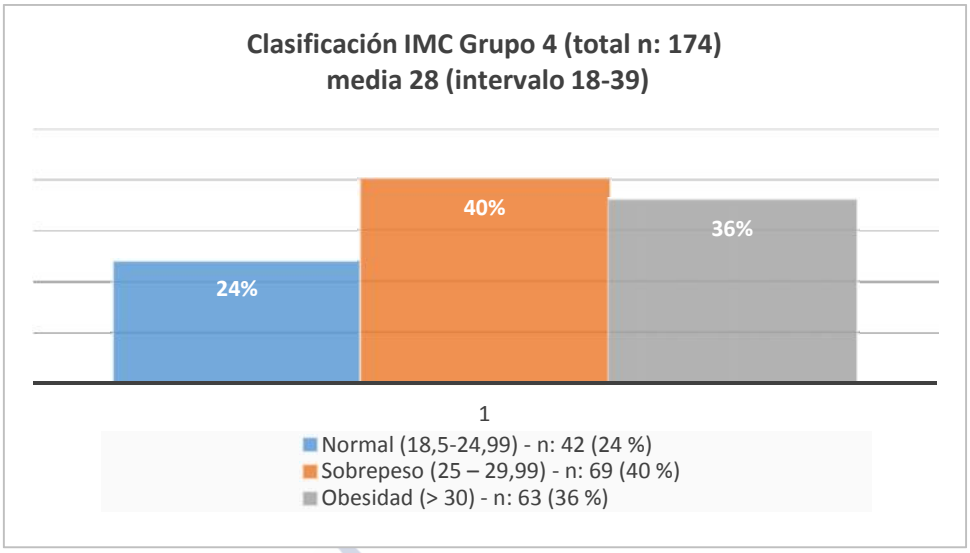


Ilustración 72. Clasificación IMC Grupo 4.

4.2.4.1.6.4. Estrés.

El estrés/síndrome ansioso depresivo fue una de las patologías más prevalentes en este grupo etario con 74 pacientes afectadas (43%), como vemos en la tabla CVIII.

Tabla CVIII. Estrés – Grupo 4.

Estrés - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Estrés (n: 174)	
Si	74 (42,5 %)
No	100 (57,5 %)

4.2.4.1.6.5. Comorbilidades.

En la tabla CIX. Podemos encontrar que la hipertensión arterial fue la patología más común en este grupo etario con 108 pacientes afectadas (62%). Un 40% de estas pacientes padecía de dislipemia (n: 69) y un 20% eran cardiópatas (n: 35).

Tabla CIX. Comorbilidades – Grupo 4.

Comorbilidades - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HTA (n: 174)	
Si	108 (62 %)
No	66 (38%)
DM (n: 174)	
Si	27 (16 %)
No	147 (84 %)
HL (n: 174)	
Si	69 (40 %)
No	105 (60 %)
Anemia (n: 174)	
Si	8 (5 %)
No	166 (95 %)
Cardiopatía (n: 174)	
Si	35 (20 %)
No	139 (80 %)

4.2.4.2. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA – Grupo 4

4.2.4.2.1. Clínico y Radiológico:

La sospecha diagnóstica fue clínica en el 60% de las pacientes de este grupo de edad, en relación con lesiones mamarias palpables (n: 105), como vemos en la ilustración 75.

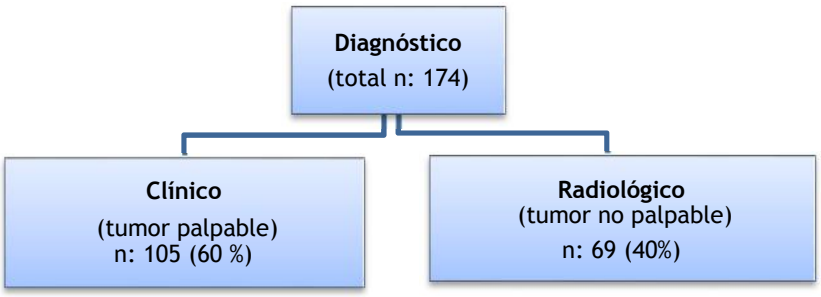


Ilustración 73. Diagnostico - Grupo 4.

4.2.4.2.2. Tipo de biopsia:

El método de obtención de muestra histológica más utilizado para el diagnóstico de las mujeres de este grupo de edad fue la BAG (81%, n: 141). Ver tabla CX.

Tabla CX. Tipo de Biopsia – Grupo 4.

Tipo de Biopsia - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tipo de Biopsia (n: 174)	
Biopsia escicional	33 (19%)
BAG	141 (81%)

4.2.4.2.3. Focalidad y Lateralidad:

La mayoría de los tumores mamarios de las pacientes de este grupo fueron unilaterales (93%, n: 161) y estuvieron localizados en cualquiera de las dos mamas por igual (50%, n. 87).

Tabla CXI. Focalidad y lateralidad – Grupo 4.

Focalidad y lateralidad - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Focalidad (n: 174)	
Unilateral	161 (93 %)
Multifocal	5 (3 %)
Multicéntrico	2 (1 %)
Bilateral	6 (3 %)

4.2.4.2.4. Localización del tumor primario por cuadrantes:

El cuadrante mamario más frecuentemente afectado fue el cuadrante superior externo (26%, n: 46).

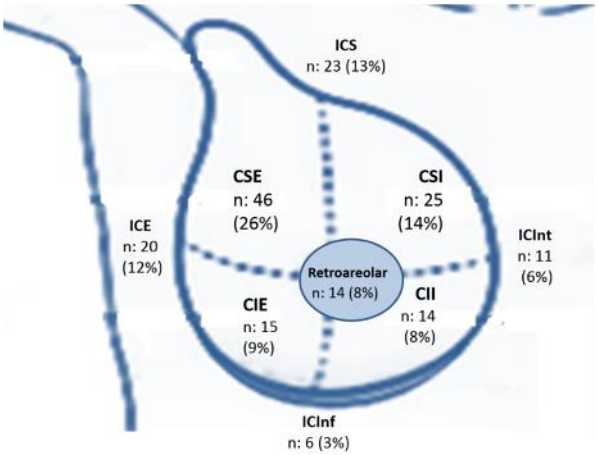


Ilustración 74. Localización tumoral por cuadrantes - Grupo 4.

4.2.4.3. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO – Grupo 4

4.2.4.3.1. Tipo Histológico:

El 94% de los tumores de las mujeres mayores de 70 años fueron infiltrantes (n: 163), mientras que un 6% fueron intraductales. El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico más frecuente en este grupo de pacientes (76%, n: 132). Ver ilustración 77.

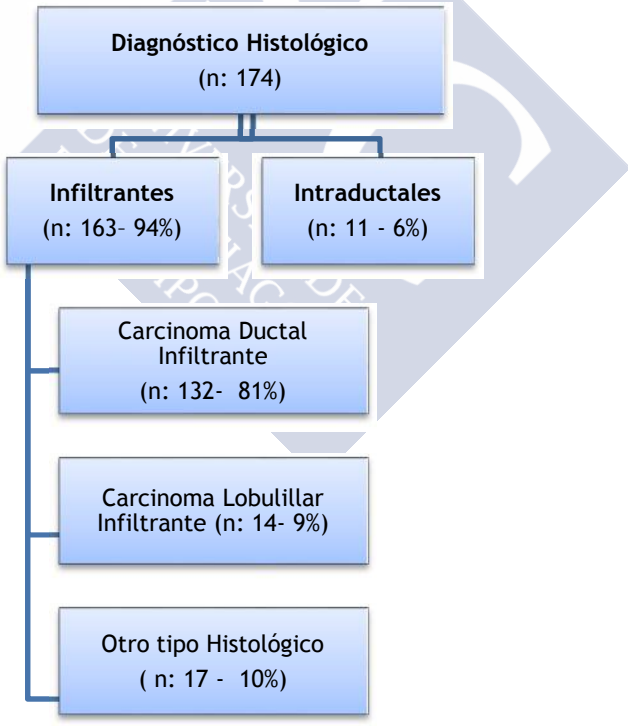


Ilustración 75. Diagnóstico Histológico - Grupo 4.

4.2.4.3.2. Tamaño tumoral y grado de diferenciación tumoral:

La media del tamaño tumoral en este grupo etario fue de 18.9 mm (intervalo de 1 a 55, desviación estándar 9.3). El 64% de las pacientes presentaron un grado tumoral 2 (n: 111). Como vemos en la tabla CXII.

Tabla CXII. Tamaño y grado de diferenciación tumoral – Grupo 4.

Tamaño y grado de diferenciación tumoral - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Tamaño del tumor (n: 174)	18,9 mm (DS: 9.3)
Grado de Diferenciación (n: 161)	
1	33 (20.5 %)
2	108 (67.1%)
3	20 (12.4 %)

4.2.4.3.3. Receptores hormonales:

Los receptores estrogénicos fueron positivos en el 91,4% de estas pacientes (n: 148), y los receptores de progesterona fueron positivos en el 82% (n: 133), como se observa en la tabla CXIII.

Tabla CXIII. Receptores hormonales – Grupo 4.

Receptores hormonales - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Receptores Hormonales (n: 162)	
RE	Negativo 14 (8,6%) Positivo 148 (91,4%)
RP	Negativo 29 (18%) Positivo 133 (82%)

4.2.4.3.4. Her2:

El 88% de los tumores de este grupo etario presentó negatividad para los receptores Her2 (n: 142), como se identifica en la tabla CXIV.

Tabla CXIV. Her2 – Grupo 4.

Her2 - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
HER2 (n: 161)	
Negativo	142 (88%)
Positivo	19 (12%)

4.2.4.3.5. Índice de proliferación (Ki67):

El índice de proliferación fue bajo en el 52% (n: 83) de las pacientes de este grupo etario.

Tabla CXV. Ki67 – Grupo 4.

Ki67 - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Índice de proliferación (n: 160)	
Bajo	83 (52 %)
Alto	77 (48 %)

4.2.4.3.6. Diagnóstico Molecular:

El diagnóstico molecular más frecuente en este grupo etario fue el luminal A (46%, n: 75), seguido por el luminal B con un 45% de las pacientes (n: 73).

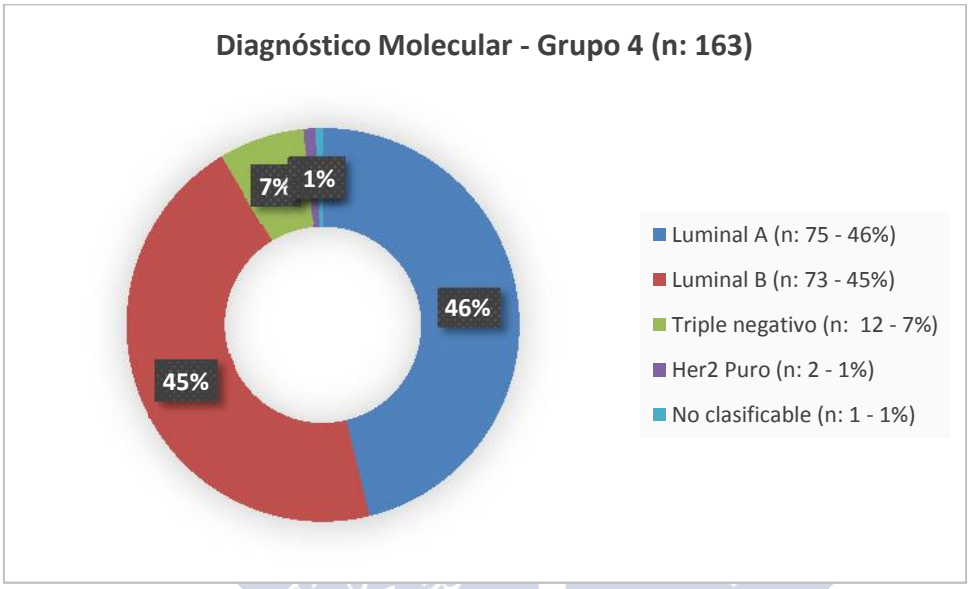


Ilustración 76. Diagnóstico Molecular - Grupo 4

4.2.4.3.7. Invasión linfovascular:

No se evidenció invasión vascular en el 75% de pacientes de este grupo (n: 129), como se evidencia en la tabla CXVI.

Tabla CXVI. Invasión linfovascular– Grupo 4.

Invasión linfovascular- Grupo 4	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Invasión Linfovascular (n: 171)	
Si	42 (25 %)
No	129 (75 %)

4.2.4.3.8. Estadificación Tumoral:

En la tabla CXVII se puede identificar que el estadio tumoral más frecuente en este grupo etario fue el I (44%, n: 77). El 57% de los tumores fueron estadificados como T1 (n: 99). Una paciente fue considerada como T4 tras la mastectomía al evidenciarse infiltración de músculo esquelético (1%). El 68% de la estadificación ganglionar fue N0 (n: 119). Al diagnóstico inicial todas las pacientes de este grupo fueron clasificadas como M0.

Tabla CXVII. Estadificación – Grupo 4.

Estadificación - Grupo 4	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
T (n: 174)	
Tis	11 (4%)
1	99 (57%)
2	65 (37%)
3	1 (1%)
4	1 (1%)
N (n: 174)	
0	119 (68 %)
1	43 (25%)
2	9 (5%)
3	3 (2%)
M (n: 174)	
0	174 (100 %)
Estadio (n: 174)	
IS	6 (4%)
I	77 (44 %)
IIa	60 (34 %)
IIb	19 (11 %)
IIIa	7 (4%)
IIIb	2 (1%)
IIIc	3 (2%)

4.2.4.4. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA – Grupo 4

4.2.4.4.1. Sitio de Inyección:

La técnica de inyección combinada del radiotrazador fue la más usada en este grupo (61%, n: 106).

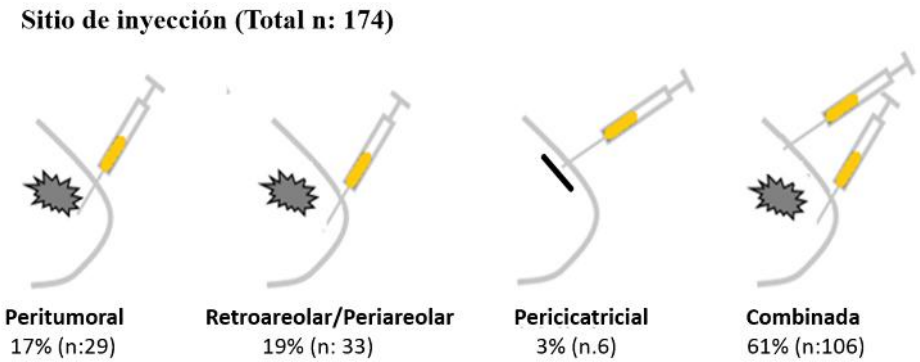


Ilustración 77. Sitio de Inyección - Grupo 4.

4.2.2.4.2. Migración del trazador:

En la linfogammagrafía del ganglio centinela se evidenció migración del radiotrazador en el 80% de las pacientes de este grupo etario (n: 140), mientras que en el 20% no se visualizó el ganglio centinela en la gammagrafía (n: 34).

En el grupo de las pacientes en las que no se visualizó el ganglio centinela en la linfogammagrafía (n: 34), se encontraron varios motivos coexistentes que pueden justificar esta situación: el 44% tenían sobrepeso (n: 15), el 35% eran obsesas (n: 12), el 41% tuvo un resultado de anatomía patológica de la linfadenectomía con afectación ganglionar metastásica (n: 14). Ninguna de estas tenía antecedente de quimioterapia neoadyuvante.

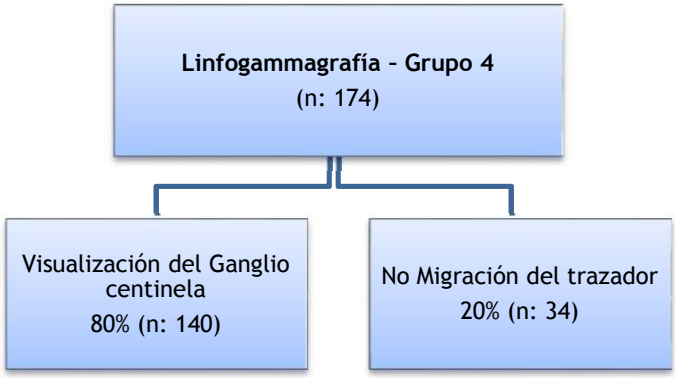


Ilustración 78. Linfogammagrafía – Grupo 4.

Se observaron focos del trazador, como se esquematiza en la ilustración 81, distribuidos de la siguientes regiones: axila (n: 140, 100%), cadena mamaria interna (6%, n: 8), y región intramamaria (3%, n: 4). Una de las pacientes que no presentó migración del trazador había tenido una infección del sitio de punción de biopsia mamaria, unas semanas antes de la linfogammagrafía.

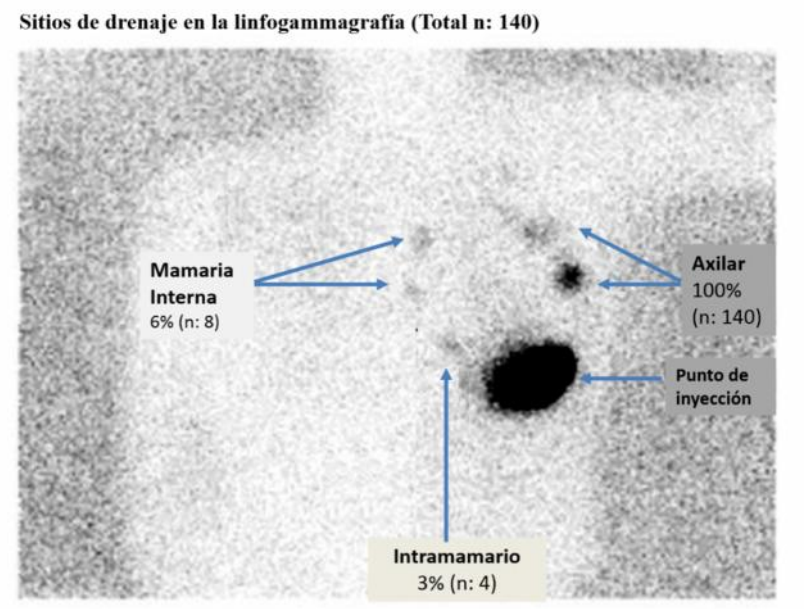


Ilustración 79. Sitios de drenaje en la linfogamamgrafía - Grupo 4.
Nota: la mayoría de pacientes mostró migración a más de una región de drenaje linfático simultáneamente.

4.2.4.4.3. Estudio Anátomo-patológico del Ganglio Centinela:

La media de ganglios centinela extirpados en el acto quirúrgico fue de 2.6 (intervalo 1-6, desviación estándar 1,2). El método de valoración del ganglio centinela más usado en este grupo etario fue el Hematoxilina-eosina en el 56% (n: 77), como vemos en la tabla CXVIII.

Tabla CXVIII. Anatomía patológica – Grupo 4.

Anatomía patológica - Grupo 4	Datos estadísticos
Ganglios centinela extirpados (n: 140)	2,6 (DS: 1.2)
Método de Estudio del ganglio centinela (n: 174)	
OSNA	77 (44%)
Hematoxilina-eosina	97 (56 %)

4.2.4.4.4. Resultado de la BSGC:

En la tabla CXIX podemos encontrar que entre las 140 pacientes de este grupo en las que se llevó a cabo la biopsia del ganglio centinela el 32% presentó al menos un ganglio centinela positivo para malignidad al ser analizado por anatomía patológica (n: 45). El 47% de estas presentó micrometástasis (n: 21).

Tabla CXIX. Resultado de la BSGC – Grupo 4.

Resultado de la BSGC - Grupo 4	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Resultado de la BSGC (n: 140)	
Negativo	95 (68%)
Positivo	45 (32%)
Positividad del GC (n: 45)	
Con Micrometástasis	21 (47%)
Solo Macrometástasis	24 (53 %)

4.2.4.5. TRATAMIENTO – Grupo 4

4.2.4.5.1. Quimioterapia neoadyuvante:

La quimioterapia neoadyuvante fue administrada en 4 pacientes de este grupo (2%), como se observa en la tabla CXX.

Tabla CXX. Qt neoadyuvante – Grupo 4.

Qt neoadyuvante - Grupo 4	Datos estadísticos
Quimioterapia neoadyuvante (n: 174)	
Si	4 (2 %)
No	170 (98 %)
Momento de la quimioterapia	
Antes de BSGC	1 (25%)
Después de BSGC	2 (50%)
No registrado	1 (25%)

4.2.4.5.2. Tipo de cirugía:

En la tabla CXXI encontramos que la mastectomía fue la intervención quirúrgica más comúnmente realizada en el grupo de pacientes mayores de 70 años (51%, n: 88).

Tabla CXXI. Cirugía – Grupo 4.

Cirugía - Grupo 4	Datos estadísticos
Tipo de cirugía (n: 174)	
Conservadora	86 (49 %)
Mastectomía	88 (51%)

4.2.4.5.3. Linfadenectomía Axilar:

Se realizó linfadenectomía axilar al 41% de pacientes de este grupo (n: 174), con una media de 2 ganglio positivos (intervalo 0-35, desviación estándar de 5.2).

El 53% de las linfadenectomías realizadas en pacientes de este grupo etario fueron por positividad del ganglio centinela (n: 38), mientras que el 47% fueron debido a no migración del trazador (n: 34).Más información en la tabla CXXII.

El resultado de anatomía patológica de la linfadenectomía tuvo ganglios positivos para malignidad en el 39% de las pacientes linfadenectomizadas en este grupo etario (n: 28).

Tabla CXXII. Linfadenectomía – Grupo 4.

Linfadenectomía - Grupo 4	Datos estadísticos
Linfadenectomía Axilar (n: 174)	
No	102 (59%)
Si	72 (41%)
Motivo para realizar linfadenectomía (n: 72)	
No migración en linfogammagrafía	34 (47%)
Positividad de GC	38 (53%)
Resultado de linfadenectomía (n: 72)	
Positiva para malignidad	28 (39%)
Negativa para malignidad	44 (61%)

De las 45 pacientes que tenían un resultado de anatomía patológica positivo para malignidad el 84% fue linfadenectomizada (n: 38), mientras que el 16% recibió otro tipo de tratamientos (n: 7).

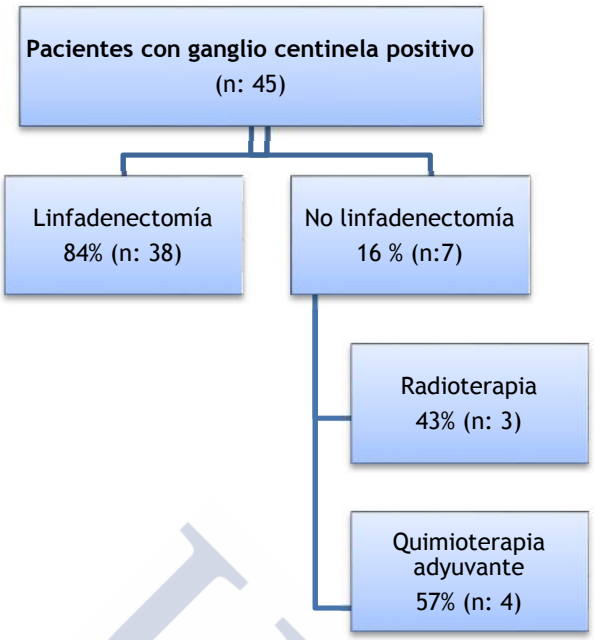


Ilustración 80. Ganglios centinela positivos - Grupo 4.

4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPOS ETARIOS

El total de 828 pacientes diagnosticadas y tratadas por carcinoma de mama en nuestro centro, a las que se les realizó BSCG, fueron divididas en grupos etarios de la siguiente manera: grupo 1 <40 años (n: 56), grupo 2 40 – 54 años (n: 272), grupo 3 55 – 69 años (n: 326) y grupo 4 >70 años (n: 174). Se expone detalladamente el análisis comparativo de las variables más relevantes recogidas entre estos grupos de pacientes (los porcentajes que se expresan son los obtenidos dentro de cada grupo).

4.3.1. FACTORES DE RIESGO – Comparativo entre grupos

4.3.1.1. Edad:

La edad al ser el factor por el cual han sido clasificadas las pacientes para la creación de los grupos, como se puede evidenciar en la ilustración 83. Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de la patología en los diferentes grupos de edad, el grupo 1 constituido por pacientes menores de 40 año (n: 56, 7%) era el de menor proporción dentro de la población general del estudio; la mayor cantidad de pacientes se concentraron en los grupos el grupo 2 (n: 272, 33%) y 3 (n: 326, 40%) que incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 54 años y entre los 55 y los 69 años respectivamente.

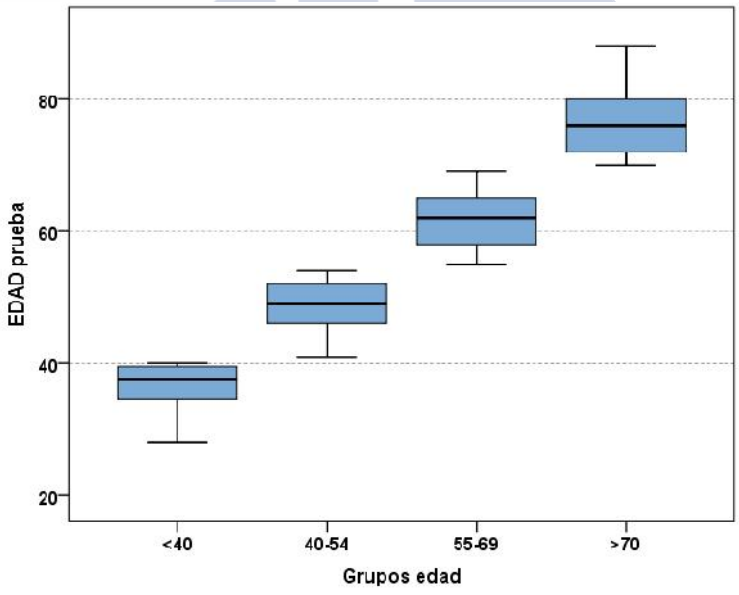


Ilustración 81. Edad grupos etarios.

4.3.1.2. Antecedentes Familiares de cáncer de mama:

En la tabla CXXIII se puede ver que la prevalencia de antecedentes familiares de cáncer fue baja en los cuatro grupos etarios evaluados; sin embargo, al comparar el grupo 4 (mujeres >70 años) con los grupos más jóvenes se objetivó que estas últimas tenían más antecedentes familiares (p. 0,025 con el grupo 1, p. 0,013 con el grupo 2 y p. 0,037 con el grupo 3). La

presencia de la mutación BRCA en las pacientes del estudio no fue incluida inicialmente al recolectar los datos, se recogió únicamente en las que constaba en la historia clínica, por lo que este dato puede estar sesgado, aunque parezca ser discretamente más prevalente en el grupo 1 (mujeres <40 años) respecto al grupo 4.

Tabla CXXIII. Antecedentes de Ca de mama - Grupos etarios

Antecedentes de Ca de mama	Grupo 1 : < 40 años (n: 56)	Grupo 2: 40 -54 años (n: 272)	Grupo 3 :55-69años (n:326)	Grupo 4 :>70 años (n: 174)
Antecedentes Familiares Ca de mama				
Si	293(35%)	104 (38%)	117(36%)	48 (27,6%)
No	535 (65%)	168 (62%)	209 (64%)	126 (72,4 %)
Presencia de mutación BRCA				
Si	4 (7 %)	2 (1%)	2 (0,6)	-
No	52 (93 %)	270 (99%)	324 (99,4%)	174 (100 %)

4.3.1.3. Antecedentes personales de patología benigna de mama:

En todos los grupos etarios predominó la ausencia de antecedentes de patología benigna de mama; sin embargo, los grupos de mayor edad presentaron menor porcentaje de este tipo de patologías al ser comparados con los grupos de menor edad, objetivándose diferencias estadísticamente significativas (p. 0,005 al comparar el grupo 1 con el 4, p. <0.001 al comparar el grupo 2 con el 4 y 0,051 al comparar el grupo3 con el 4). En cuanto al tipo de patología benigna de mama, la más común fue la enfermedad fibroquística y adenomatosa, siendo más prevalente en el grupo 1 respecto al 4 (p. 0.072). Ver tabla CXXIV.

Tabla CXXIV. Antecedente patología benigna de mama - Grupos etarios.

Antecedente patología benigna de mama	Grupo 1 : < 40 años (n: 56)	Grupo 2: 40 - 54 años (n: 272)	Grupo 3 : 55-69años (n:326)	Grupo 4 : >70 años (n: 174)
Patología benigna mamaria				
Si	19 (34%)	102 (37,5 %)	76 (23,3 %)	29 (17 %)
No	37 (66 %)	170 (62,5 %)	250 (76,7 %)	145 (83 %)
Tipo de patología benigna de mama				
Enfermedad fibroquistica y adenomatosa	17 (90 %)	77 (76%)	61 (81%)	19 (66%)
Mastitis	1 (5 %)	6 (5,9%)	8 (10 %)	5 (17%)
Lipoma	1 (5 %)	6 (5,9%)	2 3%)	-
Hiperplasia atípica	-	12 (11.7 %)	5 (6%)	5 (17%)

4.3.1.4. Factores reproductivos y hormonales:

4.3.1.4.1. Menarquia.

La edad de la menarquia fue similar en todos los grupos etarios, con una media en torno a los 13-14 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de edad. Al comparar la menarquia temprana fue más común en el grupo 1 y 2 respecto al grupo 4 (p. <0.001 en ambos casos); del mismo modo, la menarquia tardía fue más prevalente en el grupo 4 respecto a los grupos de pacientes más jóvenes: 1, 2 y 3 (p. <0,05 en cada caso), como se puede ver en la tabla CXXV.

Tabla CXXV. Menarquia - Grupos etarios.

Menarquia	Grupo 1 : < 40 años (n: 56)	Grupo 2: 40 -54 años (n: 272)	Grupo 3 : 55-69 años (n:326)	Grupo 4 : >70 años (n: 174)
Edad Menarquía (años)	13 años (DS:1.4)	13 años (DS: 1.38)	13 años (DS: 1.6)	14 años (DS: 1.9)
Clasificación:				
Temprana	28 (50%)	102 (38%)	98 (30%)	43 (25%)
Normal	26 (46%)	161 (59%)	189 (59%)	83 (48%)
Tardía	2 (4%)	9 (3%)	34 (11%)	46 (27%)

4.3.1.4.1. Anticonceptivos orales.

En la ilustración 84 podemos ver que en el grupo de pacientes menores de 40 años se encontró una alta proporción de antecedente de uso de anticonceptivos orales (86%), mientras que en el grupo de pacientes mayores de 70 solo un 7% de estas habían usado este método anticonceptivo, encontrándose diferencias estadísticamente significativas al comparar estos dos grupos etarios (p<0,001).

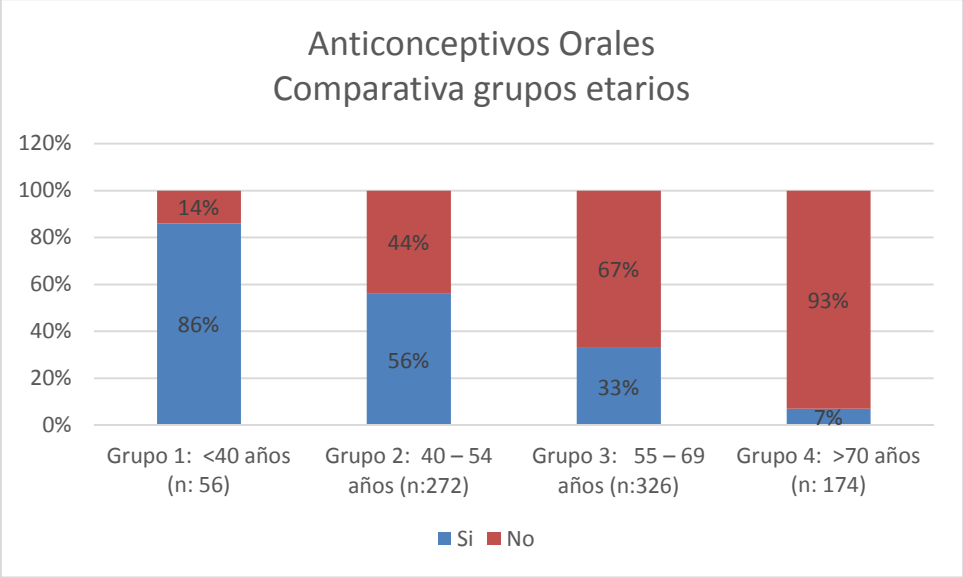


Ilustración 82. Anticonceptivos Orales - Grupos etarios.

4.3.1.4.3. Nuliparidad.

En el grupo 1 hubo un mayor porcentaje de nulíparas (32%) respecto al grupo 4 con 8.7% de nulíparas y 91.2% de gestantes, siendo una diferencia estadísticamente significativa (p<0,001). Del mismo modo, la media de embarazos fue mayor en el grupo 4 respecto a los grupos 1 y 2 (p<0,001 respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad del primer embarazo a término entre las mujeres de los diferentes grupos etarios estudiados. Ver tabla CXXVI.

Tabla CXXVI. Gestaciones - Grupos etarios.

Gestaciones	Grupo 1 : < 40 años (n: 56)	Grupo 2: 40 -54 años (n: 272)	Grupo 3 :55-69 años (n:326)	Grupo 4 :>70 años (n: 174)
Gestaciones Nulíparas: Gestantes:	 18 (32 %) 38 (68 %)	 41 (15 %) 231(85 %)	 34 (10,4 %) 292 (89,6 %)	 15 (8,7%) 157 (91,2%)
Media de embarazos	2 (DS: 0.7)	2 (DS: 0,9)	2,6 (DS: 1.3)	2,9 (DS: 1.6)
Edad del primer embarazo	26 años (DS 5,8)	25 años (DS 5,3)	24 años (DS 4,6).	24 años (DS 4,8)

4.3.1.4.4. Lactancia.

En el grupo de mujeres mayores de 70 años se observó una mayor proporción de antecedente de lactancia a sus hijos, frente a menores proporciones en grupos etarios más jóvenes (p<0,001 al comparar con los grupos 1 y 2 respectivamente y p0.002 al comparar con el grupo 3). El tiempo de lactancia a sus hijos fue más prolongado en el grupo de mujeres mayores de 70 años, respecto a los grupos de pacientes más jóvenes, como se identifica en la tabla CXXVII.

Tabla CXXVII. Lactancia -Grupos etarios.

Lactancia	Grupo 1 : < 40 años	Grupo 2: 40 -54 años	Grupo 3 : 55-69 años	Grupo 4 : >70 años
Lactancia Si No	n: 38 18 (47 %) 20 (53 %)	n: 265 120 (45 %) 145 (55 %)	n: 282 151 (53,5 %) 131 (46,5 %)	n: 154 109 (70,7 %) 45 (29,3 %)
Tiempo de lactancia (meses)	5 meses (DS: 3.18)	5 meses (DS: 5.3)	6 meses (DS: 6.4)	8,2 meses (DS: 5)

4.3.1.4.4. Menopausia.

En el grupo 1 las pacientes post-menopáusicas eran minoría (4%), y la causa de esta fue artificial en todos los casos: quimioterapia (50%) y cirugía (50%), mientras que en los grupos 3 y 4 el 100% de las pacientes eran post-menopaúsicas, por causas naturales en el 82% y 90% respectivamente. Aunque al comparar los datos de los grupos 1 y 2 con el grupo 4 obtengamos diferencias estadísticamente significativas tanto en la edad como en la clasificación de la menopausia como precoz en los grupos jóvenes (p<0,001), y la causa de la misma siendo artificial predominantemente en el grupo 1 (p<0,001), esto se debe precisamente a la edad. Más información en la Tabla CXXVIII.

Tabla CXXVIII. Menopausia - Grupos etarios.

Menopausia	Grupo 1 : < 40 años	Grupo 2: 40 -54 años	Grupo 3 : 55-69años	Grupo 4 : >70 años
Edad de Menopausia (años)	2 (4 %) 36,5 (DS: 0.7)	109 (40%) 47 (DS: 4.6)	326 (100%) 50 (DS: 5.4)	174 (100%) 49,8 (DS: 4.7)
Causa Menopausia				
Natural	-	79 (75%)	264 (82,8 %)	155 (90,6 %)
Post quimioterapia	1 (50%)	21(20%)	2 (0,6%)	-
Post-Cirugía	1(50%)	5 (5%)	53 (16,6%)	16 (9,4%)
Clasificación				
Precoz (<40 años)	2 (100%)	14 (13 %)	18 (5,6 %)	10 (5.7 %)
Normal (41-55 años)	-	95 (87 %)	274 (84,8 %)	151 (86.8 %)
Tardía (> 55 años)	-	-	31 (9,6 %)	13 (7.5 %)

4.3.1.5. Hábitos y factores dietéticos

4.3.1.5.1. Tabaco.

La ilustración 85 esqquematiza la variable tabaquismo entre los grupos etarios. En los grupos de mujeres de mayor edad se evidenció un mayor porcentaje de personas que nunca habían fumado, encontrándose diferencias estadísticamente significativas al compararlas con los grupos etarios 1 y 2 en los que había mayor porcentaje de pacientes fumadoras activas y exfumadoras (p<0,001 en cada caso).

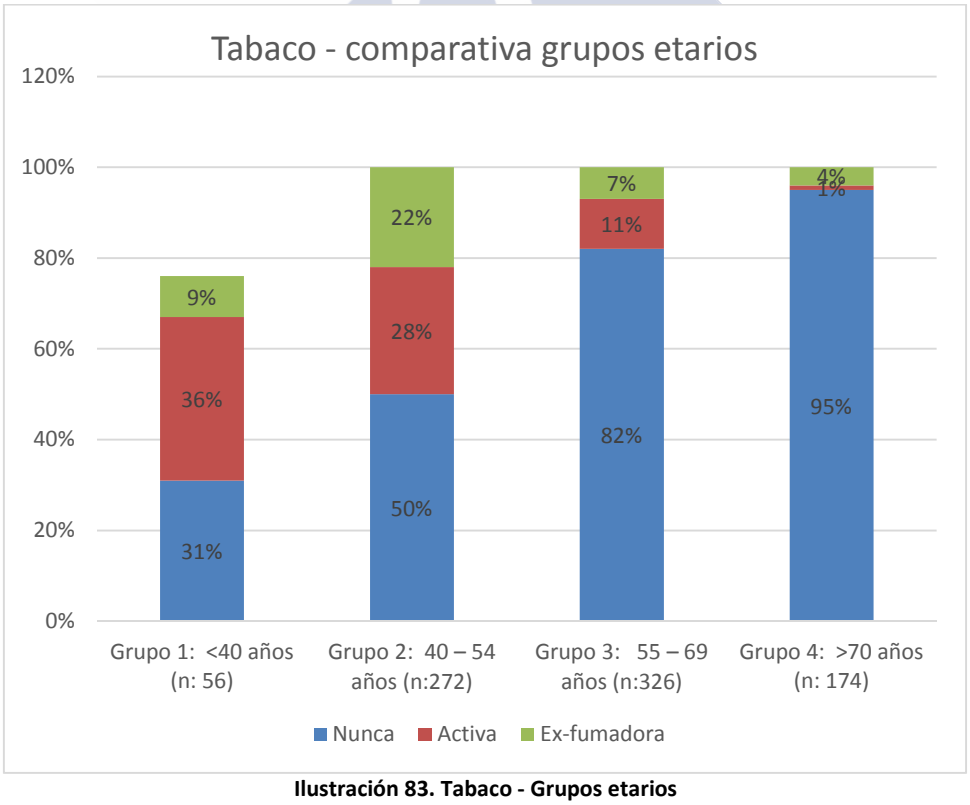


Ilustración 83. Tabaco - Grupos etarios

4.3.1.5.2. Obesidad y Sobrepeso.

Las pacientes de los grupos de edad más jóvenes, 1 y 2, presentaron mayoritariamente un IMC en rangos de normalidad, observándose diferencias estadísticamente significativas (p<0,001) al compararlas con las pacientes de los grupos 3 y 4 que mostraron una tendencia significativa al sobrepeso y obesidad, como vemos en la lustración 86.

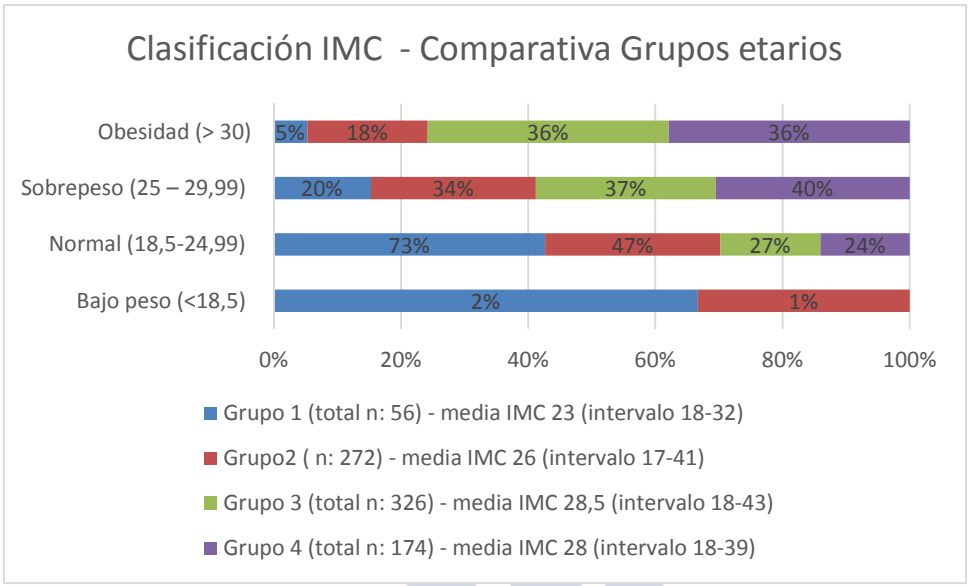


Ilustración 84. Clasificación IMC - Grupos etarios

4.3.1.6. Comorbilidades y estrés.

En el grupo 1 la prevalencia de comorbilidades fue muy baja en cuanto a hipertensión arterial, diabetes y dislipemia, frente al grupo 4 en el que por ejemplo se evidenció una alta prevalencia de HTA, cardiopatía y de dislipemia (p<0,001 en cada caso). En el caso de la diabetes también se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo 4 con los grupos 1 y 2 (p 0,003 y p<0,001 respectivamente). Al comparar la prevalencia del síndrome ansioso depresivo entre los grupos etarios, se encontró una mayor prevalencia del mismo en el grupo 1, siendo estadísticamente significativo al compararlo con el grupo 2 (p<0,001) y con los grupos 3 y 4 (p 0.007). Más información en la tabla CXXIX.

Tabla CXXX. Comorbilidades y estrés - Grupos etarios.

Comorbilidades y estrés	Grupo 1 <40 (n: 56)	Grupo 2 40-54 (n: 272)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 174)
Hipertensión arterial				
Si	1 (2 %)	37 (14 %)	128 (39 %)	108 (62 %)
No	55 (98 %)	235 (86 %)	198 (61 %)	66 (38%)
Diabetes Mellitus				
Si	1 (2 %)	9 (3,3 %)	36 (11 %)	27 (16 %)
No	55 (98 %)	263(97 %)	290(89 %)	147 (84 %)
Dislipemia				
Si	1 (2 %)	93 (34 %)	98(30 %)	69 (40 %)
No	55 (98 %)	233 (86 %)	228 (70 %)	105 (60 %)
Cardiopatía				
Si	0 (0%)	7 (3%)	37 (11,3%)	35 (20 %)
No	56 (100%)	265 (97 %)	289 (88,7 %)	139 (80 %)
Estrés/SAD				
Si	50 (89%)	72 (26,5 %)	127 (39 %)	74 (42,5 %)
No	3 (5%)	200 (73,5 %)	199 (61 %)	100 (57,5 %)

4.3.2. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA – Comparativo entre grupos

4.3.2.1. Clínico y Radiológico:

En el grupo etario 1, comprendido por pacientes menores de 40 años, la mayor parte las lesiones fueron diagnosticadas clínicamente por ser palpables, al comparar estos hallazgos con las lesiones no palpables diagnosticadas por mamografía de las pacientes de los grupos de mayor edad se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$ al comparar con el grupo 4, $p<0,001$ al comparar con los grupos 2 y 3). Las lesiones fueron mayoritariamente diagnosticadas por mamografía en el grupo 3 (entre 55 y 69 años de edad), evidenciándose diferencias estadísticamente significativas al compararlo con los demás grupos etarios ($p<0,05$ en cada caso), como podemos ver en la ilustración 87.

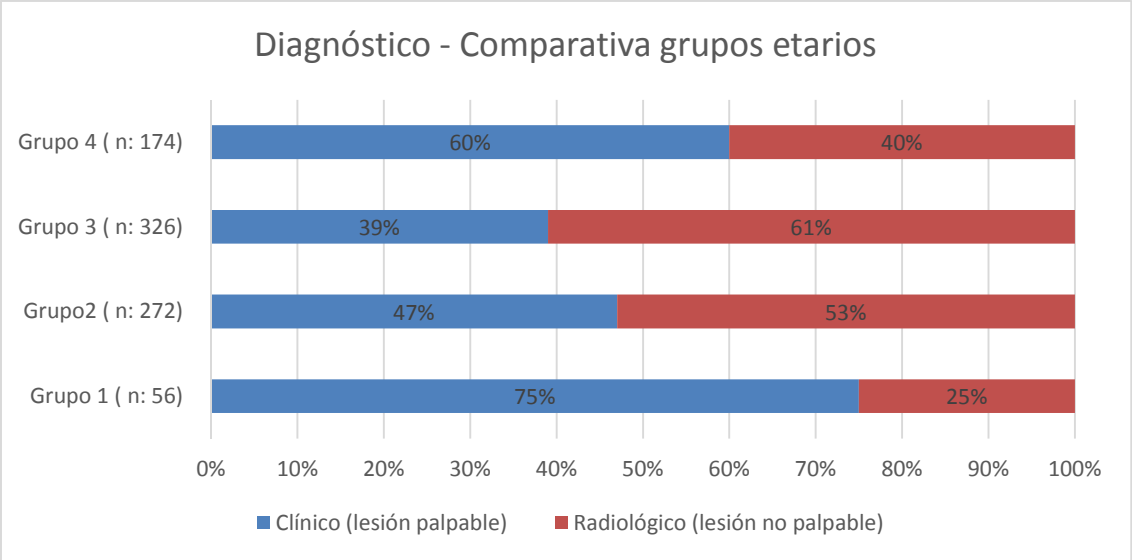


Ilustración 85. Diagnóstico - grupos etarios

4.3.2.2. Focalidad y Lateralidad:

En todos los grupos etarios hubo una mayor prevalencia de lesiones unilaterales/unifocales como se observa en la tabla CXXXI. Se identificó una discreta tendencia a presentar lesiones en la mama izquierda en cada uno de los grupos, por lo que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos etarios entre sí.

Tabla CXXXI. Focalidad y Lateralidad - Grupos etarios.

Focalidad y Lateralidad	Grupo 1 <40 años (n: 56)	Grupo 2 40-54 años (n: 272)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 174)
Focalidad				
Unilateral:	44 (79%)	247 (90,8%)	287 (88 %)	156 (90 %)
Multifocal:	5 (9 %)	16 (6 %)	18 (5,5 %)	5 (3 %)
Multicéntrico	3 (5%)	4 (1,4%)	8 (2,4%)	2 (1 %)
Bilateral	4 (7%)	5 (1,8%)	13 (4%)	11 (6%)
Lateralidad				
Derecha:	27 (48%)	127 (47 %)	157 (48%)	87 (50 %)
Izquierda:	29 (52 %)	145 (53 %)	169 (52 %)	87 (50 %)

4.3.2.3. Localización del tumor primario por cuadrantes:

En la ilustración 88 se visualiza que el cuadrante mamario más frecuentemente afectado respecto a las demás localizaciones en todos los grupos etarios fue el cuadrante superior externo, por lo que al comparar los grupos etarios unos con otros no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. La distribución de las lesiones por porcentajes en cada grupo se puede observar en la tabla y en la ilustración.

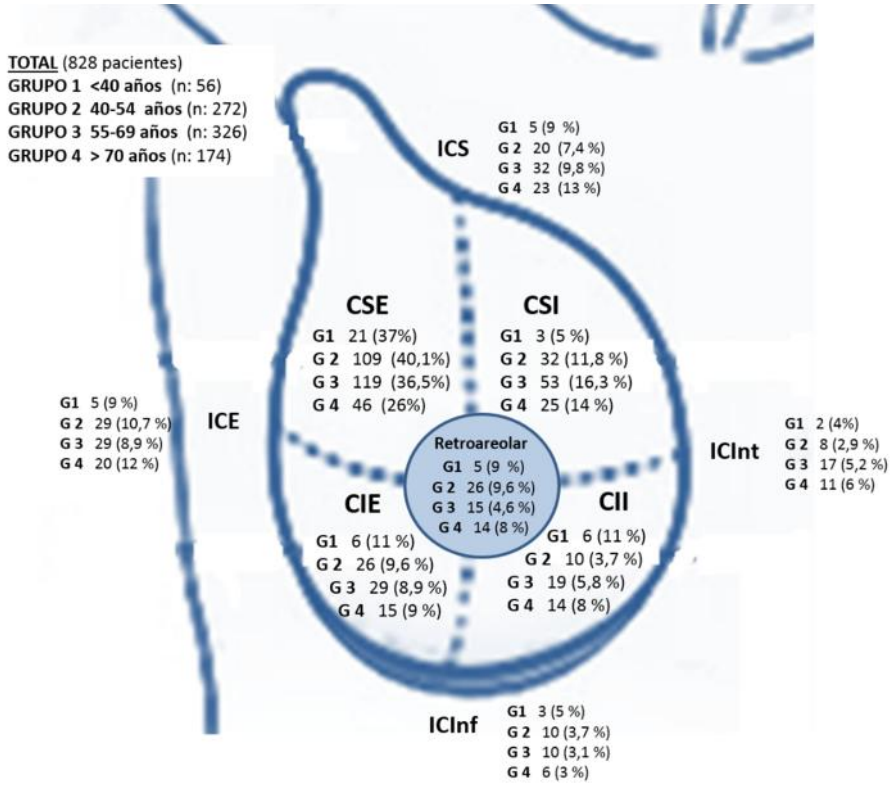


Ilustración 86. Localización del tumor primario por cuadrantes.

4.3.3. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO – Comparativo entre grupos

4.3.3.1. Tipo Histológico:

En la ilustración 89 podemos observar que los tumores infiltrantes constituyeron una franca mayoría de los diagnosticados en todos los grupos etarios, al ser básicamente uno de los criterios de indicación de la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela, era un dato esperable en nuestra población de pacientes; motivo por el cual no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comprar los grupos etarios entre sí.

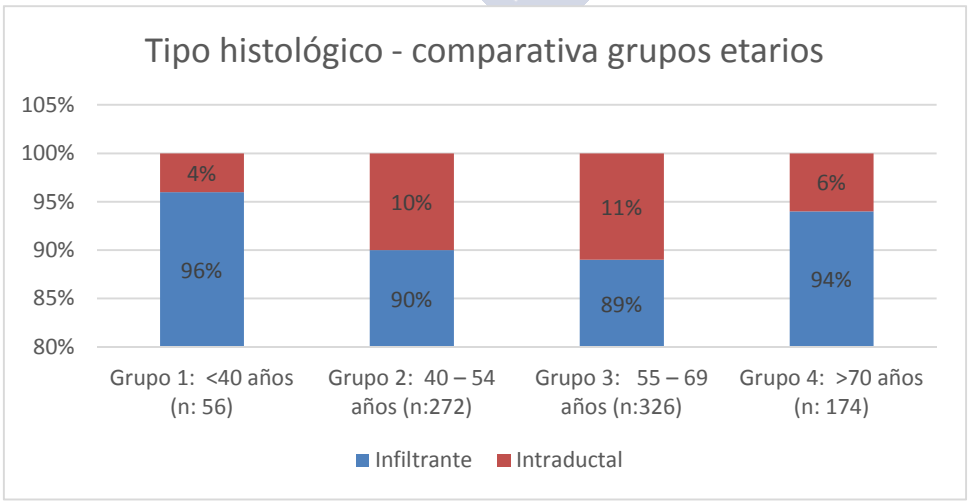


Ilustración 87. Tipo histológico - grupos etarios

De los tumores infiltrantes, el sub-tipo histológico más común en todos los grupos etarios fue el carcinoma ductal infiltrante, sin diferencias estadísticamente significativas (ilustración 90).

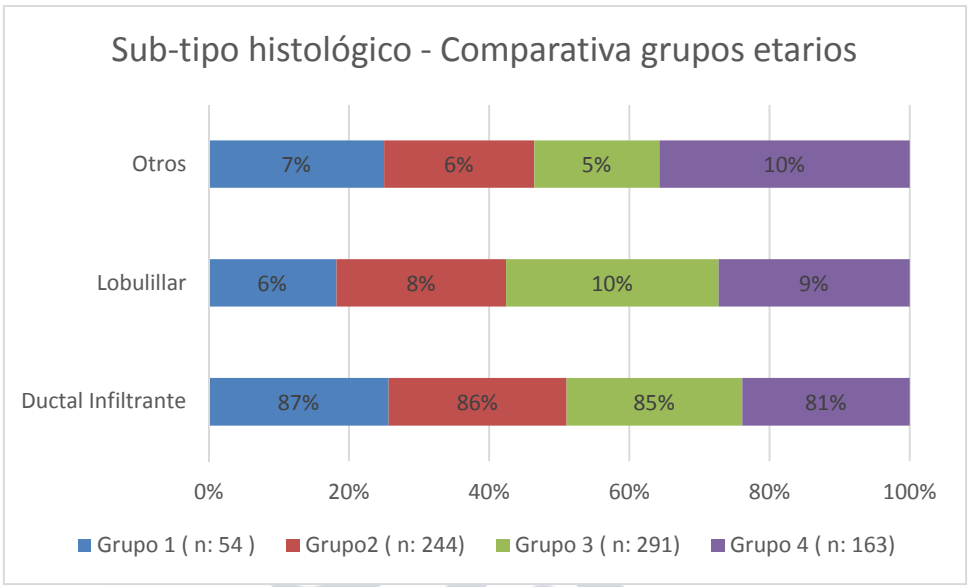


Ilustración 88. Sub-tipo histológico - Grupos etarios

4.3.3.2. Grado de diferenciación y tamaño tumoral:

El grado 2 de diferenciación tumoral fue el más común en todos los grupos etarios. El grado 1 fue el segundo más común entre las mujeres ancianas (del grupo 4) al compararlo con el grupo de las más jóvenes (grupo 1), mientras que en las pacientes menores de 40 años se evidencio un mayor porcentaje de tumores grado 3 (p. 0,002). Ver tabla CXXXII para más información.

Tabla CXXXII. Grado de diferenciación y tamaño tumoral - Grupos etarios.

Grado de diferenciación y tamaño tumoral	Grupo 1 <40 años (n: 54)	Grupo 2 40-54 años (n: 244)	Grupo 3 55-69 (n: 291)	Grupo 4 >70 (n: 161)
Grado de Diferenciación 1 2 3	 6 (11 %) 29 (54 %) 19 (35 %)	 61 (25%) 141 (58%) 42 (17%)	 55 (19%) 195 (67 %) 41(14 %)	 33 (20.5 %) 108 (67.1%) 20 (12.4 %)
Tamaño tumoral	20 mm (DS 10.7)	18.2 mm (DS 10.7)	16.1 mm (DS 9)	18.9 mm (DS 9.3)

4.3.3.3. Receptores hormonales:

En la tabla CXXXIII podemos ver que los receptores hormonales fueron positivos en la mayoría de las pacientes de los 4 grupos etarios, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar unos con otros.

Tabla CXXXIII. Receptores hormonales - Grupos etarios.

Receptores hormonales	Grupo 1 <40 años (n: 54)	Grupo 2 40-54 años (n: 244)	Grupo 3 55-69 (n: 291)	Grupo 4 >70 (n: 162)
Receptores Hormonales				
RE	Negativo 10 (18,5%) Positivo 44 (81,5%)	Negativo 30 (12%) Positivo 214 (88%)	Negativo 35 (12%) Positivo 256 (88 %)	Negativo 14 (8,6%) Positivo 148 (91,4%)
RP	Negativo 12 (22%) Positivo 42 (78 %)	Negativo 48 (20 %) Positivo 196 (80 %)	Negativo 63 (22%) Positivo 228 (78%)	Negativo 29 (18%) Positivo 133 (82%)

4.3.3.4. Her2:

En la tabla CXXXIV se puede identificar que todos los grupos etarios presentaron una baja proporción de positividad para los receptores Her2, motivo por el cual no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al compararlos.

Tabla CXXXIV. Her2 - Grupos etarios.

Her2	Grupo 1 <40 años (n: 54)	Grupo 2 40-54 años (n: 244)	Grupo 3 55-69 (n: 291)	Grupo 4 >70 (n: 162)
HER2				
Negativo	41 (76%)	219 (90%)	242 (83%)	142 (88%)
Positivo	13 (24%)	25 (10%)	49 (17%)	19 (12%)

4.3.3.5. Índice de proliferación (Ki67):

En el grupo 1 los tumores presentaban un mayor porcentaje de índice de proliferación alto (70%), que resultó significativa estadísticamente al compararla con los grupos etarios de mayor edad (p<0,05 en c/caso), ya que en los grupos etarios 2, 3 y 4 se evidenció una aparente simetría en la presentación de índice de proliferación alto y bajo, como se observa en la tabla CXXXVI.

Tabla CXXXVI. Ki67 - Grupos etarios.

Ki67	Grupo 1 <40 años (n: 54)	Grupo 2 40-54 años (n: 244)	Grupo 3 55-69 (n: 291)	Grupo 4 >70 (n: 162)
Índice de proliferación				
Bajo	16 (30 %)	125 (51%)	140 (48%)	83 (52 %)
Alto	38 (70 %)	118 (48%)	149 (51%)	77 (48 %)
No	-	1 (0,4 %)	2 (1%)	-

4.3.3.6. Diagnóstico Molecular:

El diagnóstico molecular fue predominantemente Luminal B en los grupos 1 y 3 (54 y 47% respectivamente); mientras que en el grupo 2 y 4 el diagnostico inmuhonistoquímico más

frecuente fue el luminal A (45 y 46% respectivamente). Por lo tanto al comparar el grupo 1 y 4 se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p<0,05). Ver tabla CXXXVII.

Tabla CXXXVII. Diagnóstico Molecular - Grupos etarios.

Diagnóstico Molecular	Grupo 1 <40 años (n: 54)	Grupo 2 40-54 años (n: 244)	Grupo 3 55-69 (n: 291)	Grupo 4 >70 (n: 162)
Diagnóstico molecular:				
Luminal A	14 (26 %)	111 (45 %)	119 (41%)	75 (46%)
Luminal B	29 (54 %)	101 (41 %)	137 (47%)	73 (45%)
Triple Negativo	6 (11%)	24 (10%)	20 (7%)	12 (7%)
Her2 Puro	4 (7%)	6 (3 %)	13 (4%)	2 (1%)
Sin clasificar	1 (2%)	2 (1 %)	2 (1%)	1 (1%)

4.3.3.7. Estadificación Tumoral:

Al analizar la clasificación TNM de los grupos etarios (resumen en la tabla CXXXVIII), se encontró que la afectación ganglionar (N) mostró diferencias estadísticamente significativas evidenciables al comparar los grupos de mayor edad (3 y 4) con el grupo 1. El grupo de pacientes menores de 40 años tuvo una menor proporción de pacientes N0 respecto a los grupos de pacientes mayores, con una p de <0.05 al comparar tanto con el grupo 4 y como con el grupo 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparas el tamaño tumoral (T) entre los diferentes grupos etarios.

Al comparar el estadio de los tumores entre los diferentes grupos etarios, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo 1 con el grupo 3, debido a que en el primero el estadio más prevalente fue el IIa, mientras que en el grupo de pacientes entre 55 y 69 años el más frecuente fue el estadio I (p 0.004).

Tabla CXXXVIII. Estadificación Tumoral - Grupos etarios.

	Grupo 1 <40 años (n: 56)	Grupo 2 40-54 años (n: 244)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 162)
T				
Tis	2 (3,6%)	28 (10%)	35 (10,7%)	11 (4%)
1	35 (62,5%)	173 (64%)	216 (66.2%)	99 (57%)
2	19 (33,9%)	66 (24%)	72 (22%)	65 (37%)
3	-	4 (2%)	3 (0,9%)	1 (1%)
4	-	-	-	1 (1%)
N				
0	27 (48,2 %)	168 (61,8 %)	215 (66 %)	119 (68 %)
1	23 (41,1%)	76 (27,9 %)	88 (27 %)	43 (25%)
2	5 (8,9 %)	20 (7,4 %)	14 (4,3 %)	9 (5%)
3	1 (1,8 %)	8 (2,9 %)	9 (2,8 %)	3 (2%)
Estadio				
IS	1 (2%)	11 (4%)	23 (7,1%)	6(4%)
I	18 (32%)	125 (46 %)	166 (50,9 %)	77 (44 %)
IIa	22 (39 %)	73 (26,8 %)	82 (25,2 %)	60 (34 %)
IIb	9 (16 %)	34 (12,5 %)	29 (8,9 %)	19 (11 %)
IIIa	6 (11 %)	20 (7,4 %)	16 (4,9 %)	7 (4%)
IIIb	-	1 (0,4%)	2 (0,6%)	2 (1%)
IIIc	-	8 (2,9%)	8 (2,5%)	3 (2%)

4.3.4. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA – Comparativo

4.3.4.1. Sitio de Inyección:

La vía de administración del radiofármaco fue predominantemente combinada (peritumoral + retroareolar) en todos los grupos etarios, como se esquematiza en la Ilustración 91; motivo por el cual no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos entre sí.

Sitio de inyección (Total n: 828)



	Peritumoral	Retroareolar/Periareolar	Pericicatricial	Combinada
TOTAL (n:828)	10% (n:83)	26% (n: 216)	3% (n:25)	61% (n: 504)
GRUPO 1 (n: 56)	18% (n:10)	14% (n: 8)	5 % (n.3)	63% (n:35)
GRUPO 2 (n:272)	7,7% (n:21)	27,2% (n: 74)	2,6 % (n.7)	62,5% (n:170)
GRUPO 3 (n:326)	7,1% (n:23)	31% (n: 101)	2,8 % (n.9)	59,2% (n:193)
GRUPO 4 (n: 174)	17% (n:29)	19% (n: 33)	3% (n.6)	61% (n:106)

Ilustración 89. Sitio de inyección - Grupos etarios.

4.3.4.2. Migración del trazador:

En las pacientes mayores de 70 (grupo 4) se evidenció una mayor proporción de pacientes con ausencia de migración del trazador al compararlas con las pacientes más jóvenes (grupos 1 y 2) las cuales presentaron altas tasas de visualización del ganglio centinela en la linfogammagrafía, siendo estos resultados estadísticamente significativos (p0.002 y <0,001 respectivamente), como se puede identificar en la tabla CXXXIX.

Tabla CXXXIX. Migración del trazador - Grupos etarios.

Migración del trazador	Grupo 1 <40 (n: 56)	Grupo 2 40-54 (n: 272)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 174)
Migración del trazador				
Si	53 (95 %)	259 (95 %)	303 (93 %)	140 (80 %)
No	3 (5 %)	13 (5 %)	23 (7 %)	34 (20 %)

Al comparar entre los diferentes grupos etarios los posibles motivos para la ausencia de visualización del ganglio centinela en la linfogammagrafía (tabla CXL), se observó que:

- El IMC como un motivo de no migración del radiofármaco predominó en las pacientes del grupo 3, que mostraron mayor porcentaje de obesidad al ser comparadas con los demás grupos etarios (p<0,05 con el grupo 1, p<0,001 con el grupo 4), y el sobrepeso prevaleció en el grupo 2 (p<0,001 con el grupo 1 y 4 respectivamente).

- Los tumores palpables fueron más prevalentes en las pacientes mayores de 70 años, encontrándose diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el grupo 1 ($p<0,001$), y con el grupo 2 y 3 ($p<0,05$ respectivamente).
- La afectación ganglionar metastásica en los resultados de anatomía patológica de la linfadenectomía fue más frecuente en el grupo 3 respecto a los demás grupos de edad, sin embargo no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.
- La quimioterapia neoadyuvante no pare haber sido un factor determinante en la migración del trazador en ninguno de los grupos etarios. Únicamente se observaron dos pacientes en el grupo 3 con este antecedente, y no se alcanzó la significación estadística al evaluar este parámetro.
- El antecedente de cirugía previa en la mama fue muy escaso en todos los grupos etarios, motivo por el cual no resultó estadísticamente significativo.

Tabla CXL. Posibles causas de No migración - Grupos etarios.

Posibles causas de No migración	Grupo 1: <40 (n: 3)	Grupo 2: 40-54 (n: 13)	Grupo 3: 55-69 (n: 23)	Grupo 4: >70 (n: 34)
IMC				
Normal	2 (66.7%)	5 (38%)	4 (17%)	7 (21%)
Sobrepeso	1 (33.3%)	7 (54%)	7 (30%)	15 (44%)
Obesidad	0	1 (8%)	12 (53%)	12 (35%)
Tumor Palpable				
Si	1 (33.3%)	4 (31%)	10 (43.5%)	22 (65%)
No	2 (66.7%)	9 (69%)	13 (56,5%)	12 (35)
Afectación ganglionar en linfadenectomía				
Si	1 (33.3%)	5 (38%)	11 (48%)	14 (41%)
No	2 (66.6%)	8 (62%)	12 (52%)	20 (59%)
Quimioterapia neoadyuvante				
Si	0	0	2 (9%)	0
No	3 (100%)	13 (100%)	21 (91%)	34 (100%)
Cirugía previa				
Si	0	1 (7%)	1 (4%)	0
No	3 (100%)	12 (93%)	22 (96%)	34 (100%)

4.3.4.3. Sitio de drenaje del trazador:

La mayoría de los grupos etarios presentó una predominancia de drenaje axilar, motivo por el cual al comparar los grupos etarios entre si no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en el grupo 1 se evidenció una mayor proporción de mujeres que presentaron drenaje linfático a la región mamaria interna al compararlas con las pacientes de los demás grupos etarios ($p<0,05$ con el grupo 2 y $p<0,001$ respecto a los grupos 3 y 4). Como podemos ver esquematizado en la ilustración 92.

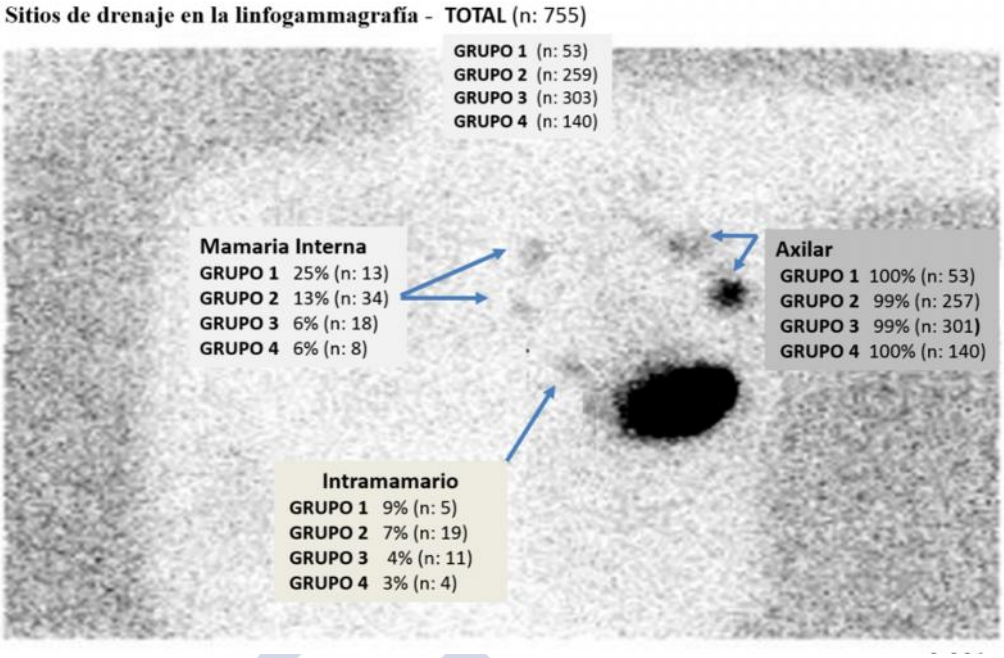


Ilustración 90. Sitio de drenaje en la linfogammagrafía - Grupos etarios.
Nota: la mayoría drenaba a varias regiones de forma simultánea.

4.3.4.4 Estudio Anátomo-patológico del Ganglio Centinela:

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la cantidad de ganglios centinela extirpados quirúrgicamente en los 4 grupos etarios, con una media de tres ganglios en cada grupo. Como podemos ver en la tabla CXLI se dientifica que el método de valoración del ganglio centinela más usado tanto en el grupo 1 como en el 4 fue la tinción con hematoxilina eosina; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla CXLI. Estudio histopatológico del GC - Grupos etarios.

	Grupo 1 <40 (n: 56)	Grupo 2 40-54 (n: 272)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 174)
Ganglios centinela extirpados	2,8 (DS: 1.3)	2,7 (DS: 1,2)	2,5 (DS: 1.3)	2,6 (DS: 1,2)
Método de Estudio del GC				
OSNA	26 (46,4%)	144 (53%)	158 (48,5%)	77 (44%)
Hematoxilina-eosina	30 (53,6%)	128 (47 %)	168 (51,5 %)	97 (56 %)

4.3.4.5. Resultado de la BSGC:

En la tabla CXLII se identifica que en el grupo de pacientes menores de 40 años de edad (grupo 1) se observó una mayor prevalencia de resultados positivos para malignidad en la anatomía patológica del ganglio centinela respecto a los grupos etarios 3 (p0.004) y 4 (p<0,001), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, al comparar el grupo 4 con los grupos de menor edad se encontró que este grupo presentaba una mayor proporción de

ganglios centinela negativos para malignidad respecto a los grupos 1 y 2 (p<0.001 y 0.045 respectivamente).

En el grupo de pacientes mayores de 70 años se evidenció una aparente mayor proporción de micrometástasis respecto a los demás grupos etarios; sin embargo, este parámetro no alcanzó la significación estadística.

Tabla CXLII. Resultado de la BSGC - Grupos etarios.

Resultado de la BSGC	Grupo 1 <40 (n: 56)	Grupo 2 40-54 (n: 272)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 174)
Resultado de la BSGC				
Negativo	24 (45 %)	152 (59 %)	207 (68,3%)	95 (68%)
Positivo	29(55 %)	107 (41 %)	96 (31,7%)	45 (32%)
Positividad del GC				
Con Micrometástasis	12 (41%)	36 (34 %)	39 (41 %)	21 (47%)
Solo Macrometástasis	17 (59 %)	71 (66 %)	57 (59 %)	24 (53 %)

4.3.5. TRATAMIENTO – Grupos etarios.

4.3.5.1.Quimioterapia neoadyuvante:

El porcentaje de realización de quimioterapia neoadyuvante fue bajo en todos los grupos etarios (tabla CXLIII); sin embargo, en el grupo de pacientes del grupo 1 (menores de 40 años) fue el más alto al compararlo con los grupos de mayor edad, alcanzando la significación estadística respecto al grupo 2 (p0.005), al grupo 3 (p 0.01) y al grupo 4 (p0.002).

El momento de la realización de la quimioterapia neoadyuvante respecto a la linfogammagrafía del ganglio centinela no fue registrado en 1 de las pacientes del grupo 4 lo cual sesga los porcentajes en este grupo. En los grupos 1, 2 y 3 se evidenció una tendencia a la realización de la quimioterapia neoadyuvante después de la BSGC, motivo por el cual no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al compararlos entre sí.

Tabla CXLIII. QT neoadyuvante - Grupos etarios.

QT neoadyuvante	Grupo 1 <40 (n: 56)	Grupo 2 40-54 (n: 272)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 174)
Quimioterapia neoadyuvante				
Si	7 (12.5%)	11 (4%)	7 (2,1%)	4 (2%)
No	49 (87,5%)	261 (96%)	319 (98%)	170 (98%)
Momento de la quimioterapia				
Antes de BSGC	3 (42,8 %)	3 (27%)	3 (43%)	1 (25%)
Después de BSGC	4 (57,1 %)	8 (73%)	4 (57%)	2 (50%)
No registrado	-	-	-	1 (25%)

4.3.5.2.Tipo de cirugía:

El tipo de intervención quirúrgica elegida para los grupos más jóvenes fue la conservadora (tabla CXLIV); sin embargo, en el grupo 4 la mastectomía representó la intervención más prevalente, por lo tanto, al comparar este grupo etario con los más jóvenes se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$ con el grupo 1 y $p<0,001$ con los grupos 2 y 3).

Tabla CXLIV. Tipo de cirugía- Grupos etarios

	Grupo 1 <40 (n: 56)	Grupo 2 40-54 (n: 272)	Grupo 3 55-69 (n: 326)	Grupo 4 >70 (n: 174)
Tipo de cirugía				
Conservadora	37 (66%)	181 (67%)	235 (72%)	86 (49 %)
Mastectomía	19 (34%)	91 (33%)	91 (28%)	88 (51%)

4.3.5.3.Linfadenectomía Axilar:

En la tabla CXLV se observa que la realización de linfadenectomía fue más común en el grupo 3 al compararlo con los demás grupos etarios, siendo estadísticamente significativo al compararlo con el grupo 1 ($p<0,05$).

El resultado de anatomía patológica de los ganglios resecados en las linfadenectomías realizadas en los cuatro grupos etarios fue mayoritariamente negativo para malignidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos etarios al comparar este parámetro. Sin embargo, en el grupo 4 se objetivó un mayor porcentaje (39%) de linfadenectomías con afectación ganglionar metastásica, frente al grupo 1 (28%).

En todos los grupos etarios el motivo prevalente para realizar la linfadenectomía fue el resultado de anatomía patológica positivo para malignidad del ganglio centinela; sin embargo, esta proporción fue más baja en el grupo 4 respecto a los demás grupos de edad, llegando a alcanzar la significación estadística respecto al grupo 1 ($p<0,001$) y respecto al grupo 2 ($p<0,05$).

Tabla CXLV.Linfadenectomía Axilar - Grupos etarios.

Linfadenectomía Axilar	Grupo 1 <40 años	Grupo 2 40-54 años	Grupo 3 55-69 años	Grupo 4 >70 años
Linfadenectomía Axilar	n: 56	n: 272	n: 326	n: 174
No	27 (48%)	154 (57%)	208 (64%)	102 (59%)
Si	29 (52 %)	118 (43%)	118 (36%)	72 (41%)
Resultado linfadenectomía axilar	n: 29	n: 118	n: 118	n: 72
Ganglios + para malignidad	8 (28%)	39 (33%)	42 (36%)	28 (39%)
Ganglios - para malignidad	21 (72%)	79 (67%)	76 (64%)	44 (61%)
Motivo de linfadenectomía	n: 29	n: 118	n: 118	n: 72
No migración trazador	3 (10%)	13 (11%)	23 (20%)	34 (47%)
Positividad de GC	26 (90%)	105 (89%)	95 (80%)	38 (53%)

4.4. SEGUIMIENTO

4.4.1. SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

4.4.1.1. Tiempo de seguimiento.

Durante un seguimiento de 4,5 años de media (intervalo 1-9, desviación estándar 1.6).

4.4.1.2. Complicaciones post-quirúrgicas.

En el seguimiento inmediato se evidenciaron complicaciones postquirúrgicas documentados en la historia clínica en dos pacientes, lo cual constituye un 0,2% de la población total del estudio. Una de estas presentó linfedema de miembros superiores (50%) y la otra una infección de la herida quirúrgica (50%).

4.4.1.3. Evolución.

Se observó que el 94% (n: 780) de todas las pacientes incluidas en el estudio tuvo una evolución favorable, el 0,7% presentó recidiva local (n: 6), el 0,1% presentó recurrencia axilar (n: 1), el 1,9% presentó metástasis (n: 16), y el 3% falleció (n: 25). Ver en detalle tabla CXLVI.

Tabla CXLVI. Evolución - Población de estudio.

Evolución	Frecuencia (n) y Porcentaje (%)
Evolución (n: 828)	
Favorable	780 (94,2%)
Recidiva Local	6 (0,7%)
Recidiva Axilar	1 (0,1%)
Metástasis	16 (2%)
Exitus	25 (3 %)

4.4.1.3.1. Recidiva.

Sólo una paciente presentó recidiva axilar (0,1 %), esta había presentado un resultado de anatomía patológica de la biopsia del ganglio centinela positiva para malignidad con micrometástasis, y no fue considerada para realizar linfadenectomía en un primer momento. La recidiva axilar fue detectada como una recurrencia en el sexto año de seguimiento. En cuanto a la recidiva local, fue detectada únicamente el 0.7% de las pacientes (n: 6).

4.4.1.3.2. Sitio de Metástasis.

El 25% de las pacientes que presentaron metástasis fueron exclusivamente óseas (n: 4), más información en la tabla CXLVII.

Tabla CXLVII. Localización metástasis - Grupos etarios.

Metástasis	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Localización de las Metástasis (n: 16)	
Solo en SNC	2 (12,6%)
Oseas y Hepáticas	4 (25%)
Solo Hepáticas	3 (18,7%)
Solo Oseas	4 (25%)
Solo Pulmonares	3 (18,7%)

4.4.1.3.3. Exitus.

En la Tabla CXLIX se recogen datos en los que detectamos que de las 25 pacientes que fallecieron, únicamente 8 muertes fueron consecuencia del cáncer de mama que habían padecido (32%). El 68% murió por otros motivos diferentes a la patología oncológica de base (n: 17), las cuales fueron: causas cardio-respiratorias, otro tipo de cáncer, hemorragia intra-parenquimatosa, isquemia arterial aguda, arteriopatía periférica, ACV isquémico, pancreatitis aguda, cirugía bariátrica y accidente, entre otras.

Tabla CXLVIII. Exitus - Población de estudio.

Exitus	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Causas de exitus (n: 25)	
Por metástasis o recidiva de cáncer de mama	8 (32%)
Otras causas	17 (68%)

4.4.1.4. Desarrollo de otros tumores.

El 1.4% del total de las pacientes incluidas en el estudio presentaron un segundo tumor primario (n: 12). De estos, los más comunes fueron el carcinoma de ovario (n: 2) y el linfoma no Hodgkin (n: 2) en un 16,6% respectivamente. Más detalles en la Tabla CL.

Tabla CXLIX. Desarrollo de otros tumores - Población de estudio.

	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Desarrollaron otros Canceres (n: 12)	
ADC de colon	1 (8,3%)
Ca Ovario	2 (16,6%)
Ca epidermoide de suelo de boca	1 (8,3%)
Ca renal de células claras	1 (8,3%)
Ca tiroides	1 (8,3%)
Ca vesical	1 (8,3%)
Mesotelioma peritoneal	1 (8,3%)
Ca gástrico	1 (8,3%)
Leucemia	1 (8,3%)
LNH	2 (16,6%)

4.4.2. SEGUIMIENTO – COMPARATIVA POR GRUPOS ETARIOS

4.4.2.1. Tiempo de seguimiento.

La media de tiempo de seguimiento de las pacientes de cada grupo etario fue similar en todos los grupos etarios, motivo por el cual no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en este parámetro (Ilustración 93).

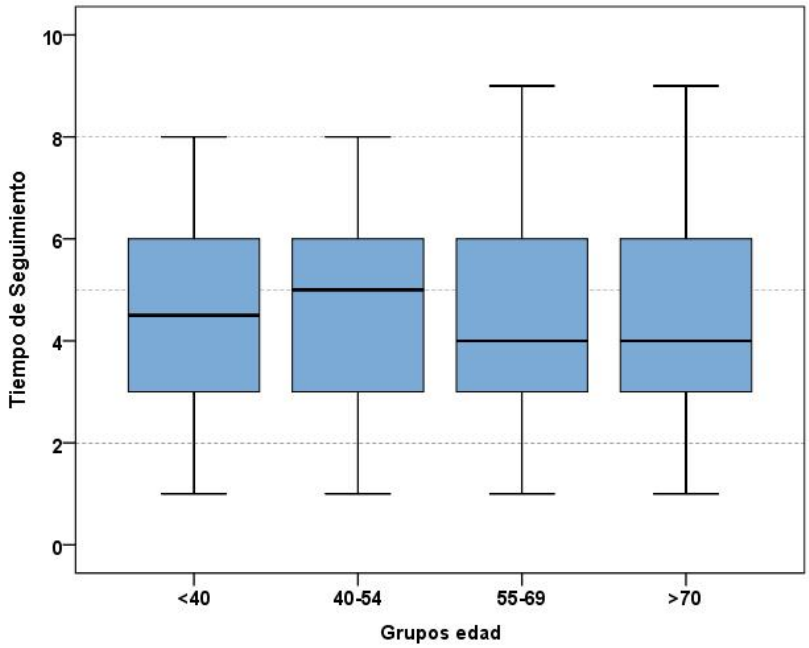


Ilustración 91. Tiempo de seguimiento - Grupos etarios.

4.4.2.2. Complicaciones post-quirúrgicas.

El 100% de las complicaciones post-quirúrgicas reseñadas ocurrieron en el grupo 4, compuesto por pacientes mayores de 70 años (n: 2), siendo: linfedema e infección de la herida quirúrgica.

4.4.2.3. Evolución (tabla CLI e ilustración 94).

4.4.2.3.1. Favorable. Todos los grupos etarios presentaron un alto porcentaje de evolución favorable, motivo por el cual no se evidenciaron claras diferencias estadísticamente significativas al compararlos entre sí.

4.4.2.3.2. Recidiva. El grupo 1 presentó una mayor proporción de pacientes con recidiva al ser comparado con los grupos de mayor edad; tanto el grupo 2, como el grupo 3 y el grupo 4 presentaron $p<0,05$ al ser analizados frente a este.

4.4.2.3.3. Metástasis. El grupo 2 presentó una menor prevalencia de metástasis respecto a los demás grupos etarios, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas al comparar este parámetro en las pacientes del grupo 2 frente a estos grupos: grupo 1 (p0.07), grupo 3 ($p<0,05$) y grupo 4 ($p<0,05$).

4.4.2.3.4. Exitus. En el grupo de pacientes mayores de 70 años (grupo 4) se objetivó un mayor porcentaje de fallecidas al compararlo con los demás grupos; sin embargo, alcanzó su mayor significación estadística respecto al grupo 2 (p<0,05).

Tabla CL. Evolución - Grupos etarios.

	Grupo 1 (<40) (n: 56)	Grupo 2 (40-54) (n: 272)	Grupo 3 (55-69) (n: 326)	Grupo 4 (>70) (n: 174)
Evolución				
Favorable	50 (89%)	267 (98,2%)	312 (95,7%)	162 (93,1%)
Recidiva	3 (5%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)
Metástasis	2 (4%)	1 (0,4%)	8 (2,5%)	5 (2,9%)
Exitus	1 (2%)	2 (0,7%)	5 (1,5%)	6 (3,4%)

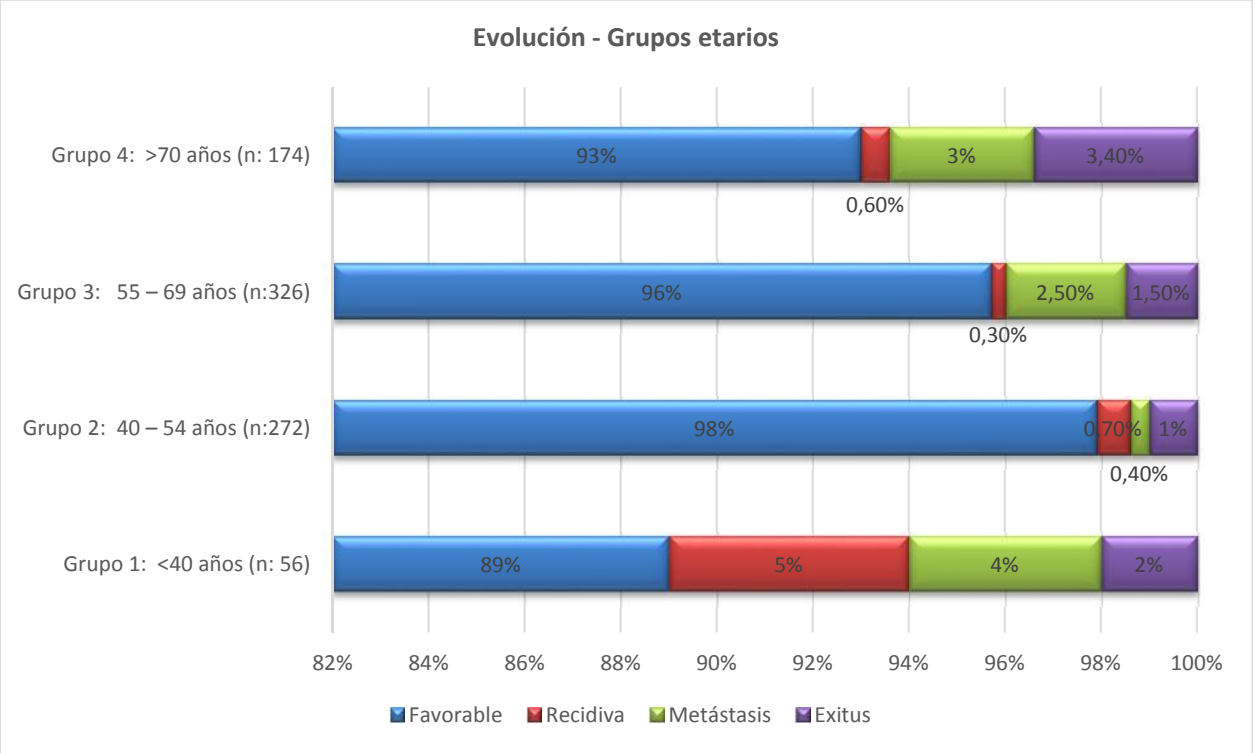


Ilustración 92. Evolución - Grupos etarios.

4.4.2.4. Evolución por grupos etarios en relación con el tipo de cirugía (Tabla CLII).

4.4.2.4.1. Cirugía conservadora:

El 86.5% de las pacientes menores de 40 años que fueron sometidas a cirugía conservadora (n: 32) tuvieron una evolución favorable de su enfermedad. En este grupo de edad falleció el 2.7% (n: 1) tratadas con este tipo de cirugía, el 2.7% de ellas presentó metástasis (n: 1) y presentaron recidiva 8.1% (n: 3). En el grupo 4, las mujeres ancianas que fueron intervenidas mediante cirugía conservadora presentaron una evolución favorable en el 95.3% (n: 82). El 2.3% falleció (n: 2) y el mismo porcentaje presentó metástasis a distancia.

4.4.2.4.3. Mastectomía:

El 94.7% de las pacientes del grupo 1 que fueron sometidas a cirugía conservadora (n: 50) tuvieron una evolución favorable de su enfermedad. En este grupo de edad no presentaron recidiva las pacientes tratadas con este tipo de cirugía. Entre las mujeres ancianas mastectomizadas, el 90.9% (n: 80) presentó evolución favorable, el 3.4% hizo metástasis a distancia (n: 3) y 4,5% falleció (n: 4).

Tabla CLI. Relación entre tipo de cirugía y evolución - Grupos etarios.

Tipo de cirugía							
Grupos Etarios			Evolución				
			Exitus	Favorable	Metástasis	Recidiva	Total
GRUPO 1 (<40 años)	Conservadora	Recuento	1	32	1	3	37
		% dentro de tipo cirugía	2,7%	86,5%	2,7%	8,1%	100,0%
		% dentro de evolución	100,0%	64,0%	50,0%	100,0%	66,1%
		% del total	1,8%	57,1%	1,8%	5,4%	66,1%
	Mastectomía	Recuento	0	18	1	0	19
		% dentro de tipo cirugía	0,0%	94,7%	5,3%	0,0%	100,0%
		% dentro de evolución	0,0%	36,0%	50,0%	0,0%	33,9%
		% del total	0,0%	32,1%	1,8%	0,0%	33,9%
GRUPO 2 (40-54 años)	Conservadora	Recuento	1	178	0	2	181
		% dentro de tipo cirugía	,6%	98,3%	0,0%	1,1%	100,0%
		% dentro de evolución	50,0%	66,7%	0,0%	100,0%	66,5%
		% del total	,4%	65,4%	0,0%	,7%	66,5%
	Mastectomía	Recuento	1	89	1	0	91
		% dentro de tipo cirugía	1,1%	97,8%	1,1%	0,0%	100,0%
		% dentro de evolución	50,0%	33,3%	100,0%	0,0%	33,5%
		% del total	,4%	32,7%	,4%	0,0%	33,5%
GRUPO 3 (55-69 años)	Conservadora	Recuento	4	228	2	1	235
		% dentro de tipo cirugía	1,7%	97,0%	,9%	,4%	100,0%
		% dentro de evolución	80,0%	73,1%	25,0%	100,0%	72,1%
		% del total	1,2%	69,9%	,6%	,3%	72,1%
	Mastectomía	Recuento	1	84	6	0	91
		% dentro de tipo cirugía	1,1%	92,3%	6,6%	0,0%	100,0%
		% dentro de evolución	20,0%	26,9%	75,0%	0,0%	27,9%
		% del total	,3%	25,8%	1,8%	0,0%	27,9%
GRUPO 4 (>70 años)	Conservadora	Recuento	2	82	2	0	86
		% dentro de tipo cirugía	2,3%	95,3%	2,3%	0,0%	100,0%
		% dentro de evolución	33,3%	50,6%	40,0%	0,0%	49,4%
		% del total	1,1%	47,1%	1,1%	0,0%	49,4%
	Mastectomía	Recuento	4	80	3	1	88
		% dentro de tipo cirugía	4,5%	90,9%	3,4%	1,1%	100,0%
		% dentro de evolución	66,7%	49,4%	60,0%	100,0%	50,6%
		% del total	2,3%	46,0%	1,7%	,6%	50,6%

4.4.2.5. Evolución por grupos etarios en relación con el resultado de la linfadenectomía (Tabla CLIII)

Sin embargo, ninguna paciente menor de 40 años con ganglios negativos para malignidad presento eventos adversos. En el grupo 1 se evidenció que el 12,5% de las pacientes con resultado positivo de linfadenectomía presentó metástasis a distancia (n: 1) y el mismo porcentaje falleció.

El 9,5% de las mujeres del grupo 3 con linfadenectomía positiva (n: 4) presentaron metástasis a distancia. El 4.8% de las pacientes de este grupo con afectación ganglionar en la linfadenectomía fallecieron (n: 2).

En el grupo de mujeres ancianas, el 10.7% de las que presentaron ganglios positivos para malignidad en la linfadenectomía fallecieron (n: 3), el 4.5% de las que presentaron ganglios negativos para malignidad en la linfadenectomía también fallecieron (n: 2). El 3.6% de las mujeres de este grupo etario con metástasis ganglionares en el vaciamiento axilar presentaron metástasis a distancia (n: 1).

Tabla CLII. Relación entre el resultado de linfadenectomía y evolución - Grupos etarios

LINFADENECTOMIA							
Grupos etarios			Evolución				Total
			Exitus	Favorable	Metástasis	Recidiva	
GRUPO 1 (<40 años)	Negativa para malignidad	Recuento	0	20	0	1	21
		% dentro de LINFADENECTOMIA	0,0%	95,2%	0,0%	4,8%	100,0%
		% dentro de Evolución	0,0%	76,9%	0,0%	100,0%	72,4%
		% del total	0,0%	69,0%	0,0%	3,4%	72,4%
	positiva para malignidad	Recuento	1	6	1	0	8
		% dentro de LINFADENECTOMIA	12,5%	75,0%	12,5%	0,0%	100,0%
		% dentro de Evolución	100,0%	23,1%	100,0%	0,0%	27,6%
		% del total	3,4%	20,7%	3,4%	0,0%	27,6%
GRUPO 2 (40-54 años)	Negativa para malignidad	Recuento		79	0		79
		% dentro de LINFADENECTOMIA		100,0%	0,0%		100,0%
		% dentro de Evolución		67,5%	0,0%		66,9%
		% del total		66,9%	0,0%		66,9%
	positiva para malignidad	Recuento		38	1		39
		% dentro de LINFADENECTOMIA		97,4%	2,6%		100,0%
		% dentro de Evolución		32,5%	100,0%		33,1%
		% del total		32,2%	,8%		33,1%
GRUPO 3 (55-69 años)	Negativa para malignidad	Recuento	0	74	2	0	76
		% dentro de LINFADENECTOMIA	0,0%	97,4%	2,6%	0,0%	100,0%
		% dentro de evolución	0,0%	67,9%	33,3%	0,0%	64,4%
		% del total	0,0%	62,7%	1,7%	0,0%	64,4%
	positiva para malignidad	Recuento	2	35	4	1	42
		% dentro de LINFADENECTOMIA	4,8%	83,3%	9,5%	2,4%	100,0%
		% dentro de evolución	100,0%	32,1%	66,7%	100,0%	35,6%
		% del total	1,7%	29,7%	3,4%	,8%	35,6%
GRUPO 4 (>70 años)	Negativa para malignidad	Recuento	2	42	0		44
		% dentro de LINFADENECTOMIA	4,5%	95,5%	0,0%		100,0%
		% dentro de evolución	40,0%	63,6%	0,0%		61,1%
		% del total	2,8%	58,3%	0,0%		61,1%
	positiva para malignidad	Recuento	3	24	1		28
		% dentro de LINFADENECTOMIA	10,7%	85,7%	3,6%		100,0%
		% dentro de evolución	60,0%	36,4%	100,0%		38,9%
		% del total	4,2%	33,3%	1,4%		38,9%

DISCUSIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea, con características clínicas y patológicas distintas, y con una diversa capacidad de manejo terapéutico local y axilar.

Se han recogido en una base de datos, los factores de riesgo, las características clínico-biológicas del tumor, la tasa de detección gammagráfica y quirúrgica del GC, así como la prevalencia de afectación de dicho GC, con la realización o no de linfadenectomía, con el fin de analizar la situación en el global de nuestra muestra como en los distintos grupos etarios.

La edad es el segundo factor de riesgo no modificable más importante en el cáncer de mama y el riesgo de padecerlo aumenta proporcionalmente con los años; asimismo, en la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla en mujeres de más de 50 años. La población del estudio fue dividida en grupos etarios de la siguiente manera: el grupo 1 constituido por pacientes menores de 40 años (n: 56, 7%) era el de menor proporción dentro de la población general del estudio; la mayor cantidad de pacientes se concentraron en los grupos 2 y 3 que incluyeron enfermos con edades comprendidas entre los 40 y 54 años (n: 272, 33%), y con edades entre los 55 y los 69 años (n: 326, 40%) respectivamente. El grupo 4 en el que se incluyeron las pacientes mayores de 70 años (n: 174) representa un 21% de la población del estudio.

En el estudio de Cheang M, et al, acerca del índice Ki67, estado de HER2 y pronóstico de pacientes con cáncer de mama luminal B, se analizaron 2598 casos de varias series, que fueron distribuídos por grupos de edad de forma similar al presente trabajo, de la siguiente manera: $\leq$ 40 años (7%), entre 40 y 49 años (18%), entre 50 y 65 años (34 %) y >65 años (41%). Sin embargo, el establecer el punto de corte de edad de ancianas en 65 años parece haber influido en el aumento de los porcentajes que estos autores encontraron en el grupo etario de mayor edad.

Azim HA Jr, et al, en su estudio de las aberraciones genómicas entre pacientes ancianas y jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama, dividieron la población de su estudio de forma similar a la de este trabajo. Evaluaron tres grupos etarios: 125 pacientes eran menores de 45 años (16%), 486 mujeres tenían edades comprendidas entre los 46 y 69 años (62%) y las restantes 169 eran mayores de 70 años de edad (22%).

Las proporciones encontradas en la población de estudio de este trabajo son extrapolables a lo que sostienen estadísticas del cáncer como las publicadas por Jennal A, et al, que catalogan el cáncer de mama en la mujer joven como: poco frecuente representando alrededor del 5% de todos los cánceres de mama en los países occidentales.

Del mismo modo, estadísticas publicadas por la Sociedad Americana del Cáncer (Cancer facts and figures, 2015), indican que riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres menores de 50 años está alrededor del 2% y aumenta el 7% en mujeres mayores de 70 años.

Abeloff MD, et al describen que la máxima incidencia del cáncer de mama, en los países

desarrollados, es entre los 50 y los 70 años, lo cual es congruente con lo encontrado en la población de pacientes estudiadas en este trabajo, ya que el grupo 3 (constituido por mujeres en ese rango etario) representa el de mayor porcentaje de la población del estudio (40%).

En nuestro Grupo Estudio, las mujeres >70 años (grupo 4) presentaban menor proporción de antecedentes familiares de cáncer de mama al ser comparadas con las pacientes de los grupos de menor edad (27,6% vs 35% respectivamente). La edad que tenía la familiar de la paciente al ser diagnosticada de cáncer de mama es un dato relevante, que no fue recolectado adecuadamente en este estudio, del mismo modo al no haber sido uno de los objetivos iniciales del estudio ha sido escasamente recolectado el dato acerca de la presencia de mutaciones BRCA.

El re-análisis realizado por el "Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Familial breast cancer" publicado en Lancet en 2001, indica que el 89% de las mujeres con cáncer de mama no tienen antecedentes familiares de este. Sin embargo, encontraron que las mujeres con familiares de primer grado diagnosticadas antes de los 30 años triplican el riesgo de padecer cáncer de mama 30 (RR 3.0, 95% CI 1.8-4.9, pero sólo se aumenta en 1,5 si la familiar fue diagnosticada después de los 60 años. Asimismo, describen que un porcentaje superior al 85% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, no tienen antecedentes familiares de la enfermedad; esto último coincide con lo encontrado en el presente trabajo, en el que el 65% del total de las pacientes no cuentan con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Eccles BK, et al, evaluaron el cáncer de mama esporádico versus cáncer de mama hereditario en pacientes británicas menores de 41 años recientemente diagnosticadas, el 34% de ellas tenían historia familiar de cáncer de mama/ovario en, al menos, un familiar de primer/segundo grado; mientras que el 65.9% no tenía antecedentes familiares de la mismas. Azim HA Jr, et al, encontraron que las mujeres ancianas presentaban mayor cantidad de mutaciones somáticas y mayor cantidad de variaciones en el número de copias cromosómicas, al ser comparadas con las pacientes jóvenes; esto puede estar en consonancia con lo encontrado en nuestra población en la que parece que las mujeres de menor edad tienen una mayor asociación familiar que las ancianas.

El cáncer de mama puede estar asociado a factores de riesgo como la edad, la menarquia, la primera gestación a término, la menopausia y enfermedad proliferativa mamaria, por nombrar algunos. El riesgo puede ser modificado por factores demográficos, de estilo de vida y factores ambientales.

En la muestra de nuestro estudio se encontraron pocas pacientes con antecedentes personales de patología benigna de mama; sin embargo, pareció ser un factor más frecuente entre las más jóvenes respecto a las ancianas (34% vs 17% respectivamente), y en cuanto al tipo de patología, la más común fue la enfermedad fibroquística y adenomatosa (en torno al 90% en las mujeres menores de 40 años).

Nelson HD, et al, en su meta-análisis de factores de riesgo de cáncer de mama en pacientes jóvenes, encontró que la hiperplasia atípica mamaria incrementa el riesgo de padecer este tumor; dicha patología está presente en un 10% de las mujeres con mastopatía fibroquística, entre otras. El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta 4-6 veces en las

mujeres con antecedentes de patologías benignas que presentan un aumento del número de células con alteraciones (proliferación atípica). De las pacientes de nuestra muestra que tenían antecedentes de patología mamaria benigna (n: 226), sólo 22 presentaban hiperplasia atípica (10 %), de las cuales 12 de ellas pertenecían al grupo 2 (con edades entre 40-54 años), mientras que las pacientes menores de 40 años, en ninguna de ellas se encontró este antecedente.

Un meta-análisis basado en 20 estudios para determinar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en patología benigna mamaria, que ha sido publicado recientemente por Salamat F, et al, quien afirma que la incidencia de estas confirmadas por biopsia es casi del 10-20% en la población general. Revelan además, que el riesgo de desarrollar cáncer de mama relacionado con una enfermedad proliferativa con atipia versus enfermedad no proliferativa aumenta a 3,49, y el riesgo de desarrollar cáncer de mama relacionado con una enfermedad proliferativa sin atipia versus enfermedad no proliferativa aumenta a 1,58.

Al comparar la menarquía temprana fue más común en los grupos de pacientes más jóvenes (grupos 1 y 2), respecto al grupo de pacientes mayores de 70 años, las cuales tuvieron una tendencia a la menarquia normal o incluso tardía al ser comparadas con los demás grupos etarios.

Autores como Li, CI et al, coinciden en afirmar que haber tenido la menarquía antes de los 12 años constituye un factor de riesgo para padecer cáncer de mama, debido a mayor tiempo de exposición hormomal. Ritte R, et al expuso que mujeres con menarquía tardía, a partir de los 15 años de edad, tienen menor riesgo de desarrollar cáncer de mama con receptores hormonales positivos al compararlas con mujeres con menarquía temprana (HR 0.76, 95% CI 0.68-0.85). El 50% de las pacientes menores de 40 años de nuestra serie presentaron menarquia precoz, hallazgo concordante con la mayoría de series publicadas en la bibliografía.

En el grupo de pacientes menores de 40 años se encontró una alta proporción de antecedente de uso de anticonceptivos orales (86%), mientras que en el grupo de pacientes mayores de 70 prácticamente no los habían usado (7%). El meta-análisis llevado a cabo por Nelson HD, et al, que evalúa el peso de los diferentes factores de riesgo en mujeres jóvenes, evidencia un posible incremento del riesgo de 1-1,5% en mujeres que usaron anticonceptivos hormonales.

Mørch LS, et al, han publicado en 2017 un estudio de cohortes prospectivo acerca de las asociaciones entre el uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres en Dinamarca entre los 15 y 49 años de edad que no habían tenido cáncer. En comparación con las mujeres que nunca habían usado anticoncepción hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama entre las usuarias actuales y recientes de anticonceptivos fue de 1.20 (intervalo de confianza del 95%, 1.14 a 1.26). Este riesgo aumentó de 1.09 (95% IC, 0.96 a 1.23) con menos de 1 año de uso a 1.38 (95% IC, 1.26 a 1.51) con más de 10 años de uso. Después de la interrupción de la anticoncepción hormonal, el riesgo de cáncer de mama fue mayor entre las mujeres que habían usado anticonceptivos hormonales durante 5 años o más que entre las que no habían usado anticonceptivos hormonales.

En el grupo 1 hubo un mayor porcentaje de nulíparas (32%) respecto al grupo 4 (8,7%). Colditz GA, et al, han descrito que las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama al compararlas con mujeres que han tenido hijos (RR de 1.2 a 1.7); encontraron,

además, que este factor tiene efectos sinérgicos en mujeres mayores de 70 años con sobrepeso. En contraste, la multiparidad puede interpretarse como efecto protector, aunque es debatido en la literatura.

En el estudio "Nurses'Health" publicado por Rosner, et al, se encontró que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama era mayor en mujeres que tenían su primer embarazo a término después de los 35 años, siendo equiparable al de las nulíparas, mostrando 20% menos riesgo si este era a los 20 años y 10% menos riesgo si había sido a los 25 años. Se ha propuesto que la diferenciación celular que ocurre en la glándula durante y después del embarazo, protege la mama del desarrollo del cáncer. Una edad avanzada al primer embarazo a término se asocia a un mayor riesgo que la nuliparidad, dado que la estimulación proliferativa adicional a la que son sometidas las células mamarias totalmente desarrolladas puede hacerlas más propensas a daño celular. En nuestro trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad del primer embarazo a término entre las mujeres de los diferentes grupos etarios estudiados, que tuvo una media de 26 años en el caso de las jóvenes y 24 años en el caso de las ancianas. La media de edad para el primer embarazo del total las pacientes incluidas en este estudio fue de 25 años.

En el grupo de mujeres mayores de 70 años se observó una mayor proporción de antecedente de lactancia a sus hijos (hasta un 70% de ellas), al ser comparadas con los demás grupos etarios y el tiempo de lactancia también fue más prolongado respecto al tiempo que lactaron las mujeres más jóvenes.

El efecto protector de la lactancia se ha demostrado en múltiples estudios como el publicado por Stuebe AM, et al y el reanálisis sobre lactancia realizado "Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and breastfeeding", publicado en Lancet en 2002; se asegura que la magnitud depende en la duración de la lactancia ya que el motivo es el efecto hormonal ligado a la reducción de ciclos menstruales, se suma al efecto protector de la paridad. Asimismo, afirman que las mujeres de su población de estudio con cáncer de mama tenían una media de 2.2 embarazos y presentaban un porcentaje de 71% de lactancia, inferior a los controles del mismo estudio, con una duración de lactancia de unos 9.8 meses inferior a los controles. Estos estiman que por cada 12 meses de lactancia existe una reducción del 4.3% del riesgo relativo de cáncer de mama.

En el presente estudio se encontró que un 7,5% de las pacientes del grupo 4, mayores de 70 años, habían experimentado una menopausia tardía. Autores como Colditz GA, et al, han descrito que el riesgo relativo aumenta un 1% por cada año de la edad de menopausia, siendo comparable con el incremento del riesgo que se obtiene al usar terapia hormonal sustitutiva en la menopausia.

El meta-análisis publicado por Lambertini M, et al, acerca de las conductas reproductivas y riesgo de desarrollar cáncer de mama según el subtipo de tumor, reveló que: la paridad se asocia con una reducción del riesgo del 25% de desarrollar un subtipo luminal (pOR 0.75; IC del 95%, 0.70-0.81; p <0.0001); la edad avanzada en el primer parto se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un subtipo luminal (pOR 1.15; IC del 95%, 1.00-1.32; p = 0.05); y finalmente, que la lactancia materna se asocia con un menor riesgo de desarrollar los subtipos luminal (pOR 0.77; 95% CI, 0.66-0.88; p = 0.003) y triple negativo (pOR 0.79, 95% CI, 0.66-0.94; p = 0.01).

Los grupos etarios de pacientes jóvenes, 1 y 2, presentaron mayor porcentaje de pacientes fumadoras activas y exfumadoras al ser comparadas con las pacientes de los grupos de mayor edad, 3 y 4. El estudio de cohortes originales y meta-análisis conducido por Gaudet MM, et al, en pacientes fumadoras activas con cáncer de mama, indicó que existe una incidencia mayor de esta neoplasia en fumadoras activas (HR = 1.24, 95% CI = 1.07 a 1.42) y exfumadoras (HR =1.13, 95% CI = 1.06 a 1.21) al compararlas con las personas que nunca han fumado. Múltiples estudios como Gram IT, et al, sugieren un riesgo moderadamente elevado de padecer cáncer de mama para las pacientes con cualquier antecedente de tabaquismo, (RR 1.10, 95% CI 1.02-1.14). Especialmente en aquellas que iniciaron temprano su hábito tabáquico, alta duración del mismo y alta tasa de paquetes/año.

En la población estudiada las mujeres de los grupos etarios de mayor edad, grupos 3 y 4, presentaron mayor IMC, respecto a los grupos de pacientes jóvenes. En estos casos, el sobrepeso y obesidad pueden haber sido uno de los factores de riesgo más relevantes. Múltiples estudios demostraron que las mujeres obesas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama después de la menopausia, en comparación con aquellas mujeres no obesas. Esto parece tener su explicación por los altos niveles de estrógenos circulantes en las mujeres obesas. Según Pike et al, en las mujeres obesas posmenopáusicas los niveles de estrógenos son un 50-100% más elevados que entre las mujeres con normopeso.

Aguilar Cordero M, et al, describe una incidencia mayor de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m2; debido a la conversión de los andrógenos suprarrenales a estrógenos en el tejido graso periférico. En un meta-análisis llevado a cabo por Lauby-Secretan B et al, se demostró que mujeres con alto IMC presentan mayor riesgo de cáncer de mama al llegar a la menopausia (riesgo relativo [RR] 1.1 por 5 unidades de IMC, 95% CI 1.1-1.2), especialmente cáncer de mama con expresión de receptores de estrógenos (RE).

En cuanto a las pacientes premenopaúsicas, un estudio sobre talla, peso y riesgo de cáncer de mama realizado por van den Brandt PA, et al, se demostró que un elevado IMC se asocia a un 40% menos riesgo de desarrollar cáncer de mama, actuando como un factor protector. En nuestra población los grupos de pacientes de mayor edad, las post-menopausicas, tenían tendencia a sobrepeso y obesidad.

En base a lo que hemos descrito, podemos ver que los factores de riesgo para el cáncer de mama son diferentes en los grupos de edad extremos. Las mujeres jóvenes incluidas en nuestra muestra presentan algunos de los factores clásicos predisponentes del cáncer de mama, como la menarquia precoz, el uso de anticonceptivos hormonales, la nuliparidad, el tabaquismo, entre otros. Asimismo, las pacientes ancianas de nuestra población cuentan con algunos factores considerados protectores (menarquia tardía, mayor paridad, mayor porcentaje de lactancia) que probablemente hayan jugado algún papel en retrasar la aparición de la enfermedad y cuentan con otros factores predisponentes, como puede ser el índice de masa corporal elevado.

El grupo 4, de mujeres ancianas, mostró una alta prevalencia de comorbilidades como: HTA, cardiopatía, dislipemia y menos frecuentemente diabetes al ser comparada con los grupos 1, 2 y 3. En el grupo 1 la prevalencia de comorbilidades fue muy baja. Es de esperar que con la edad aumenten proporcionalmente las posibilidades de padecer de enfermedades concomitantes

que modifiquen el riesgo quirúrgico y anestésico. No actúan como factor de riesgo, sin embargo pueden existir variaciones en los patrones de tratamientos entre mujeres jóvenes y ancianas en función de las comorbilidades, medicaciones habituales y el estado general de salud de las mismas. Kimmick G, et al, afirma que la planificación de la terapia pacientes mayores en no siempre es sencilla, ya que presentan enfermedades comórbidas y fragilidad que limitan las opciones terapéuticas, como en nuestra población que parece haber incentivado la realización de mastectomías como un modo de acelerar los tiempos quirúrgicos y reducir los riesgos anestésicos, al no tener que esperar por resultados de anatomía patológica que indiquen bordes libres de enfermedad, aunque a priori parezca un actitud más agresiva.

Béland F, et al, en sus estudios afirman que el 60% de la población mayor de 65 años presenta cuatro o más enfermedades crónicas, el número de estas aumenta con la edad: 24% de los mayores de 65 años y el 31,4% de los mayores de 85 años padecen cuatro o más condiciones crónicas. En el estudio realizado por Gennari R, et al, encontró que las pacientes ancianas presentaban mayor porcentaje de comorbilidades asociadas al cáncer de mama al ser comparadas con mujeres jóvenes post-menopáusicas (72% vs 45%); sin embargo, afirman que éstas no afectaron las decisiones quirúrgicas tomadas.

Al comparar la prevalencia del estrés y/o síndrome ansioso depresivo entre los grupos etarios, se encontró una mayor prevalencia del mismo en el grupo 1, al compararlo con los grupos de mayor edad, 2, 3 y 4. Hasta un 89% de las pacientes menores de 40 años referían haber sufrido en algún momento de su vida, alguna etapa de más de seis meses de duración de estrés y/o episodios de ansiedad/depresión.

Se han descrito resultados contradictorios respecto a la asociación entre el cáncer de mama y el estrés. Chiriac VF, et al, realizaron una revisión sistemática de estudios publicados entre 1966 y 2016 sobre el estrés psicológico y su incidencia en el cáncer de mama, y sugieren que aunque el estrés es un factor de riesgo, con un impacto negativo en el sistema inmune y neuroendocrino; existe una posible asociación entre el estrés y el cáncer, especialmente en cuanto "eventos estresantes".

Por su parte, Puigpinós-Riera R y colaboradores, en el estudio titulado "ansiedad y depresión en mujeres con cáncer de mama: determinantes sociales y clínicos y la influencia de la red social y de soporte (cohorte DAMA)", sostienen que la ansiedad y depresión constituyen las patologías mentales más prevalentes entre las pacientes con cáncer de mama; sin embargo, lo asocian como consecuencia del cáncer más que como factor de riesgo para padecerlo.

En la población estudiada en nuestro trabajo se obtuvieron resultados congruentes con lo expresado por autores como Auvinen A, et al, así como en la mayoría de los estudios realizados en este campo, que sostienen que las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan más factores de riesgo, como son mayor frecuencia de antecedentes familiares de cáncer de mama, menarquía más precoz, más frecuente nuliparidad y mayor frecuencia de exposición hormonal en forma de anticonceptivos orales.

En la población de estudio hemos encontrado que en los grupos etarios 2 (40-50 años) y 3 (51 a 69 años) se observó una mayor proporción de detección de lesiones no palpable, mediante un diagnostico radiológico, probablemente debido a que estas pacientes se han visto beneficiadas del cribado. Estos datos se encuentran en consonancia con lo expresado por

Brusint B, et al.; indicando que la edad de cribado mediante mamografía en España ha sido ampliada siguiendo las recomendaciones del Consejo Europeo, abarcando una población desde los 45 años hasta los 69 años en algunas comunidades autónomas. Afirman que las pacientes mayores se diagnostican con tumores de mayor tamaño y son más propensas a presentar enfermedad localmente avanzada, probablemente debido a que ya no se incluyen en el cribado y tienen un diagnóstico más tardío.

En el estudio "Información sobre el cribado del cáncer de mama en mujeres jóvenes" publicado por Smart CR, et al, se considera que menos del 10% de los cánceres son detectados exclusivamente por examen físico y sostienen que el 90% se identifican mamográficamente.

Sin embargo, Lin C, et al, en el estudio de detección de cáncer localmente avanzado de mama, del ensayo I-SPY, encontraron datos que sugieren que las mujeres con edades inferiores y superiores a las incluidas en el cribado poblacional habitual de cáncer de mama pueden diagnosticarse con tumores de mayor tamaño. En nuestro trabajo, en el grupo etario 1, comprendido por pacientes menores de 40 años, la mayor parte las lesiones, un 75%, fueron diagnosticadas clínicamente por ser palpables, con una media de tamaño tumoral de 20 mm (DS 10.7). Esto podría estar en relación también con el IMC en rangos de normalidad que presentaban este grupo de pacientes (73% de ellas tenían normopeso), por lo que el tamaño de la glándula mamaria al ser menor, facilitaría la palpación de las lesiones tumorales.

Los hallazgos de Hindle WH et al, indican que la utilidad de la mamografía en pacientes sintomáticas menores de 35 años fue muy limitada en las pacientes con tumores palpables de histología infiltrante, en las que el diagnóstico fue dado por el resultado de la biopsia por aspiración con aguja fina, ya que no cambió el manejo, ni aportó información adicional.

En el caso de mujeres de edad avanzada, las guías de la NCCN Versión 1.2017, para cáncer de mama indican que el objetivo de las pruebas de imagen en el diagnóstico de una paciente con lesión palpable es identificar otras lesiones sospechosas que puedan tener un impacto en el tratamiento, y debe realizarse antes de realizar la biopsia y así obtener muestras de otras lesiones sospechosas encontradas. Aunque matizan afirmando que si la lesión es de gran tamaño y la cirugía conservadora no es una opción, la importancia de buscar más lesiones por imagen es menor.

Los factores predictivos relativos a las características del tumor primario que más significado tienen en el cáncer de mama y respecto al desarrollo de metástasis axilares son: el tipo y grado histológico, la invasión de vasos linfáticos, el estado de los receptores hormonales y la localización del tumor.

El tipo histológico más común en todos los grupos etarios evaluados fue el carcinoma ductal infiltrante, por encima del 70% en todos ellos. Hallazgos similares han sido obtenidos por Schoonjans JM, como en la mayoría de los estudios publicados, quienes afirman que el carcinoma ductal infiltrante de mama representa entre el 70 y 80% de los cánceres invasivos de mama. En la serie de Olson et al, este tipo histológico es la forma más frecuente de cáncer de mama invasivo, constituyendo un 89,3% de todos los casos registrados.

El carcinoma ductal infiltrante es la variante histológica más común del cáncer de mama, tanto en las mujeres jóvenes como en las ancianas, de acuerdo a lo publicado por Pierga

J, et al, en su estudio de características y seguimiento de pacientes con cáncer de mama mayores de 70 años.

En la población estudiada en este trabajo el grado 2 de diferenciación tumoral fue el más frecuente en todos los grupos etarios (en torno al 67% en los grupos 3 y 4). Asimismo, grado de diferenciación tumoral 1 fue el segundo más prevalente para los grupos de edad de mayor edad 2, 3 y 4 (25%, 19% y 20,5% respectivamente), mientras que el grado de diferenciación tumoral 2 y 3 fueron los más encontrados en el grupo 1 (54 y 35% respectivamente). Las pacientes jóvenes presentaron mayor porcentaje de tumores pobremente diferenciados (35%) al ser comparadas con las pacientes mayores de 70 años (12,4%).

El estudio realizado por Goksu SS, y colaboradores, denominado características clínico patológicas y subtipos moleculares de cáncer de mama en pacientes jóvenes, obtuvo resultados similares a nuestra serie, con un 51.2% de tumores grado 2 y un 31.8% de tumores grado 3 en este grupo etario. Del mismo modo, la revisión sistemática de características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres ancianas, publicada en 2017 por Lodi et al, asegura que este grupo etario presenta tumores de bajo grado (23% grado 1).

En el grupo 1 (pacientes menores de 40 años) los tumores presentaban un mayor porcentaje de índice de proliferación alto al compararla con los grupos etarios de mayor edad (70% versus alrededor del 50% en los demás grupos), demostrando una mayor agresividad este grupo de pacientes jóvenes. En la bibliografía encontramos estudios que señalan que altos índices de proliferación celular basados en la expresión del antígeno Ki67 se asocian a mayor probabilidad de metástasis y menor supervivencia, lo que se traduce en un peor pronóstico (Viale et al, 2008 y Jones et al, 2009).

Se comprobó, además, que existe una relación entre índices altos de Ki67 (≥25,51 %) con menores tiempos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia global, afirmando así los resultados encontrados por De Azambuja y col., quienes establecieron que altas expresiones de Ki-67 confieren menor supervivencia para la paciente en etapas tempranas del carcinoma de mama.

En nuestro trabajo fue predominante en los cuatro grupos etarios, la positividad para receptores hormonales (superior al 80% en todos ellos); así como la negatividad para la expresión del Her2 (76% en el grupo 1 y porcentajes superiores al 80% en los demás grupos).

Resultados similares a los nuestros han sido encontrados por Parise CA, et al, en su estudio acerca de los subtipos de cáncer de mama en función de la expresión de receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (Her2). En la población de 61,309 pacientes diagnosticadas entre 1999 y 2004 encontraron una expresión de RE y RP de 80%, de Her2 en un 23% y 13% fueron triple negativo. Respecto a estos resultados en la muestra general de nuestro estudio tenemos una expresión de RE y RP, del 88% y 80%, respectivamente; una positividad de Her2 del 14% y un 8% fueron triple negativo.

Asimismo, coinciden por lo expresado por Lodi et al, en su revisión de las características clínico patológicas del cáncer de mama en ancianas, afirmando que estas presentan una elevada hormono-sensibilidad dada por la expresión de receptores hormonales (72.6%). En nuestro trabajo las pacientes mayores de 70 años, presentaban una expresión de RE y RP, del 91,4% y

82%, respectivamente, estos valores muestran una tasa más alta de positividad de receptores, sobre todo en los estrogénicos.

Klauber-DeMore N, en su revisión de la biología tumoral del cáncer de mama en mujeres jóvenes, asegura que estas son más propensas a tener estadios más altos que las ancianas, con tumores de alto grado, elevado índice de proliferación; aunque sin diferencias en cuento a la expresión de HER-2/neu al compararlas con las mayores. En otra publicación, Anders Ck, et al, afirman que las mujeres jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama presentan una mayor agresividad biológica, ya que se detectan con estadios más avanzados, tienen mayor probabilidad de receptores hormonales negativos, y mayor expresión de HER-2/EGFR. En nuestra serie, las pacientes jóvenes, reclutadas en el grupo 1 (menores de 40 años) los hallazgos observados concuerdan con los descritos por estos autores, presentando estadios más altos que las ancianas, ya que el 51,8% de estas pacientes tenían afectación axilar frente al 32% de las ancianas, sin diferencias reseñables en cuanto al tamaño tumoral, puesto que el 62,5% de las jóvenes presentaban lesiones menores de 2 cm, al igual que el 57% de las ancianas; asimismo, la prevalencia de tumores pobremente diferenciados (grado 3) fue mayor en las pacientes menores de 40 años con respecto a las ancianas (35% y 12,4%, respectivamente). En cuanto a la expresión del Her2 fue mayor en las pacientes jóvenes (24%) que en las mayores de 70 años (12%), resultados similares a los publicados por Anders, a diferencia con el trabajo de Klauber-DeMore.

Nixon AJ, et al, afirma que las mujeres mayores tienen tumores bien diferenciados, con mayor concentración de receptores hormonales, con índices de proliferación bajos y por lo tanto un mejor pronóstico. Mientras que las mujeres jóvenes presentan grado histológico más alto, invasión vasculolinfática, tumores más grandes, invasión ganglionar axilar, receptores hormonales negativos, índices de proliferación altos, entre otros factores que empeoran su pronóstico.

En las mujeres jóvenes Anderson WF, et al, han descrito un perfil biológico tumoral más agresivo respecto a las de mayor edad, incluyendo un mayor grado histológico, mayor invasión linfática, necrosis, negatividad para receptor estrogénico, mayor frecuencia de sobreexpresión HER2, positividad para p53 y mayor frecuencia aneuploidía del DNA.

En el estudio realizado por Chung A, et al, se encontraron características clínico-biológicas similares a las encontradas en nuestra serie en las pacientes ancianas. Describen 140 pacientes con una media de edad de 83 años, con tumores predominantemente T1 (74%), grado 2 (44%), con positividad para receptores hormonales (RE 86%, PR 73%), HER2 negativo (92%), y más frecuentemente de histología ductal (65%).

Del mismo modo, en el estudio realizado por Diab SG, et al, se describe que las pacientes de edad avanzada presentan tumores con una biología más favorable (mayor expresión de receptores hormonales, menor índice de proliferación, ausencia de expresión de HER-2/EGFR), con tasas de supervivencia similares a las de la población general independientemente del estado de la enfermedad.

El diagnóstico molecular de los tumores fue predominantemente luminal B en las pacientes de los grupos 1 y 3 (54% y 47% respectivamente); mientras que en las pacientes de los grupos 2 y 4 el diagnostico inmuhonistoquímico más frecuente fue el luminal A (45% y 46%

respectivamente).

Fan C, et al, en su estudio sostienen que los tumores luminal A, probablemente correspondan al 40% de todos los cánceres de mama, resultados similares a los de nuestra serie, sobre todo en las pacientes de mayor edad comparado con las menores de 40 años que únicamente el 26% de las pacientes correspondían al fenotipo luminal A. Asimismo, Sørlie T, et al mantienen que este es el subtipo más común y añaden que conllevan un mejor pronóstico.

Autores como Voduc KD, et al, han descrito que los tumores luminal B son menos comunes, constituyendo alrededor de un 20% del total, asociándose a un peor pronóstico que los luminal A. Respecto al fenotipo luminal B, el global de nuestra muestra presentan una tasa del 45,2%, siendo más alta que la referida en esta publicación.

Goksu SS, et al, difieren en estos resultados al centrarlo en pacientes jóvenes (menores de 35 años) al observar que estas pacientes presentaron más frecuentemente el subtipo molecular luminal B (36.5%). Los hallazgos observados en nuestra serie concuerdan con los descritos por Goksu, cuando comparamos en las pacientes menores de 40 años la prevalencia de luminal B frente al fenotipo luminal A (54% vs 26%).

En este trabajo encontramos que el grupo de menores de 40 años (grupo 1) el estadio tumoral más prevalente fue el IIA (39%), mientras que en los grupos de pacientes de mayor edad el estadio más frecuente fue el I (46%, 51% y 44% para los grupos 2, 3 y 4 respetivamente). De tal manera que parece que las mujeres más jóvenes de nuestra población han sido diagnosticadas en un estado más avanzado de la enfermedad que las mayores.

Los hallazgos observados en nuestra serie concuerdan con el estudio realizado por Pesce C, et al, acerca de la cirugía axilar entre pacientes de 70 años de edad o mayores diagnosticadas de cáncer de mama, donde el estadio clínico I fue predominante con respecto al resto de estadios tumorales.

Nuestros resultados difieren con lo encontrado en la publicación de Bastiaannet E, et al, en la cual las pacientes ancianas fueron diagnosticadas con mayor frecuencia en estadios más avanzados de la enfermedad. El estadio IIA para las pacientes hasta 64 años de edad fue 27.1%, y para las mayores de 90 años un 32%.

La tasa de detección gammagráfica del ganglio centinela fue alta en todos los grupos etarios, llegando al 95% en las pacientes más jóvenes (grupos 1 y 2) y del 93% en el grupo 3 (pacientes de 55 a 69 años). Sin embargo, fue inferior entre las mujeres mayores de 70 años llegando al 80% de visualización linfogammagráfica del GC. La tasa de detección gammagráfica del ganglio centinela global publicada por Caruso G, et al en 2014 como resultado de su estudio que incluyó 914 pacientes que realizaron biopsia selectiva del ganglio centinela fue del 92%, muy similar a la encontrada en nuestra población general de nuestro estudio.

Pipers et al obtuvieron un patrón de drenaje linfático del 93%. En el trabajo de Veronesi et al, esta detección gammagráfica fue del 98%. Estos porcentajes son similares a los obtenidos en nuestra población general, aunque discretamente más bajo frente al publicado por ellos.

La edad al momento de la prueba fue un factor que influyó directamente en las probabilidades de visualización gammagráfica del ganglio centinela en la población estudiada. El 47% de las pacientes en las que no se evidenció migración del trazador en la linfogammagrafía pertenecieron al grupo etario de mayores de 70 años (grupo 4), mientras que solo el 4% de pertenecía al grupo 1 (menores de 40 años). Al comparar la variable de migración del 99-Tc nanocoloide a los ganglios axilares y su identificación gammagráfica entre los diferentes grupos etarios, se encontró que: las pacientes mayores de 70 años (grupo 4) presentaron una mayor proporción de pacientes con ausencia de visualización gammagráfica del ganglio centinela (20%) respecto a las pacientes de los grupos más jóvenes (grupos 1 y 2), las cuales presentaron altas tasas detección gammagráfica del ganglio centinela, en torno al 95%.

Se identificaron diferentes causas probables de ausencia de visualización gammagráfica del ganglio centinela en los diferentes grupos etarios estudiados:

- El IMC elevado tiene influencia en la visualización gammagráfica del ganglio centinela axilar, ya que fue el factor más prevalente entre las mujeres de edades intermedias en las que no se detectó migración de 99m-Tc nanocoloide al ganglio centinela: grupo 2, entre 40 y 54 años (54% sobrepeso), grupo 3, entre 55 y 69 años (53% obesas), al ser comparadas con los demás grupos etarios.
- En el grupo 4, de mujeres ancianas, se evidenció que existía un mayor porcentaje de pacientes con tumores palpables (65%) entre las de este grupo que no presentaron visualización del ganglio centinela.
- La afectación ganglionar metastásica en los resultados de anatomía patológica de la linfadenectomía fue más frecuente en el grupo 3 (48%) respecto a los demás grupos de edad en los que no se evidenció ganglio centinela gammagráfico, sin embargo no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

De forma similar, Cody III HS, afirma que la edad inferior a 60 años fue uno de los factores determinantes en el éxito de la detección del ganglio centinela en su población estudiada.

Del mismo modo, en la publicación acerca de los factores relevantes para la ausencia de visualización del ganglio centinela publicado por Chakera AH, et al en 2005, presentan una tasa de detección gamamgráfica del 87%, y se reportan como factores significativos que la justifiquen: la edad avanzada, elevado índice de masa corporal e inyección peritumoral del radiofármaco. En consonancia con estos autores, en nuestra población, la edad fue uno de los factores más relevantes en relación con la visualización gammagráfica del ganglio centinela; sin embargo el tipo de inyección del radifármaco utilizado predominantemente en nuestra muestra fue la combinada (peritumoral + retroaerolar), lo que pudo haber garantizado la visualización gammagráfica en algunas pacientes.

Estos resultados contrastan con los reportados por Goyal A, et al, quienes afirman que la linfogammagrafía reveló el ganglio centinela en un 72% de las pacientes incluidas en su estudio (marcadamente inferior a la nuestra), y sostienen que la visualización gammagráfica del GC se vio afectada por el tamaño tumoral de sus pacientes. En nuestra población el tamaño tumoral no fue un factor influyente en la migración axilar del radiofármaco.

Del mismo modo, Tanis PJ, et al, en su publicación "el ganglio centinela oculto en el cáncer de mama", reportan una tasa de visualización gammagráfica del 90% parecida a la nuestra, y afirman que la ausencia de visualización gammagráfica el ganglio centinela se asoció a una edad avanzada, baja dosis de radiofármaco y afectación metastásica ganglionar. Estos afirman que los GC no visualizados gammagráficamente, pueden ser encontrados con sonda gammagráfica en el quirófano en el 50% de los casos.

Por otra parte, autores como Brenot-Rossi I, et al, reportan que en el 63% de las las pacientes de su población de estudio en las que no se visualizó el ganglio centinela en la linfogammagrafía se encontró infiltración ganglionar axilar en la linfadenectomía. Nuestra población difiere de estos resultados, ya que solo encontramos un 42.5% de afectación ganglionar axilar entre las pacientes linfadenectomizadas que no tuvieron ganglio centinela identificado gammagráficamente.

En la población estudiada por López-Prior V, et al, no se evidenciaron diferencias en la detección del GC en el grupo de pacientes con antecedente de cirugía estética de la mama (93,3%), ni en el grupo de pacientes con antecedentes de tumorectomía mamaria (91,8%). Nuestros resultados son extrapolables a estos, en cuanto a que el antecedente de cirugía mamaria previa no pareció afectar el drenaje axilar del radiofármaco en nuestra población.

La quimioterapia neoadyuvante y el antecedente de cirugía previa en la mama, no fueron factores determinantes en la migración del trazador en ninguno de los grupos etarios estudiados en este trabajo. En nuestra población tuvimos pacientes a las que se realizó la BSGC antes de la neoadyuvancia (34%), lo cual puede sesgar de alguna manera estos resultados, ya que en estas mujeres no hay fibrosis por respuesta al tratamiento y por lo tanto no se vería afectada la migración del radiofármaco por los conductos linfáticos hasta llegar a los ganglios axilares. Sin embargo, no hemos analizado en nuestra población de forma individualizada la visualización gammagráfica en relación al momento de la neoadyuvancia, lo cual puede ser un factor de interés a ser valorado en el futuro.

Del mismo modo, el estudio ACOSOG Z1071, en el cual las pacientes fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante antes de la realización de la linfogammagrafía, el porcentaje de detección del ganglio centinela usando solo el coloide radioactivo fue del 91,4% y combinando el colorante azul llegó a ser del 93,8%. Datos similares ha arrojado el estudio SENTINA, que sugiere que la realización de BSGC antes de la quimioterapia neoadyuvante es un método diagnostico fiable, con tasas de detección de 99%, en contraste con lo que sucede si es realizado después del tratamiento de neoadyuvancia, con menores tasas de detección del GC (80%) y mayor probabilidad de falsos negativos (14.2%).

En los grupos 1, 2 y 3, se ha encontrado una tendencia a la realización de la quimioterapia neoadyuvante después de la BSGC con porcentajes del 57%, 73% y 57% respectivamente. En la literatura existen diferencias de ideas respecto al momento ideal de realización de la neoadyuvancia. Lyman GH, et al, en las recomendaciones para la realización del ganglio centinela afirma que diferir la realización del ganglio centinela hasta finalizar la neoadyuvancia evita realizar una intervención quirúrgica adicional y preserva la información pronostica obtenida del estado del ganglio centinela. Mientras que el estudio SENTINA, mencionado previamente, sostiene que existe mejor detectabilidad del ganglio si se realiza la BSGC antes de la neoadyuvancia.

El porcentaje de realización de quimioterapia neoadyuvante fue bajo en todos los grupos etarios; sin embargo, en el grupo de pacientes menores de 40 años fue el más alto (12,5%) al compararlo con los grupos de mayor edad, como el grupo 4 en el que solo el 2% de las pacientes recibieron este tipo de tratamiento. Esto puede ser debido a la tendencia actual de realización de cirugías conservadoras de la mama, siempre que sea posible, sobre todo en todas aquellas pacientes jóvenes, post-menopaúsicas con buena calidad de vida y sin factores de comorbilidad importantes asociados.

En la población general de nuestro estudio se evidenció la presencia de ganglios centinela de localización axilar en el 99,5% de las pacientes en las que se tuvo evidencia gammagráfica de migración del radiofármaco. En los cuatro grupos etarios se encontró, asimismo, una predominancia de drenaje axilar frente a la migración extra-axilar del radiotrazador.

La visualización de ganglios centinela de localización extra-axilar en la población general de este trabajo fue del 10% en cadena mamaria interna y del 5% en la región intramamaria. Al comparar los grupos etarios entre sí, se encontró que en el grupo de pacientes menores de 40 años (grupo 1) existió una mayor proporción de mujeres que presentaron drenaje linfático a la cadena mamaria interna (25%) respecto a las pacientes de los demás grupos etarios (3% en el grupo de mayores de 70 años); y asimismo, una mayor tasa de drenaje a región intramamaria (9%) que las pacientes mayores (3% en el grupo 4). En nuestra población no se logró realizar biopsia de ganglios de la cadena mamaria interna a todas las pacientes que mostraron migración del trazador a esta región, debido a que el equipo quirúrgico en la mayoría de los casos decidió evitar los riesgos que conlleva su abordaje.

En el estudio publicado por Pugliese MS, et al, se encontró un drenaje axilar en el 99.4% de las pacientes incluidas, el cual es similar al evidenciado en nuestra población de estudio; sin embargo, se describe un drenaje intramamario asociado a drenaje axilar solo en el 0,2% de casos que resulta inferior respecto al constatado en nuestra muestra. Estos autores afirman que la positividad para malignidad del ganglio intramamario puede cambiar el estadio, pero no necesariamente están afectados al ser biopsiados, motivo por el cual recomiendan su valoración incluso en casos de tumorectomía.

Por su parte, Intra M, et al, en su publicación de 2008 acerca del ganglio centinela intramamario, afirman que se identificaron ganglios en esta localización gammagráficamente en el 2% de los casos evaluados en su población, discretamente inferior a lo encontrado en nuestra muestra. Afirman que existió positividad para malignidad en el 24% de estos, coincidiendo con afectación ganglionar del GC axilar en el 61% de los casos.

Nuestros cirujanos pueden haber estado influídos a la hora de decidir el abordaje de los ganglios extra-axilares por lo publicado por el estudio denominado “ganglios en cadena mamaria interna en cáncer de mama: diagnostico e implicaciones en el manejo del paciente”, publicado por Chem RC y colaboradores. Ya que estos autores afirman que los ganglios de esta cadena ganglionar mamaria interna son quirúrgicamente difíciles de encontrar, aunque hayan sido identificados en la linfogammagrafía. Sin embargo, recomiendan individualizar y calcular los riesgos de su abordaje (neumotórax, efusión pleural o sangrado) con los posibles beneficios que pueda aportar al manejo de las pacientes. Aunque la tendencia de actuación, es la de siempre

que se pueda, se debe abordar quirúrgicamente la región de la cadena mamaria interna, para realizar una correcta y exhaustiva caracterización de estos ganglios, con la consiguiente repercusión en el posterior manejo terapéutico de dicha región linfática.

Abordajes similares a los adoptados por nuestro equipo quirúrgico son propuestos por Veronesi U, et al, en su ensayo aleatorizado acerca de la disección de los ganglios de la cadena mamaria interna, ya que afirma que no mejora la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Estos autores mantienen que la linfogammagrafía del ganglio centinela puede mostrar drenaje extra-axilar con cierta frecuencia, aunque la capacidad para identificarlos gammagráficamente no siempre implica un beneficio clínico con su extracción, al sopesar los riesgos. Sin embargo, resaltan el alto valor pronóstico del estado del ganglio de la cadena mamaria interna y afirman que se debe considerar una biopsia de estos para propósitos de estadificación.

Heuts EM, et al, describe un 98% de migración axilar del radiofármaco en su población estudiada, muy parecida a la evidenciada en nuestra población; asimismo presentan una visualización de drenaje a cadena mamaria interna similar a la de nuestras pacientes, en el 20% de los casos. Estos autores manifiestan haber obtenido muestra de los ganglios de esta cadena en el 71% de los casos, siendo metastásicos el 22% de ellos. Llama la atención que reportan la ausencia de metástasis axilares en el 29% de las pacientes con afectación ganglionar metastásica en cadena mamaria interna, lo cual nos hace cuestionarnos si es fiable dejar de caracterizarlos histológicamente.

Otros autores como: López-Prior V, et al, han publicado resultados similares a los obtenidos en este trabajo, reportando una tasa de detección global del ganglio centinela en la linfogammagrafía del 92,3%, mostrando un 7,7% de drenajes extra-axilares. En la población estudiada por Goyal A, et al, se visualizó gammagráficamente migración del trazador a la cadena ganglionar mamaria interna un 9% de las pacientes estudiadas.

La totalidad de los ganglios axilares visualizados gammagráficamente en las pacientes de este trabajo, fueron localizados con nuestra sonda detectora en el acto quirúrgico, por lo que se consideran excelentes tasas de detección quirúrgica del ganglio centinela. La cantidad de ganglios centinela axilares extirpados quirúrgicamente en la población general del estudio y en los 4 grupos etarios fue similar, con una media de 2.6 ganglios en cada uno de estos. Esto evidencia que en nuestra muestra no existieron diferencias en cuanto al empleo de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela en función de la edad de las pacientes, aplicándose un protocolo equiparable en todos los casos.

Nuestros resultados son similares a los encontrados por Ban EJ, et al, quienes estudiaron la cantidad de ganglios deberían resecarse como muestra significativa de ganglio centinela y encontraron que una media de 3 ganglios es el número ideal; del mismo modo afirmaron que el límite deberían ser 4 ganglios, debido a que no se aumenta la eficacia diagnostica con mayor cantidad de ganglios.

De la misma manera, coincidimos con lo publicado por otros autores como Zakaria S, et al, sugieren que al obtenerse tres ganglios centinela debe detenerse la búsqueda, dado que raramente se identifican verdaderos ganglios centinela en los sucesivos extirpados.

La prevalencia de afectación metastásica del ganglio centinela en la población global fue del 37%, observándose comportamientos diferentes en la infiltración del ganglio centinela en los grupos etarios extremos (41% en el grupo 1 versus 32% en el grupo 4). En la población global existió mayor prevalencia de micrometástasis que macrometástasis (61% vs 39%), y este patrón se repitió en todos los grupos etarios.

Del total de pacientes con ganglio centinela positivo para malignidad, el 95% fueron linfadenectomizadas. La tasa de realización de linfadenectomía como consecuencia de la ausencia de migración del trazador fue de 21,7% en la población global del estudio, y como consecuencia de la detección de un ganglio centinela positivo para malignidad 78.3%. Se observó que el 32% de las linfadenectomías realizadas por positividad del ganglio centinela tenían afectación ganglionar residual y el 43% de las realizadas por ausencia de migración del trazador en la linfogammagrafía. El 5% restante no fue elegida para realización de linfadenectomía debido a decisiones tomadas en el Comité de Mama (n: 13); de la siguiente manera: tenían micrometástasis (n: 9); habían realizado la BSGC antes de la intervención del tumor y tenían planeado revalorar el estado ganglionar antes de la cirugía definitiva (n: 5); y las restantes se derivaron a radioterapia incluyendo lecho axilar (n: 4). No se realizó linfadenectomía axilar en 4 pacientes con GC positivo para malignidad con macrometástasis, debido a decisiones de las pacientes y/o del comité de tumores, siendo casos puntuales en los que no se siguieron los protocolos de actuación establecidos.

Al valorar por grupos etarios, en el grupo de pacientes menores de 40 años de edad (grupo 1) se observó una mayor prevalencia de ganglio centinela positivo para malignidad (55 %) respecto a los grupos etarios 3 y 4 (31,7% y 32% respectivamente). De la misma manera, se encontró que las mujeres ancianas de nuestra población de estudio presentaron una mayor proporción de ganglios centinela negativos (68%) para malignidad respecto a los grupos 1 y 2 (45% y 59% respectivamente), mostrando una tendencia a menor afectación ganglionar metastásica, en contra de lo afirmado por Nixon AJ, et al. Sin embargo este último dato es engañoso, dado que entre las ancianas hubo gran porcentaje de ausencia de visualización gammagráfica del GC, y por lo tanto, linfadenectomías realizadas sin valoración de GC.

En todos los grupos etarios el motivo prevalente para realizar la linfadenectomía fue el resultado de anatomía patológica positivo para malignidad del ganglio centinela; sin embargo, esta proporción fue más baja entre las pacientes ancianas (grupo 4) en el que el 53% de linfadenectomías fueron realizadas por afectación metastásica del ganglio centinela; quienes también tuvieron un porcentaje significativo de linfadenectomías realizadas por ausencia de visualización del ganglio centinela en la linfogammagrafía. La realización de linfadenectomía fue más común en el grupo 3 (de edades intermedias), con un 64%, al compararlo con los demás grupos etarios, siendo el motivo del 80% de estos vaciamientos ganglionares axilares realizados la positividad para malignidad del ganglio centinela.

El ensayo NSABP-32 incluyó 5611 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios iniciales con axila clínicamente negativa, comparó dos grupos de pacientes, las linfadenectomizadas de forma rutinaria con pacientes a las que se les realizó linfadenectomía solo si el ganglio centinela era positivo. La BSGC fue exitosa en el 97% de las pacientes con una tasa de falsos negativos del 9.8%.

El resultado de anatomía patológica de los ganglios linfáticos resecados en las

linfadenectomías realizadas en los cuatro grupos etarios fue mayoritariamente negativo para malignidad. Sin embargo, en el grupo 4 se objetivó un mayor porcentaje (39%) de linfadenectomías con afectación ganglionar metastásica, frente al grupo 1 (28%). Ha de tenerse en cuenta que entre las ancianas existió un mayor porcentaje de linfadenectomías realizadas por ausencia de visualización del ganglio centinela.

Nuestros resultados sugieren un mayor porcentaje de enfermedad axilar residual respecto al descrito por Giuliano AE, et al, quienes en su ensayo ramdomizado evaluaron la realización de linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama invasivo y ganglio centinela metastásico, y afirman que aproximadamente un 7% de las pacientes con ganglio centinela positivo tendrá enfermedad residual en la axila (entendiéndose por enfermedad residual en la axila:, los ganglios linfáticos resecados en la linfadenectomía, cuyo resultado histopatológico es positivo para malignidad).

El estudio realizado por Chung A, et al, titulado "no realizar biopsia del ganglio centinela en pacientes ancianas con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales", afirma haber demostrado una baja recurrencia axilar y una baja mortalidad en pacientes mayores de 70 años con estadio clínico T1-2N0 a las que se realizó cirugía conservadora sin realizar biopsia del ganglio centinela. Sin embargo, la biopsia del ganglio centinela sigue siendo la herramienta para determinar el pronóstico y guiar el tratamiento, y en nuestra muestra se dejaron de realizar pocas linfadenectomías por la edad de la paciente, cabe resaltar que puede que hayan sido pacientes muy seleccionadas en cuanto al abordaje quirúrgico planteado desde el inicio, ya que solo se han incluido en este estudio a las mujeres con cáncer de mama infiltrante en estadios iniciales a las que se realizó linfogammagrafía del ganglio centinela.

En nuestra muestra no se obviaron linfadenectomías, a pesar de que esta descrito que la linfadenectomía axilar puede ser evitada en pacientes seleccionados que cumplan los criterios del grupo de oncología del colegio americano de cirugía Z0011: axila clínicamente negativa; tamaño tumoral del primario de mama <5 cm; menos de 3 ganglios centinela metastásicos en la BSGC y cirugía conservadora de la mama seguida por radioterapia de la mama. Recomendaciones muy parecidas ofrece la guía de la NCCN 2015, se describen 5 criterios que deben cumplirse en su totalidad para evitar el vaciamiento ganglionar axilar: 1). Tumor T1 o T2; 2) 1 o 2 ganglios centinela positivos; 3). Haber realizado cirugía conservadora de mama; 4). Programar radioterapia mamaria completa, con campos tangenciales en niveles axilares I y II; 5). No haber recibido quimioterapia neoadyuvante.

Aunque algunos autores, como Martínez Ramos D, sugieren que en las pacientes ancianas se podría prescindir de la linfadenectomía, y optar por la opción terapéutica de la radioterapia, ésta no fue la actuación tomada por el equipo multidisciplinar que valoro a las pacientes incluidas en nuestra muestra. En pacientes con ganglio centinela positivo la irradiación axilar constituye una opción frente a la linfadenectomía, de acuerdo a lo expresado por el estudio AMAROS, el cual no encontró diferencias en las tasas de recurrencia regional o la supervivencia global entre las pacientes a las que se realizó vaciamiento ganglionar axilar o radioterapia.

El grupo de pacientes menores de 40 años tuvo una menor proporción de N0 (48,2%) respecto a los grupos de pacientes de mayor edad, al comparar con los grupos 3 y 4 (66 y 68% respectivamente), por lo que podemos decir que presentaba mayor afectación ganglionar que

estos grupos. El estudio de características clínico-patológicas y subtipos moleculares de cáncer de mama en pacientes jóvenes, llevado a cabo por Goksu SS, et al, sugiere que las pacientes jóvenes presentaron un 74% de afectación axilar.

Greer LT, et al, han publicado un modelo de predicción de la presencia del compromiso de los ganglios linfáticos axilares en mujeres con cáncer de mama invasivo enfocado en mujeres mayores. Aseguran que la edad no fue un factor contribuyente significativo para las metástasis axilares en su población; sin embargo, el tamaño del tumor, invasión linfovascular y el estado menopáusico están fuertemente asociados con las metástasis ganglionares axilares. Por otra parte, Ruibal A, et al, en su análisis de las características clínico-patológicas del cáncer de mama lobular infiltrante en mujeres de edad avanzada, observó que la invasión linfovascular de pacientes mayores de 70 años de edad, muestran una tendencia a ser mayor.

La elección del tipo de intervención quirúrgica del tumor mamario primario se ve afectada por la edad de la paciente al diagnóstico, en los grupos más jóvenes fue la conservadora (grupo 1: 66%, grupo 2: 67%, grupo 3: 72% y grupo 4: 49%); sin embargo, en el grupo de ancianas la mastectomía representó la intervención más prevalente (grupo 1: 40%, grupo 2: 33%, grupo 3: 28% y grupo 4: 51%).

En cuanto al abordaje quirúrgico de las pacientes de la población estudiada en este trabajo, la elección del tipo de intervención quirúrgica del tumor mamario primario se ve afectada por la edad de la paciente al diagnóstico, en los grupos más jóvenes fue la conservadora (grupo 1: 66%, grupo 2: 67%, grupo 3: 72% y grupo 4: 49%); sin embargo, en el grupo de ancianas la mastectomía representó la intervención más prevalente (grupo 1: 40%, grupo 2: 33%, grupo 3: 28% y grupo 4: 51%).. Por lo que podemos inferir que en la población de nuestro estudio no hubo tratamientos menos agresivos motivados por la edad de las pacientes y estas no pueden considerarse infra-tratadas como sugiere la literatura internacional. El motivo para realizar mastectomía versus cirugía conservadora en la población de ancianas puede que no haya sido siempre el tamaño tumoral, si tenemos en cuenta que las pacientes más jóvenes (grupo 1) contaban con una media de tamaño tumoral discretamente mayor (18 mm versus 20 mm); no obstante, el tamaño tumoral puede haber variado para el momento de la cirugía ya que en el grupo de pacientes menores de 40 años existieron más pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Por otra parte, estas decisiones han podido ser tomadas teniendo en cuenta también el resultado estético que pierde cierta importancia en edades más avanzadas y en base a la intención de reducir tiempos quirúrgicos y disminuir riesgos anestésicos que conllevaría en mujeres con comorbilidades el esperar por un resultado de anatomía patológica de los márgenes tumorales que conlleva una cirugía conservadora de la mama.

Debe tenerse en cuenta como posible limitación del estudio, que se han incluido las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en nuestro Centro a las que se les realizó biopsia selectiva de ganglio centinela, por lo que únicamente tenemos pacientes que han sido consideradas como candidatas a tratamiento quirúrgico y que al momento del diagnóstico no tenían evidencia de infiltración ganglionar macroscópica. Esto deja fuera a las pacientes con infiltración ganglionar al diagnóstico, por lo que se puede estar infraestimando la infiltración ganglionar en mujeres mayores de 70 años, que según algunos autores mencionados suelen presentarla con mayor frecuencia y del mismo modo se puede estar infravalorando la realidad de pacientes que no son candidatas a manejo quirúrgico y no se tiene registro en este trabajo porque no fueron intervenidas o por no ser candidatas a la técnica de BSGC.

El estudio publicado por Pesce C, et al, muestra una actitud menos agresiva en el tratamiento quirúrgico de sus pacientes mayores de 70 años. Se describe que el 77.2% de estas pacientes incluidas en su estudio fue intervenida mediante cirugía conservadora, en el 87% de estas se realizó estadificación axilar mediante biopsia selectiva de ganglio centinela, y el 22.8% fueron mastectomizadas, en el 95.5% de estas se realizó estadificación axilar usando BSGC.

Las tasas de abordaje quirúrgico de la población estudiada fueron similares entre pacientes ancianas y las demás pacientes incluidas en el estudio publicado por Gennari R, et al. En el que la cirugía conservadora constituyó un 73.9%, 76.9%, y 72.9%, para el grupo de jóvenes postmenopáusicas, mayores postmenopáusicas y ancianas respectivamente.

Algunos autores afirman que al estratificar las pacientes de edad avanzada se puede ver que se trata menos a las más ancianas, como afirma Bastiaannet E, et al, en su estudio en el que cerca del 93% de las pacientes menores de 80 años son seleccionadas para tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, las tasas de cirugía fueron de 83, 65, y 41% para las mujeres entre los 80 y 84, entre 85 y 89, y mayores de 90 años, respectivamente. Una valoración más específica como esta puede ser realizada en nuestra población como futuras líneas de investigación a profundizar.

Nuestros resultados son similares en cuanto al abordaje quirúrgico a los publicados en el estudio acerca de las características y evolución de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama operables mayores de 70 años de edad, llevado a cabo por Pierga JY, et al. Estos autores describen las opciones terapéuticas recibidas por su población de estudio: mastectomía radical en el 60% de las pacientes, cirugía conservadora de la mama en el 20%, la radioterapia fue el único tratamiento administrado en un 20%, otro 26% recibió terapia hormonal adyuvante en monoterapia y solo un 3% recibió quimioterapia. Recordamos que nuestras pacientes fueron exclusivamente quirúrgicas por lo que desconocemos las otras medidas terapéuticas que pueden haberse tomado con las demás mujeres de su mismo grupo etario a las que no se derivó para realización de linfogammagrafía en nuestro departamento.

Autores como Martínez Ramos D, afirman que el tratamiento en general de las pacientes jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama es más agresivo que en pacientes mayores, debido a una mayor probabilidad de recurrencia en las primeras. Sin embargo, no fue algo que pudiésemos constatar en nuestra población con la muestra analizada y los resultados obtenidos.

Del mismo modo, tampoco encontramos en nuestra muestra poblacional los hallazgos que pudiesen apoyar lo expresado por Lahuerta, et al, en la guía de práctica clínica de cáncer de mama de la SESPM, en la que afirma que las pacientes ancianas pueden ser infratratadas, y esto puede ser secundario a las comorbilidades, la poli-medicación y a los intentos de evitar toxicidades (hematológica, cardíaca y neurológica) de los tratamientos sistémicos, ya que pueden ser diferentes e más intensas que las que presentan las pacientes más jóvenes.

En base a lo encontrado en nuestra población de estudio, podemos inferir que en nuestras pacientes se cumplen las recomendaciones actuales de European Society of Mastology (EUSOMA) y la International Society of Geriatric Oncology (SIOG) que aseguran que las pacientes de 70 años o más, deben de recibir el mismo tratamiento quirúrgico que las pacientes más jóvenes, siendo lo ideal la realización de cirugía conservadora seguida por

radioterapia y dejar la mastectomía para tumores grandes, multicéntricos o cuando no se indique radioterapia. En cuanto al manejo de la axila se recomienda BSGC en los casos de axilas clínicamente negativas a las que se les vaya a realizar linfadenectomía de ser necesario y es lo que se ha realizado en la población estudiada en este trabajo.

Otras opciones terapéuticas como las mencionadas en el estudio realizado por Balakrishnan A, no fueron las elegidas para nuestras pacientes. Este estudio incluyó pacientes ancianas con una media de edad de 83 años, diagnosticadas de cáncer de mama en estadios iniciales tratadas con inhibidores de aromatasa como única terapia (sin cirugía), se plantea que esta es una opción razonable para las pacientes que expresen receptores hormonales a las que por algún motivo no sea posible o no deseen llevar la línea de tratamiento quirúrgico indicada.

Para finalizar el trabajo se realizó un seguimiento del total de la población estudiada observándose que el 94% de todas las pacientes incluidas en el estudio tuvo una evolución favorable durante una media de 4.5 años de seguimiento. Se presentaron bajos porcentajes de eventos adversos: el 0,7% desarrolló recidiva local, el 0,1% presentó recurrencia axilar, el 1,9% mostró metástasis a distancia, mientras que el 3% falleció. Este alto porcentaje de evolución favorable se observó en todos los grupos etarios. Probablemente debido a que el estudio incluía pacientes diagnosticadas en estadios iniciales de la enfermedad, que fueron tratadas quirúrgicamente en su totalidad.

Sólo una paciente presentó recidiva axilar (0,1 %), esta había presentado un resultado de anatomía patológica la biopsia del ganglio centinela positiva para malignidad con micrometástasis, y no fue considerada para realizar linfadenectomía en un primer momento. La recidiva axilar fue detectada como una recidiva en el sexto año de seguimiento. En cuanto a la recidiva local, fue detectada únicamente el 0.7% de las pacientes. El grupo de mujeres menores de 40 años presentó una mayor proporción de pacientes con recidiva (5%) y metástasis a distancia (4%) frente a las de mayor edad. Este hallazgo es congruente con lo encontrado en la literatura respecto a una mayor probabilidad de recidiva en pacientes jóvenes.

Resultados similares a los de este trabajo fueron obtenidos en la población de pacientes ancianas evaluada por Chung A, et al, la cual tuvo una media de seguimiento de 4.5 años. El 4% (n: 5/140) de las pacientes evaluadas en ese estudio presentó un evento relacionado con el cáncer de mama: 1 recidiva axilar y 4 murieron por la enfermedad de base.

Del mismo modo, la revisión de literatura publicada por Klauber-DeMore N. en el año 2005, describe que en las mujeres jóvenes con ganglios negativos y expresión de receptores hormonales positivos, son más propensas a presentar recidivas al compararlas con ancianas que muestren las mismas características, y conllevan un peor pronóstico que estas.

La edad inferior a 35 años representa un factor pronostico adverso con mayor posibilidad de recidiva y muerte, debido a mayor agresividad tumoral de acuerdo a lo publicado por Nixón AJ, et al en 1994. En la guía de práctica clínica de cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Martínez Ramos D, afirma que debido al mayor riesgo de recidiva que existe en las mujeres jóvenes, el seguimiento de estas debería ser más estrecho al menos durante los primeros 5 años tras el diagnóstico y tratamiento.

El 25% del total de las pacientes incluidas en el estudio que presentaron metástasis

fueron exclusivamente óseas (n: 4). El grupo 2 presentó una menor prevalencia de metástasis respecto a los demás grupos etarios. Resultados congruentes fueron encontrados en el estudio denominado "comportamiento metastásico de los subtipos del cáncer de mama", llevado a cabo por Kennecke H, et al, en cuanto a sitio de metástasis, afirmando que el hueso fue el sitio metastásico más común en todos los subtipos.

Porcentajes similares han descrito Kozłowski J, et al, que mantienen que entre el 25% y el 50% de las pacientes con cáncer de mama eventualmente desarrollarán metástasis mortales, que ocurren incluso décadas después del diagnóstico y la extirpación del tumor primario. Del mismo modo el pronóstico para las pacientes con enfermedad metastásica es generalmente desfavorable, con una tasa de supervivencia promedio de 5 años de aproximadamente el 25%.

La mortalidad específica por cáncer de mama en la población estudiada fue del 32%. Mientras que el 68% de murió por motivos diferentes a la patología oncológica de base. En el grupo de pacientes mayores de 70 años (grupo 4) se objetivó un mayor porcentaje de fallecidas (3.4%), al compararlo con los demás grupos; sin embargo, alcanzó su mayor significación estadística respecto al grupo 2.

Datos similares fueron publicados en el estudio de Bastiaannet E, et al, describen que el porcentaje de mujeres mayores de 75 años que murieron por cáncer fue inferior al 50%, y el porcentaje de pacientes que murió por otras causas aumentaba con la edad. Después de la edad de 75 años, más del 50% de las pacientes fallecidas con cáncer de mama mueren por causas diferentes al cáncer de mama en el estudio holandés descrito.

De acuerdo a lo publicado en la revisión sistemática de características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres ancianas de Lodi et al, la tasa de mortalidad específica por cáncer de mama en mujeres ancianas, a los 5 años es de 25,8% y a los 10 años del 32,7%.

Biganzoli L, et al, en la actualización de las recomendaciones de la asociación internacional de oncología geriátrica y la EUSOMA, sugieren que alrededor del 60% de las mujeres mayores con cáncer de mama suelen morir por otras causas, no relacionadas con el cáncer de mama. Asimismo, autores como Chung A, et al, reportan que la causa más frecuente de muerte entre su población fue la cardiopatía isquémica. La presencia constante de factores de comorbilidad añadidos al cáncer de mama, sobre todo enfermedades cardiovasculares, diabetes, y segundas neoplasias, confieren a estas pacientes un peor pronóstico vital, con una disminución de la supervivencia global, independientemente de la supervivencia específica para el cáncer de mama.

Del mismo modo, Eaker S, et al, en su publicación acerca de la influencia de las diferencias en el manejo de las mujeres ancianas en la supervivencia del cáncer de mama, se encontró una tasa de supervivencia a 5 años inferior hasta un 13% en pacientes con edades entre 70 y 84 años, al compararlas con mujeres con edades entre los 50 y 69 años. Describen diferencias en el manejo de la enfermedad, como las ancianas tenían tumores más grandes se evaluaron y fueron infradiagnosticadas y reciben tratamientos menos agresivos al ser comparadas con las pacientes más jóvenes; lo que conlleva a una menor supervivencia.

Nuestros resultados no coinciden con lo expresado por Fredholm H, et al, en su estudio

que sugiere que las pacientes menores de 35 años tienen un peor pronóstico en términos de supervivencia a 5 años (74.7 versus 83.8 a 88.3 % para mujeres entre 35 y 69 años). Afirma un 70% de mortalidad específica por cáncer de mama en este grupo de edad, aunque reciban tratamientos más agresivos, en probable relación con una mayor agresividad biológica tumoral. Tampoco son congruentes con lo publicado en el estudio llevado a cabo por Partridge AH, et al, que incluyo mujeres con estadios I-III de cáncer de mama, se afirma las mujeres diagnosticadas antes de los 40 años de edad, tuvieron un riesgo elevado de mortalidad por cáncer al ser comparadas con las mayores ([HR] 1.4, 95% IC 1.2-1.7).

Las tasas de mortalidad debido al cáncer de mama han disminuido en la pasada década, gran parte de esto es atribuible al impacto del "screening" mediante mamografía, que permite diagnosticar la enfermedad en estadios iniciales de acuerdo a lo publicado por de Gelder R, et al.

Otros autores afirman que los grupos extremos de edad en las pacientes con cáncer de mama, tanto las pacientes jóvenes como las ancianas, se asocian a peor pronóstico de acuerdo a lo publicado por Adami HO, et al, en "la relación entre la supervivencia y la edad al diagnóstico del cáncer de mama". Las mujeres con edades comprendidas entre los 45 y 49 años en ese estudio son las que se asocian a un mejor pronóstico, esto último coincide con lo encontrado en nuestra población de estudio, en la que se evidenció un 98,2% de evolución favorable en el grupo 2, con edades comprendidas entre los 40 y 54 años.

En el grupo de pacientes jóvenes de nuestro estudio se evidenció que entre las que habían tenido resultado positivo de linfadenectomía el 12,5% presentó metástasis a distancia (n: 1), y el mismo porcentaje falleció. Sin embargo, ninguna paciente menor de 40 años con ganglios negativos para malignidad en la linfadenectomía presento eventos adversos, por lo que podemos inferir que la diseminación linfática se asocia a un peor pronóstico en este grupo etario.

Por su parte en el grupo de mujeres ancianas, el 10.7% de las que presentaron ganglios positivos para malignidad en la linfadenectomía fallecieron (n: 3), el 4.5% de las que presentaron ganglios negativos para malignidad en la linfadenectomía también fallecieron (n: 2). Esto sugiere que el pronóstico en este grupo de edad no está tan determinado por la infiltración metastásica, como lo está por las comorbilidades de la paciente, ya que la mayoría falleció de causas no relacionadas con la patología de base.

Resultados similares se obtuvieron por Chung A, et al, afirman que el 85% de las pacientes con ganglios negativos para malignidad son mayores de 70 años y el 65% de las que tienen ganglios positivos para malignidad del mismo grupo de edad, mueren de causas no relacionadas con el cáncer. De forma coincidente, el estudio publicado por Pierga JY, et al, incluyó 1755 pacientes operables y mayores de 70 años que presentaron una tasa de mortalidad general por cáncer del 49%, sin embargo más del 50% de las pacientes murieron por causas no relacionadas con el cáncer de mama.

Algunos autores proponen que la cantidad de ganglios metastásicos se relaciona directamente con la supervivencia, de acuerdo a lo publicado por Carter CL, et al en un estudio de 1989, en el que se afirmada que la proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años del diagnóstico se encuentra alrededor del 96% sin afectación ganglionar, y cerca del 66% si

las pacientes tenían afectación de más de 4 ganglios axilares. En nuestro estudio no fue valorada la cantidad de ganglios afectados sino la presencia o no de la afectación metastásica en la linfadenectomía, en futuros estudios podríamos valorar si este factor influye de alguna manera en la evolución de nuestra población.

El 2.7% de las pacientes menores de 40 años de nuestra muestra que fueron sometidas a cirugía conservadora (n: 1), falleció, el 8.1% presentó recidiva (n: 3) y el 2.7% de ellas presentó metástasis (n: 1). Las mujeres jóvenes no presentaron eventos adversos las pacientes tratadas con mastectomía. Por su parte, de las mujeres ancianas que fueron intervenidas mediante cirugía conservadora el 2.3% falleció (n: 2) y el mismo porcentaje presentó metástasis a distancia. Entre las mujeres mayores de 70 años mastectomizadas, el 3.4% hizo metástasis a distancia (n: 3) y 4,5% falleció (n: 4).

En el estudio realizado Toboul M, et al, analizaron 528 pacientes en estadios iniciales de cáncer de mama, como las de nuestra población, que habían sido tratadas mediante cirugía conservadora y radioterapia. Ellos describen 6% de recurrencias locales aisladas, 1.5% recurrencias de ganglios axilares aisladas, 8% metástasis distantes aisladas, 0.2% recurrencia local con recurrencia de ganglios axilares síncronos, 1.3% recurrencias locales con metástasis sincrónicas y 0.3% recurrencias locales con recurrencias del nodo axilar síncronas y metástasis a distancia. Asimismo, reportan 13% de las pacientes murieron (67% de carcinoma de mama, 5.7% de otras enfermedades neoplásicas, 14% de otras enfermedades y 13% de causas desconocidas).

La técnica de la biopsia del ganglio centinela realizada con 99m-Tc nanocoloide es un procedimiento por el cual se obtiene información sobre el estado ganglionar, sin necesidad de estudiar todos los ganglios. Es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva que consiste en la localización, extirpación y análisis del ganglio centinela con fines diagnósticos y pronósticos fundamentalmente, hechos demostrados y conocidos. Su utilidad ha permitido avanzar en el tratamiento del cáncer de mama y optar por una cirugía de la axila cada vez más conservadora en todos los grupos etarios.



CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo de investigación nos han llevado a plantear las siguientes conclusiones:

1. Las mujeres mayores de 70 años presentaron más frecuentemente factores considerados como protectores del cáncer de mama (como la paridad en el 91% de estas y lactancia materna en el 70,7%; p<0,001 en cada caso). Mientras que las de edad inferior a 40 años mostraron factores de riesgo, siendo estadísticamente significativos al compararlas con las ancianas (como el uso de anticonceptivo en el 86% de ellas y tabaquismo con 36% de fumadoras activas y 9% exfumadoras). Estas diferencias no fueron significativas entre los grupos intermedios de edad.

2. En todos los grupos analizados, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (>80%), la positividad para receptores hormonales (>80%) y la negatividad para Her2 (> 76%). Mientras que el subtipo molecular predominante fue el luminal A en las mujeres >70 años (46 %) y entre las mujeres con edades entre los 40 y 54 años (45%), y el luninal B en las menores de 40 años (54%) y entre las pacientes con edades comprendidas entre y 55 y 69 años (47%). Por lo tanto al comparar el grupo de jóvenes vs ancianas se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p<0,05)

3. La tasa de detección gammagráfica del ganglio centinela fue alta en todos los grupos etarios; sin embargo, las mujeres mayores de 70 años mostraron un valor menor (80%) que las <40 años (95%; p0,002), entre 40 y 54 años (95%; p<0,001) y entre 55 y 69 (93%; p0.002).

4. Los factores que influyen directamente en la visualización gammagráfica del ganglio centinela son la edad y el índice de masa corporal elevado. El 47% de las pacientes en las que no se evidenció migración del trazador en la linfogammagrafía pertenecieron al grupo etario de mayores de 70 años, frente al 4% de menores de 40 años (p <0.001). Del mismo modo, el factor más prevalente entre las mujeres de edades intermedias en las que no se detectó gammagráficamente el ganglio centinela fueron: el sobrepeso en el grupo de mujeres con edades entre 40-54 años (54%) y la obesidad en el grupo de edad entre los 55 y 69 años (53%).

5. La ausencia de visualización gammagráfica del ganglio centinela conllevó la realización de una linfadenectomía axilar, siendo ello más frecuente en las mujeres mayores de 70 años (47%) que en las menores de 40 años (10%), siendo estadísticamente significativo (p< 0,001).

6. La detección quirúrgica del ganglio centinela se realizó con éxito en todas las pacientes en las que se había identificado gammagráficamente, con una media global de 2.6 ganglios extirpados y sin diferencias entre los diferentes grupos etarios analizados. La elección del tipo de intervención quirúrgica del tumor mamario primario se ve afectada por la edad de la paciente en el momento del diagnóstico, predominando la cirugía conservadora en los grupos más

jóvenes: menores de 40 años (66%, p<0,05), entre 40-54 años (67%, p<0,001), y entre 55 y 69 años (73%, p<0,001), frente a la mastectomía en el grupo de edad más avanzada (51%).

7. La afectación metastásica del ganglio centinela fue globalmente del 37%, siendo estadísticamente significativa la diferencia encontrada entre las mujeres menores de 40 años frente a las mayores de 70 años (55% vs 32%; p<0,001). En todos los grupos etarios existió mayor prevalencia de micrometástasis que de macrometástasis.

8. El 94% de las pacientes incluidas en el estudio tuvo una evolución favorable durante el período de seguimiento (media 4.5 años). El grupo de mujeres menores de 40 años presentó mayor porcentaje de recidivas respecto a los demás grupos etarios, especialmente al compararlo con el grupo entre 40 – 54 años (5% vs 0.3%; p<0,05), así como, de metástasis a distancia frente al mismo grupo (4% vs 0.4%; p<0,05). No obstante, las pacientes mayores de 70 años mostraron una mayor mortalidad al ser comparadas con los grupos de menor edad, siendo más significativo frente al grupo de pacientes entre 40-54 años (3.4% vs 0,7%; p<0,05).

10. Podemos concluir diciendo que las mujeres mayores de 70 años presentan un cáncer de mama con mejores características clínico-biológicas y que en ellas la detección gammagráfica radio-isotópica con 99m-Tc nanocoloide y la biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica útil que ayuda a precisar el tratamiento adecuado, condicionando el posterior manejo terapéutico local y axilar. Sin embargo, frente a los otros grupos de edad presentan más frecuentemente ausencia de migración del trazador y concomitantemente una menor tasa de detección gammagráfica del GC, hechos que deben tenerse presente en la clínica diaria, pues conllevan la disección ganglionar axilar.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Abeloff MD, Wolff AC, Weber BL, et al. Cancer of the Breast. 4th ed. Philadelphia: Clinical Oncology. Elsevier; 2008:1875-1943.

(2) Adami HO, Malker B, Holmberg L, et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. N Engl J Med 1986; 315:559.

(3) AGO, DGS, SGS, OGS, Panelists, Executive Board Members, et al. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer 2013 Jul;49(10):2277-2283.

(4) Aguilar Cordero M, González Jiménez E, García López A, et al. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. Nutrición Hospitalaria 2011;26(4):899-903.

(5) Alarzraki NP, Stybolo T, GRant SF, et al. Sentnel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. Semnim Nucl Med. 2000; 30 (1): 56-64.

(6) Almagro E, González CS, Espinosa E. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. Medicina Clínica 2016 2/19; 146(4):167-171.

(7) Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Et Al. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). Medicina de Familia-SEMERGEN 2014; 40(8):460-472.

(8) Álvarez-Hernández C, Brusint B, Vich P, Et Al. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (IV/V). SEMERGEN-Medicina de Familia 2015; 41(1):34-47.

(9) American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of screening and diagnostic mammography. ACR Practice Guideline 2008;24:1e10.

(10) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.

(11) Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol 2008; 26:3324.

(12) Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Et Al. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1899-1905.

(13) Argibay S, Nieves SM, Garrido M, Et Al. Contralateral axillary drainage in a breast cancer patient without previous surgery history: an unusual pathway. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2014 Sep-Oct; 33(5):318-319.

(14) Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. J Natl Cancer Inst 2002; 94(17):1330-2.

(15) Avril N, Weber W, Schwaiger M. Positron emission tomography: significance for preoperative n-staging. The Sentinel Lymph Node Concept: Springer; 2005. 31-37.

(16) Azim HA Jr, Nguyen B, Brohée S, Et Al. Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients. BMC Med. 2015 Oct 15;13:266.

(17) Balakrishnan A, Ravichandran D. Early operable breast cancer in elderly women treated with an aromatase inhibitor letrozole as sole therapy. Br J Cancer 2011;105(12):1825-1829.

(18) Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person. A practical approach. The Oncologist. 2000; 5: 224-237

(19) Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, Et Al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. J Natl Cancer Inst 1996 Jun 5;88(11):716-726.

(20) Ban EJ, Lee JS, Koo JS, Et Al. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer?. J Breast Cancer. 2011 Dec;14(4):296-300.

(21) Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 124:801.

(22) Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Et Al. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. Clinical and Translational Oncology 2013;15(10):766-773.

(23) Béland F, Zunzunegui MV. Predictors of functional status in older people living at home. Age Ageing. 1999 Mar;28(2):153-9.

(24) Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer 1955;8(4):776-778.

(25) Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Et Al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer 1. Radiology 2004;233(3):830-849.

(26) Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Revista Española de Patología 2014;47(1):22-32.

(27) Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). The lancet oncology 2012;13(4):e148-e160.

(28) Bordea C, Plesca M, Condrea I, Et Al. Occult breast lesion localization and concomitant sentinel lymph node biopsy in early breast cancer (SNOLL). Chirurgia (Bucuresti) 2012;107:722-729.

(29) Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, Et Al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. Ann. Surg. 2000; 232 (19): 81-89.

(30) Bostick, PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. Seminars in nuclear medicine: Elsevier; 2000; 30:18-24.

(31) Boughey J, Suman V, Mittendorf E, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013 Oct; 310(14): 1455-61

(32) Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer?. J Nucl Med. 2003 Aug;44(8):1232-7.

(33) Bronskill MJ. Radiation dose estimates for insterstitial radiocolloid lymphoscintigraphy. Semin Nucl Med. 1983; 13 (1): 20-25.

(34) Brusint B, Vich P, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Et Al. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (II/V). SEMERGEN-Medicina de Familia 2014;40(7):381-391.

(35) Buckle T, Chin PT, Van Leeuwen FW. (Non-targeted) radioactive/fluorescent nanoparticles and their potential in combined pre-and intraoperative imaging during sentinel lymph node resection. Nanotechnology 2010;21(48):482001.

(36) Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2007;34(12):2154-2159.

(37) Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456-466.

(38) Cady B, Stone MD, Schuler JG, Et Al. The new era in breast cancer: invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Archives of Surgery 1996;131(3):301-308.

(39) Callahan RJ, Chilton HM, Ponto JA, Et Al. Procedure guideline for the use of radiopharmaceuticals 4.0. J Nucl Med Technol 2007 Dec; 35(4):272-275.

(40) Callagy G, Dimitriadis E, Harmey J, Et Al. Immunohistochemical measurement of tumor vascular endothelial growth factor in breast cancer. A more reliable predictor of tumor stage than microvessel density or serum vascular endothelial growth factor. Appl Immunohistochem Molecul Morphol 2000; 8: 104-9.

(41) Caruso G, Cipolla C, Costa R, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Acta Radiol. 2014 Feb;55(1):39-44.

(42) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-7.

(43) Casalegno PS, Sandrucci S, BellO M, Et al. Sentinel lymph node and breast cancer staging: final results of the Turin Multicenter Study. Tumori. 2000; 86 (4): 300-303.

(44) Chakera AH, Friis E, Hesse U, Et Al. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer.Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32 (3): 286-94.

(45) Cheang M. C, Chia S. K, Voduc D, Et Al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2009; 101(10), 736-750.

(46) Chen RC, Lin NU, Golshan M, et al. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. J Clin Oncol 2008; 26:4981.

(47) Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Et Al. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. Surg Gynecol Obstet 1966 Jul; 123(1):10-14.

(48) Chiriac VF, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review. Clujul Med. 2018;91(1):18-26.

(49) Chung A, Gangi A, Amersi F, Et Al. Not Performing a Sentinel Node Biopsy for Older Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer. JAMA surgery 2015; 150(7):683-684.

(50) Chung M, Chang HR, Bland KI, Et Al. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. Cancer 1996;77(1):97-103.

(51) Cody III HS. Sentinel lymph node mapping in breast cancer Breast cancer. 1999; 6 (1): 13-22.

(52) Cody III HS, Fey J, Akhurst T, et al. Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate análisis of 966 procedures. Ann Surg Oncol. 2001; 8(1): 13- 19.

(53) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002; 360:187.

(54) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 2001; 358:1389.

(55) Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2000; 152:950.

(56) Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4:567.

(57) Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. Europ-ean Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2015;41(5):635-640.

(58) Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. Breast J 2002;8(2):88-91.

(59) Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Et Al. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 45: 313-325.

(60) De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. Br J Cancer. 2007;96:1504-1513.

(61) De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. J. Nucl. Med. 1998; 39 (12): 2080-2084.

(62) de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. Int J Cancer 2015; 137:165.

(63) Dempsey P. Breast Cancer Staging in a Single Session: Whole-Body PET/CT Mammography: Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, et al (University Hospital Essen, Germany; et al) J Nucl Med 49: 1215-1222, 2008 §. Breast Diseases: A Year Book Quarterly 2009;19(4):313-314.

(64) Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000 Apr 5;92(7):550-556.

(65) Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet Oncology 2014;15(12):1303-1310.

(66) Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, et al. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. PLoS Med 2006; 3:e25.

(67) Eccles BK, Copson ER, Cutress RI, et al. Family history and outcome of young patients with breast cancer in the UK (POSH study). Br J Surg. 2015 Jul;102(8):924-35.

(68) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, et al.. AJCC Cancer Staging Manual (7ª ed.): Springer; 2010. p. 347-76.

(69) Edge SB, Carlson RW. Breast cancer staging: predicting outcome and response to treatment. Breast Surgical Techniques and Interdisciplinary Management: Springer; 2010. p. 269-285.

(70) Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2013;39(7):766-773.

(71) EUCAN. ARCI: OMS. Disponible en: http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx

(72) Faintuch BL. Sentinel Node Imaging Agents Current and New Radiopharmaceuticals. AVANCES EN RADIOFARMACIA 2009:7.

(73) Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med 2006; 355:560.

(74) Fentiman I, Tirelli J, Monfardini M, et al. El cáncer en el anciano: _Porqué está tan mal tratado. Lancet (Ed Española) 1990;17:181-183.

(75) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer 2015;136(5):E359-E386.

(76) Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National surgical adjuvant breast and bowel experience. Semin Oncol. 2001; 28: 400.

(77) Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PLoS One 2009; 4:e7695

(78) Galimberti V, Cole B, Zurrida S, International Breast Cancer Study Group. Trial 23-01 investigators. 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.

(79) García JLS, Franco GC, Suárez JAA, Et Al. El cáncer en la tercera edad. Revista Cubana de Oncología 1995.

(80) García ND, Rouco CC, Vich P, Et Al. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (V/V). SEMERGEN-Medicina de Familia 2015;41(2):76-88.

(81) Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013; 105:515.

(82) Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopasual patients. Cancer 2004; 101:1302.

(83) Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2013;40(12):1932-1947.

(84) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305(6):569-575.

(85) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Et Al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.

(86) Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 2010 Sep;252(3):426-32; discussion 432-3.

(87) Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. Sem Nuc Med 1999;29(1):57-68.

(88) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx

(89) Goksu SS, Tastekin D, Arslan D, et al. Clinicopathologic features and molecular subtypes of breast cancer in young women (age ≤35). Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(16):6665-8.

(90) Goldberg MS, Labreche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. Occup Environ Med 1996 Mar;53(3):145-156.

(91) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011 Aug;22(8):1736-1747.

(92) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Et Al; Panel 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 Sep;24(9):2206-23.

(93) Gómez CC, Cantarero JM, Santos DG, Et Al. Revisión de la evidencia científica sobre la aplicación clínica de la mamografía digital. Radiología 2007;49(3):145-156.

(94) González-Vela MC, Garijo MF, Fernández F, Et Al. MIB1 proliferation index in breast infiltrating carcinoma comparison with other proliferative markers and assotiation with new biological prognostic factors. Histol Histopathol 2001 Apr; 16(2): 399-406.

(95) Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Et Al. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer–results of the ALMANAC validation phase. Breast Cancer Res Treat 2006;99(2):203-208.

(96) Gould EA, Winship T, Philbin PH, Et Al. Observations of a "sentinel node" in cancer of the parotid. Cancer 1960; 13:77-78.

(97) Goyal A, Newcombe RG, Mantel RE, on behalf of the ALMANAC trialists group. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. Eur J Cancer 2005; 41: 238-243.

(98) Gram IT, Park SY, Kolonel LN, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. Am J Epidemiol 2015; 182:917.

(99) Greer LT, Rosman M, Charles Mylander W, et al. A prediction model for the presence of axillary lymph node involvement in women with invasive breast cancer: a focus on older women. Breast J 2014;20(2):147-153.

(100) Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Et Al. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. Radiology 2013;266(2):388-405.

(101) Guiu S, Michiels S, Andre F, Et Al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. Annals of oncology, 2012; 23(12), 2997-3006.

(102) Gulec SA, Moffat Fl, Carroll RG. The Expanding clinical role for intraoperative gamma probes. Nuclear Medicine Annual 1997. Raven publishers. Philadelphia 1997.

(103) Guyton, C.G. and Hall, J.E. Tratado de Fisiología Médica. 11ª Edición. Elsevier, 2006.

(104) Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Et Al. Positive sentinel nodes without axillary dissection: implications for the radiation oncologist. J Clin Oncol 2011 Dec 1;29(34):4479-4481.

(105) Haagensen CD. Lymphatics of the breast. Disease of the Breast. 3ª Edición. Philadelphia, WB Sannders, 1986: 300-321.

(106) Harris JR, Lippman ME, Morroe M, Et Al. Disease of the breast (3ª ed). Lippincott Williams and Wilkins; 2004; p 47-56.

(107) Hemel D, Domchek SM. Breast cancer predisposition syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 2010;24(5):799-814.

(108) Hery C, Ferlay J, Boniol M, Et Al. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. Ann Oncol 2008 Jun;19(6):1187-1194.

(109) Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, et al. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. J Nucl Med 2008 Aug;49(8):1215-1222.

(110) Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF, Et Al. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer - A study on 1008 patients. Eur J Surg Oncol 2009; 35:252.

(111) Hieken TJ, Nettnin S, Velasco JM. The value of sentinel lymph node biopsy in elderly breast cancer patients. The American journal of surgery 2004;188(4):440-442.

(112) Hindle WH, Davis L, Wright D. Clinical value of mammography for symptomatic women 35 years of age and younger. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1484.

(113) Holli K. Breast cancer. Duodecim Medical Publications; 2008. Disponible en: ebmg.wiley.com

(114) Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. JAMA 1995;273(7):577-585.

(115) Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000;5(2):119-137.

(116) Howard EM, Lau SK, Lyles RH, et al. Correlation and expression of p53, HER-2, vascular endothelial growth factor (VEGF), and e-cadherin in a high-risk breast-cancer population. International journal of clinical oncology 2004;9(3):154-160.

(117) Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013 Jul 1;31(19):2382-2387.

(118) Hunter D. J, Hankinson S. E, Laden F, Et Al. (1997). Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. N. Engl. J. Med-, 337(18), 1253-1258.

(119) Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, et al. When sentinel lymph node is intramammary. Ann Surg Oncol 2008; 15:1304.

(120) Javid SH, He H, Korde LA, Et Al. Predictors and outcomes of completion axillary node dissection among older breast cancer patients. Annals of surgical oncology 2014;21(7):2172-2180.

(121) Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60 (5):277-300.

(122) Jones R, Salter J, A'Hern R, et al. The prognostic significance of Ki-67 before and after neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009;116:53-68.

(123) Junqueira L.C. y Carneiro J. Sistema inmunológico y ganglios linfáticos. En Histología Básica. Texto y Atlas. Editorial Massson. 6ª edición. 2005: 269-276

(124) Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Et Al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a metaanalysis. Mayo Clin Proc. 2006;81:1290302.

(125) Keller B, Yawalkar N, Pichler C, Braathen LR, Hunger RE, Et Al. Hypersensitivity reaction against patent blue during sentinel lymph node removal in three melanoma patients. The American journal of surgery 2007;193(1):122-124.

(126) Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. J Clin Oncol 2003 Jun 15;21(12):2268-2275.

(127) Kennecke H1, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.

(128) Kern KA, Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. J. Am. Coll. Surg. 2000; 191 (5): 479-489.

(129) Kett K. Direct mammolymphography. Langhenbecks Arch Chir. 1970;327:514-515.

(130) Kimmick G, Muss HB. Breast cancer in older patients. Semin Oncol. 2004 Apr;31(2):234-48.

(131) Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. Breast Dis. 2005-2006;23:9-15.

(132) Knudson AG. Cancer genetics. Am J Med Genet 2002;111(1):96-102.

(133) Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, et al. Radioguided sentinel node detection in breast cancer patients: comparison of 99mTc phytate and 99mTc rhenium colloid efficacy. Nucl Med Commun 2004 Oct;25(10):1031-1037.

(134) Kozłowski J, Kozłowska A, Kocki J. Breast cancer metastasis - insight into selected molecular mechanisms of the phenomenon. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015 Apr 8;69:447-51.

(135) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. The lancet oncol 2010;11(10):927-933.

(136) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. N Engl J Med 1998;339(14):941-946.

(137) Krag D, Weaver D, Alex J, Et Al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2(6):335-340.

(138) Kuehn T, Vogl F, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2004;30(3):252-259.

(139) Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, 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 Jun; 14(7): 609-18.

(140) Lahuerta Martinez A, Alberro Adurriz J.A, Cortadellas Rosel T, Et Al. Cáncer de mama en la paciente mayor y de edad avanzada. Manual de práctica clínica de senología. Sociedad española de senología y patología mamaria. 2015; 51: 338-347.

(141) Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Cancer Treat Rev. 2016 Sep;49:65-76

(142) Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2016; 375:794.

(143) Leidenius MH, Leppanen EA, Krogerus LA, Et Al. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer. Nucl Med Commun 2004 Mar;25(3):233-238.

(144) Li CI, Malone KE, Daling JR, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. Am J Epidemiol 2008 Jan 15;167(2):230-239.

(145) Lin C, Moore D, DeMichele A, et al. Detection of locally advanced breast cancer in the I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657) in the interval between routine screening . J Clin Oncol 2009; 27:1503s.

(146) Lodi M, Scheer L, Reix N, et al. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2017 Dec;166(3):657-668.

(147) López MA, García FV, Cebrian EA, Et Al. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Revista de Senología y Patología Mamaria 2015;28(1):24-33.

(148) López-Prior V, Díaz-Expósito R, Casáns Tormo I. Influence of previous breast surgery in sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2017 Jul - Aug;36(4):212-218.

(149) Lucchi M, Melfi F, Baldini E, et al. Sentinel lymph node mapping: detection of micrometastases by polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007 May;2(5 Suppl):S37.

(150) Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol 2007 Aug 20;25(24):3657-3663.

(151) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005 Oct 20;23(30):7703-7720.

(152) Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2014 May 1;32(13):1365-1383.

(153) Magnusson C, Baron JA, Correia N. Breast-cancer risk following long-term oestrogen-and oestrogen-progestin-replacement therapy. International Journal of Cancer 1999;81(3):339-344.

(154) Manterola A, Asin G, Arias F, Errasti M, et al. Current Status of Radiotherapy for the Management of Regional Nodes in Breast Cancer. Clinical breast cancer 2016;16(1):1-7.

(155) Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. J Nucl Med 2001 Aug;42(8):1198-1215.

(156) Martínez Gómez E, Cano Cuetos A, Medina Garrido C, et al. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia 2016 0;43(1):17-23.

(157) Martínez Ramos D, Martínez de Dueñas E. Cáncer de mama en la mujer joven. . Manual de práctica clínica de senología. Sociedad española de senología y patología mamaria. 2015; 49: 330-332.

(158) Marzo M. Prevención del cáncer de mama. ¿Nuevos datos?. Aten Primaria. 2007;39:11517.

(159) Members EB. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer 2013;49(10):2277-2283.

(160) Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. Annals of surgical oncology 1999;6(1):75-82.

(161) Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Et Al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. Annals of surgical oncology 1998;5(4):315-321.

(162) Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Et Al. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2016;138(2):472.

(163) Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Et Al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239.

(164) Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Archives of surgery 1992;127(4):392-399.

(165) Mucientes Rasilla, J. SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama: revisión sistemática de la literatura y evaluación de la eficacia en nuestro. Directores: José Luis Carreras Delgado, Luis Lapeña Gutiérrez, Roberto Carlos delgado Bolton. Madrid: Universidad Complutense, 2009.

(166) Muñoz GH, Barros AC, Del Castillo R. Ganglio centinela en mastología. : Ed. Médica Panamericana; 2006.

(167) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Breast Cancer. Version 1.2017, J Natl Compr Canc Netw 2017;15(4):433–451.

(168) Navidad Cervera F, Chávez Martínez MA. Trascendencia de la determinación de Her2 por inmunohistoquímica y su utilidad terapéutica. Patología Rev Latinoam 2012;50(2):87-93.

(169) Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;156(9):635-648.

(170) Nieves Maldonado S, Argibay Vazquez S, Garrido Pumar M, Et Al. Differences in clinical-biological characteristics and SLN detectability in different age-groups of breast cancer patients. 2015;42:S709-S709.

(171) Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathological features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol 1994;12:888-94.

(172) O'Brien LM, Duffin R, Millar AM. Preparation of 99mTc-Nanocoll for use in sentinel node localization: Validation of a protocol for supplying in unit-dose syringes. Nucl Med Commun 2006 Dec;27(12):999-1003.

(173) O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Am Coll Surg 1998;186(4):423-427.

(174) Olson JA, Fey J, Winawer J, et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. J Am Coll Surg. 2000;191:593-9.

(175) Osborne M, Payne JH, Richardson V, Et Al. The preoperative detection of axillary lymph node metastases in breast cancer by isotope imaging. Br J Surg 1983;70(3):141-144.

(176) Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Et Al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 1998;42(1):49.

(177) Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Et Al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. Breast J 2009; 15:593.

(178) Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. J Clin Oncol 2016; 34:3308.

(179) Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Et Al. Assesment of methods for tissue based detection of the Her-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. J Clin Oncol 2000, 18: 3651-3664.

(180) Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013;139(1):87-93.

(181) Pepper MS, Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. J Cell Biol 2003 Oct 27;163(2):209-213.

(182) Pesce C, Czechura T, Winchester DJ, et al. Axillary surgery among estrogen receptor positive women 70 years of age or older with clinical stage I breast cancer, 2004–2010: a report from the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol.2013;20(10):3259-3265.

(183) Pike MC, Spicer DV, Dahmoush L, et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. Epidemiol Rev. 1993; 15(1):17-35.

(184) Pierga J, Girre V, Laurence V, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. The Breast 2004;13(5):369-375.

(185) Piñero A, Giménez J, Merck B, Et Al. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Esp Patol 2007; 40 (2): 91-95

(186) Pipers R, Meijer S, Hoekstra OS. Impact of lymphocintigraphy on sentinel node identification with Tc99m colloid albumin in breast cancer. J Nucl Med. 1997;38:366-8.

(187) Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. Psicooncología 2007;4(2/3):231.

(188) Prompers L, Beijer E, Urbach C, et al. Breast Cancer. In: Testanera G, van den Broek, Wim J.M., editors. Principles and Practice of PET/CT Part 2. 1st ed. Austria: European Association of Nuclear Medicine; 2013. p. 60-66.

(189) Puigpinós-Riera R, Graells-Sans A, Serral G, et al. Anxiety and depression in women with breast cancer: Social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA cohort). Cancer Epidemiol. 2018 Aug;55:123-129.

(190) Pugliese MS, Stempel MM, Cody HS 3rd, et al. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? Am J Surg 2009; 198:532.

(191) Rao R, Euhus D, Mayo HG, et al. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. JAMA 2013;310(13):1385-1394.

(192) Rasilla JM, Balbín LF, Arboniés JC, et al. SPECT-TAC: una nueva herramienta para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Rev Esp Med Nucl 2008;27(3):183-190.

(193) Rink T, Heuser T, Fitz H, et al. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: results of an optimized protocol. Clin Nuc Med. 2001; 26 (4): 293-298.

(194) Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Int J Cancer 2013; 132:2619.

(195) Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, et al. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. Ann Surg 1983 Mar;197(3):276-283.

(196) Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1994; 139:819.

(197) Ruibal A, Aguiar P, del Río M, et al. Clinicopathological characteristics of infiltrating lobular breast carcinoma in elderly women: Preliminary results. Molecular and Clinical Oncology 2015;3(6):1337-1340.

(198) Ruibal Á, Arias JI, Aldecoa B. Carcinoma ductal infiltrante de mama. Diferencias clinicobiológicas entre mujeres mayores de 70 años y aquéllas de entre 60 y 70 años. Medicina clínica 2002;119(20):761-764.

(199) Ruibal A, Schneider J, Ma C, Arias J. La expresión de la molécula de adhesión CD44v6 en carcinomas ductales infiltrantes de mama se asocia con la hormonodependencia. Nuestra experiencia con 168 casos. Revista Española de Medicina Nuclear 2000;19(5):350-355.

(200) Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). 2013;31(18_suppl):LBA1001.

(201) Salamat F, Niakan B, Keshtkar A, et al. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta Analyses. Iran J Med Sci. 2018 Jul;43(4):355-364.

(202) Schauer AJ, Becker W†, Reiser M, et al. Specific Developments in Sentinel Node Labeling Using 99m Tc-Colloids. The Sentinel Lymph Node Concept 2005:59-69.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Apéndice I

Índice de Tablas

Tabla I. Diagnóstico Molecular 14
Tabla II. Clasificación TNM del cáncer de mama. Modificado de AJCC Cancer Staging Manual, 7.ª edición, 2010. 15
Tabla III. Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM. 16
Tabla IV. Probabilidad de desarrollar cáncer invasivo en intervalos de edad por sexo. 19
Tabla V. Radiofármacos más frecuentemente usados para detección del ganglio centinela. 30
Tabla VI. Rangos estimados de exposición a la radiación en BSGC. 46
Tabla VII. Patología mamaria benigna. Población de estudio. 69
Tabla VIII. Nuliparidad. Población de estudio 70
Tabla IX. Lactanci. Poblacion de estudio 70
Tabla X. Menopausia. Población de estudio. 71
Tabla XI.Anticonceptivos y terapia hormonal - Población de estudio 71
Tabla XII. Tabaco – Población de estudio. 72
Tabla XIII. Alcohol – Población de estudio 72
Tabla XIV. Comorbilidades – Población de estudio 73
Tabla XV. Tipo de Biopsia - Población de estudio. 74
Tabla XVI. Focalidad y lateralidad – Población de estudio. 75
Tabla XVII. Tamaño y Grado de diferenciación tumoral – Población de estudio. 76
Tabla XVIII. Receptores Hormonales– Población de estudio 77
Tabla XIX. Her2 – Población de estudio. 77
Tabla XX. Ki67– Población de estudio 77
Tabla XXI. Invasión linfovascular - población de estudio. 78
Tabla XXII. Estadificación –- Población de estudio 79
Tabla XXIII. Posibles causas de ausencia de migración del trazador en la población de estudio. 81
Tabla XXIV. Anatomía Patológica– Población de estudio. 82
Tabla XXV. Resultado BSGC– Población de estudio. 82
Tabla XXVI. Qt neoadyuvante– Población de estudio. 83
Tabla XXVII. Cirugía – Población de estudio. 83
Tabla XXVIII. Linfadenectomía – Población de estudio. 83
Tabla XXIX. Resultado de linfadenectomía en función del motivo para realizarla en la población de estudio. 84
Tabla XXX. Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 1. 86
Tabla XXXI. Antecedentes personales de patología benigna de mama – Grupo1 86
Tabla XXXII. Gestaciones - Grupo 1 87
Tabla XXXIII. Lactancia - Grupo 1. 87
Tabla XXXIV. Anticonceptivos y terapia hormonal– Grupo 1. 88
Tabla XXXV. Menopausia – Grupo 1. 88
Tabla XXXVI. Tabaco – Grupo 1. 88
Tabla XXXVII. Alcohol – Grupo 1. 89
Tabla XXXVIII. Estrés - Grupo 1. 89
Tabla XXXIX. Comorbilidades – Grupo 1. 90
Tabla XL. Tipo de Biopsia – Grupo 1. 90
Tabla XLI. Focalidad y Lateralidad. Grupo 1. 91
Tabla XLII. Tamaño y grado de diferenciación tumoral – Grupo 1. 92
Tabla XLIII. Receptores Hormonales – Grupo 1. 93
Tabla XLIV.Her2– Grupo 1. 93

Tabla XLV. Ki67– Grupo 1. 93
Tabla XLVI. Invasión Linfovascular– Grupo 1. 94
Tabla XLVII. Estadificación - Grupo 1. 95
Tabla XLVIII. Anatomía patológica– Grupo 1. 97
Tabla XLIX. Resultado de la BSGC– Grupo 1. 97
Tabla L. Qt neoadyuvante– Grupo 1. 97
Tabla LI. Cirugía – Grupo 1. 98
Tabla LII. Linfadenectomía – Grupo 1. 98
Tabla LIII. Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 2. 99
Tabla LIV. Antecedentes personales de patología benigna de mama – Grupo 2. 100
Tabla LV. Gestaciones – Grupo 2. 101
Tabla LVI. Lactancia – Grupo 2. 101
Tabla LVII. Anticonceptivos y terapia hormonal – Grupo 2. 101
Tabla LVIII. Menopausia – Grupo 2. 102
Tabla LIX. Tabaco– Grupo 2. 102
Tabla LX. Alcohol – Grupo 2. 102
Tabla LXI. Estrés – Grupo 2. 103
Tabla LXII. Comorbilidades – Grupo 2. 104
Tabla LXIII. Tipo de Biopsia – Grupo 2. 104
Tabla LXIV. Focalidad y lateralidad – Grupo 2. 105
Tabla LXV.Tamaño y grado de diferenciación– Grupo 2. 106
Tabla LXVI. Receptores hormonales – Grupo 2. 107
Tabla LXVII. Her2 – Grupo 2. 107
Tabla LXVIII. Ki67– Grupo 2. 107
Tabla LXIX. Invasión Linfovascular – Grupo 2. 108
Tabla LXX. Estadificación – Grupo 2. 109
Tabla LXXI. Anatomía patológica – Grupo 2. 111
Tabla LXXII. Resultado de la BSGC– Grupo 2. 111
Tabla LXXIII. Qt neoadyuvante – Grupo 2. 112
Tabla LXXIV. Cirugía – Grupo 2. 112
Tabla LXXV.Linfadenectomía – Grupo 2. 112
Tabla LXXVI.Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 3. 114
Tabla LXXVII. Antecedentes personales de patología benigna de mama– Grupo 3. 115
Tabla LXXVIII. Gestaciones – Grupo 3. 116
Tabla LXXIX. Lactancia – Grupo 3. 116
Tabla LXXX. Anticonceptivos y terapia hormonal– Grupo 3 116
Tabla LXXXI. Menopausia – Grupo 3. 117
Tabla LXXXII. Tabaco – Grupo 3. 117
Tabla LXXXIII. Alcohol – Grupo 3. 117
Tabla LXXXIV. Estrés – Grupo 3. 118
Tabla LXXXV. Comorbilidades– Grupo 3. 118
Tabla LXXXVI. Tipo de biopsia – Grupo 3. 119
Tabla LXXXVII. Focalidad y lateralidad – Grupo 3. 119
Tabla LXXXVIII. Tamaño y grado de diferenciación– Grupo 3. 121
Tabla LXXXIX. Receptores hormonales – Grupo 3 122
Tabla XC. Her2 – Grupo 3. 122
Tabla XCI. Ki67 – Grupo 3. 122
Tabla XCII. Invasión linfovascular– Grupo 3. 123
Tabla XCIII. Estadificación – Grupo 3. 124
Tabla XCIV. Anatomía Patológica– Grupo 3. 126
Tabla XCV. Resultado de la BSGC– Grupo 3. 126
Tabla XCVI. Qt neoadyuvante– Grupo 3. 126
Tabla XCVII. Cirugía – Grupo 3. 127

Tabla XCVIII. Linfadenectomía– Grupo 3. 127
Tabla XCIX. Antecedentes familiares de cáncer de mama – Grupo 4. 128
Tabla C. Antecedentes personales de patología benigna de mama – Grupo 4 129
Tabla CI. Gestaciones – Grupo 4. 130
Tabla CII. Lactancia – Grupo 4. 130
Tabla CIII. Anticonceptivos y terapia hormonal– Grupo 4. 130
Tabla CIV. Menopausia – Grupo 4. 131
Tabla CV. Tabaco – Grupo 4. 131
Tabla CVII. Alcohol – Grupo 4. 131
Tabla CVIII. Estrés – Grupo 4. 132
Tabla CIX. Comorbilidades – Grupo 4. 132
Tabla CX. Tipo de Biopsia – Grupo 4. 133
Tabla CXI. Focalidad y lateralidad – Grupo 4. 133
Tabla CXII. Tamaño y grado de diferenciación tumoral – Grupo 4. 135
Tabla CXIII. Receptores hormonales – Grupo 4. 135
Tabla CXIV. Her2 – Grupo 4. 135
Tabla CXV. Ki67 – Grupo 4. 136
Tabla CXVI. Invasión linfovascular– Grupo 4. 136
Tabla CXVII. Estadificación – Grupo 4. 137
Tabla CXVIII. Anatomía patológica – Grupo 4. 139
Tabla CXIX. Resultado de la BSGC – Grupo 4. 139
Tabla CXX. Qt neoadyuvante – Grupo 4. 139
Tabla CXXI. Cirugía – Grupo 4. 140
Tabla CXXII. Linfadenectomía – Grupo 4. 140
Tabla CXXIII. Antecedentes de Ca de mama - Grupos etarios 143
Tabla CXXIV. Antecedente patología benigna de mama - Grupos etarios 143
Tabla CXXV. Menarquia - Grupos etarios. 144
Tabla CXXVI. Gestaciones - Grupos etarios. 145
Tabla CXXVII. Lactancia -Grupos etarios 145
Tabla CXXVIII. Menopausia - Grupos etarios. 146
Tabla CXXX. Comorbilidades y estrés - Grupos etarios. 148
Tabla CXXXI. Focalidad y Lateralidad - Grupos etarios. 149
Tabla CXXXII. Grado de diferenciación y tamaño tumoral - Grupos etarios. 151
Tabla CXXXIII. Receptores hormonales - Grupos etarios. 152
Tabla CXXXIV. Her2 - Grupos etarios 152
Tabla CXXXVI. Ki67 - Grupos etarios 152
Tabla CXXXVII. Diagnóstico Molecular - Grupos etarios 153
Tabla CXXXVIII. Estadificación Tumoral - Grupos etarios. 153
Tabla CXXXIX. Migración del trazador - Grupos etarios. 154
Tabla CXL. Posibles causas de No migración - Grupos etarios 155
Tabla CXLI. Estudio histopatológico del GC - Grupos etarios 156
Tabla CXLII. Resultado de la BSGC - Grupos etarios. 157
Tabla CXLIII. QT neoadyuvante - Grupos etarios 157
Tabla CXLIV. Tipo de cirugía- Grupos etarios 158
Tabla CXLV.Linfadenectomía Axilar - Grupos etarios. 158
Tabla CXLVI. Evolución - Población de estudio 159
Tabla CXLVII. Localización metástasis - Grupos etarios. 160
Tabla CXLIX. Exitus - Población de estudio 160
Tabla CL. Desarrollo de otros tumores - Población de estudio 160
Tabla CLI. Evolución - Grupos etarios. 162
Tabla CLII. Relación entre tipo de cirugía y evolución - Grupos etarios. 163
Tabla CLIII. Relación entre el resultado de linfadenectomía y evolución - Grupos etarios 164

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Cuadrantes de la glándula mamaria. 2
Ilustración 2: Niveles ganglionares de drenaje linfático mamario. 4
Ilustración 3. Manejo del cáncer de mama en la paciente mayor y anciana..... 20
Ilustración 4. Esquema del ganglio centinela en el cáncer de mama. 24
Ilustración 5. Linfogammagrafía del GC de mama. 25
Ilustración 6. GC quirúrgico "in vivo". CHUS. 25
Ilustración 7. Representación gráfica de los sitios de inyección del radiofármaco 32
Ilustración 8. Drenajes linfáticos de cáncer de mama: 34
Ilustración 9. SPECT-CT de ganglio centinela de mama, imagen triangulada. 36
Ilustración 10. Linfogammagrafía del ganglio centinela en el cáncer de mama. 37
Ilustración 11. Sonda Navigator. CHUS. 38
Ilustración 12. Uso en quirófano de la sonda detectora en BSGC. 39
Ilustración 13. Gammacamara portátil, CHUS (2014). 39
Ilustración 14. Guías NCCN 2016. Procedimiento axilar en estadíos I, IIA, IIB y IIIA T3, N1, M0... 41
Ilustración 15. Esquema de grupos etarios en el estudio. 58
Ilustración 16. Dosis de 99mTc -nanocoloide. COG. 2018. 59
Ilustración 17. Gammacámara Servicio de Medicina Nuclear del CHUS. 2014. 59
Ilustración 18. Colocación de la paciente. COG 2018. 60
Ilustración 19. Lápiz de 57 Co. COG. 2018. 60
Ilustración 20. Se cuencia del procedimiento de BSGC. 61
Ilustración 21. Base de Datos para recolección de información. 63
Ilustración 22. Edad, población de estudio..... 67
Ilustración 23. Antecedentes familiares de cáncer. 68
Ilustración 24. Antecedentes familiares de cáncer de mama. 68
Ilustración 25. Lateralidad de la patología benigna de mama. Población de estudio. 69
Ilustración 26. Menarquía. Población de estudio. 70
Ilustración 27. IMC población - población general. 72
Ilustración 28. Estrés - población de estudio. 73
Ilustración 29. Diagnostico clínico y radiológico - Población de estudio. 74
Ilustración 30. Localización del tumor primario por cuadrantes- población de estudio. 75
Ilustración 31. Diagnostico Histológico - población de estudio. 76
Ilustración 32. Diagnóstico Molecular - Población de estudio. 78
Ilustración 33. Sitio de inyección población de estudio. 79
Ilustración 34. Linfogammagrafía — Población de estudio. 80
Ilustración 35. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía. Población de estudio. 81
Ilustración 36. Ganglio centinela positivo -población general. 84
Ilustración 37. Edad - Grupo 1. 85
Ilustración 38. Menarquía - grupo 1. 87
Ilustración 39. Clasificación IMC Grupo 1. 89
Ilustración 40. Diagnóstico - Grupo 1. 90
Ilustración 41. 91
Ilustración 42. Localización del tumor primario por cuadrantes. 91
Ilustración 43. Diagnóstico Histológico - Grupo 1. 92
Ilustración 44. Diagnóstico Molecular - Grupo 1. 94
Ilustración 45. Sitio de Inyección - Grupp 1. 95
Ilustración 46. Linfogammagrafía - Grupo 1. 96
Ilustración 47. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía. Grupo 1. 96
Ilustración 48. Ganglios centinela positivos - Grupo 1. 98
Ilustración 49. Edad - Grupo 2. 99
Ilustración 50. Menarquía - Grupo 2. 100
Ilustración 51. Clasificación IMC - Grupo 2. 103

Ilustración 52. Diagnóstico - Grupo 2. 104
Ilustración 53. Localización del tumor primario por cuadrantes - Grupo 2. 105
Ilustración 54. Diagnóstico Histológico - Grupo 2. 106
Ilustración 55. Diagnóstico molecular - Grupo 2. 108
Ilustración 56. Sitio de Inyección- Grupo 2. 109
Ilustración 57. Linfogammagrafía - Grupo 2. 110
Ilustración 58. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía. Grupo 2. 110
Ilustración 59. Ganglio centinela positivo - Grupo 2. 113
Ilustración 60. Edad - Grupo 3. 114
Ilustración 61. Menarquía - Grupo 3. 115
Ilustración 62. Clasificación IMC Grupo 3. 118
Ilustración 63. Diagnóstico - Grupo 3. 119
Ilustración 64. Localización tumoral por cuadrantes. - Grupo 3. 120
Ilustración 65. 120
Ilustración 66. Diagnóstico Histológico - Grupo 3. 121
Ilustración 67. Diagnóstico Molecular - Grupo 3. 123
Ilustración 68. Sitio de Inyección - Grupo 3. 124
Ilustración 69. Linfogammagrafía – Grupo 3. 125
Ilustración 70. Sitios de drenaje en la linfogammagrafía - Grupo 3. 125
Ilustración 71. Ganglios centinela positivos - Grupo 3. 127
Ilustración 72. Edad - Grupo 4. 128
Ilustración 73. Menarquía - Grupo 4. 129
Ilustración 74. Clasificación IMC Grupo 4. 132
Ilustración 75. Diagnostico - Grupo 4. 133
Ilustración 76. Localización tumoral por cuadrantes - Grupo 4. 134
Ilustración 77. Diagnóstico Histológico - Grupo 4. 134
Ilustración 78. Diagnóstico Molecular - Grupo 4. 136
Ilustración 79. Sitio de Inyección - Grupo 4. 137
Ilustración 80. Linfogammagrafía – Grupo 4. 138
Ilustración 81. Sitios de drenaje en la linfogamamgrafía - Grupo 4. 138
Ilustración 82. Ganglios centinela positivos - Grupo 4. 141
Ilustración 83. Edad grupos etarios. 142
Ilustración 84. Anticonceptivos Orales - Grupos etarios. 144
Ilustración 85. Tabaco - Grupos etarios 146
Ilustración 86. Clasificación IMC - Grupos etarios 147
Ilustración 87. Diagnóstico - grupos etarios. 149
Ilustración 88. Localización del tumor primario por cuadrantes. 150
Ilustración 89. Tipo histológico - grupos etarios. 150
Ilustración 90. Sub-tipo histológico - Grupos etarios. 151
Ilustración 91. Sitio de inyección - Grupos etarios. 154
Ilustración 92. Sitio de drenaje en la linfogammaf¡grafía - Grupos etarios. 156
Ilustración 93. Tiempo de seguimiento - Grupos etarios. 161
Ilustración 94. Evolución - Grupos etarios. 162

Apéndice II

Tc99m Nanocoll – Ficha Técnica

Aprobado por el Comité de Evaluación de Medicamentos (CODEM) de Uso Humano, el día 16 de junio de 2009 (informe publicado el 23 de junio de 2009) como NANOCOLL (Nanocoloides de albúmina humana) distribuido por GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO NANOCOLL 500 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada vial contiene 500 microgramos de albúmina sérica humana nanocoloidal. Al menos el 95% de las partículas coloidales de albúmina humana tienen un diámetro ≤ 80 nm. Excipientes: Cada vial contiene 0,3 mg de sodio. Se reconstituirá con una solución inyectable de pertecnetato (99mTc) de sodio (no incluida en este equipo).

3. FORMA FARMACÉUTICA Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. El producto es un liofilizado para solución inyectable. Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Después de la reconstitución y marcaje con solución inyectable de pertecnetato (99mTc) de sodio, el radiofármaco obtenido, nanocoloides de albúmina y tecnecio (99mTc), está indicado para:

- Administración por vía intravenosa: o Gammagrafía de la médula ósea. No está indicado para evaluar la actividad hematopoyética de la médula ósea. o Gammagrafía de áreas inflamatorias extraabdominales.

- Administración por vía subcutánea:

    - Linfogammagrafía convencional para comprobar la integridad del sistema linfático y diferenciar entre obstrucción venosa y linfática.

    - Detección del ganglio centinela en:

        ♣ Melanoma maligno
        ♣ Cáncer de mama

4.2 Posología y forma de administración Posología Adultos:

La actividad recomendada es:

-Gammagrafía de la médula ósea: 185-500 MBq administrada mediante inyección intravenosa única.

- Gammagrafía de áreas inflamatorias extraabdominales: 370-500 MBq administrada mediante inyección intravenosa única.

- Linfogammagrafía convencional: La actividad recomendada mediante inyección subcutánea única o múltiple varía entre 18,5-110 MBq por cada punto de inyección, mediante inyección

subcutánea (intersticial) única o múltiple, y depende de las áreas anatómicas que se han de investigar y del intervalo de tiempo entre la inyección y la obtención de las imágenes. El volumen inyectado no debe exceder de 0,2-0,3 ml. El volumen crítico es de 0,5 ml como máximo.

- Detección del ganglio centinela:

- Melanoma maligno: Actividad total = 40 – 100MBq administrada mediante inyección única o múltiple. Pueden estar justificadas otras actividades en circunstancias y/o condiciones especiales. El volumen por inyección debe ser entre 0,05 – 0,2 ml. Debe aplicarse un mínimo de 4 inyecciones utilizando una alícuota de la actividad total recomendada. La inyección debe ser intradérmica o peritumoral.

- Cáncer de mama: Actividad total = 100 – 200MBq, administrada mediante inyección única o múltiple. Pueden estar justificadas otras actividades en circunstancias y/o condiciones especiales. La actividad inyectada varía según el tiempo transcurrido entre la gammagrafía y la cirugía. El volumen por inyección debe ser de 0,2 – 1,0 ml. La inyección debe administrarse como una sola aplicación cuando se utilice la técnica subdérmica y/o la subareolar, y como 4 aplicaciones cuando se utiliza la técnica peritumoral y/o periareolar.

Población pediátrica (menor de 18 años de edad): Debe administrarse una fracción de la actividad recomendada para los adultos en función del peso corporal, utilizando los siguientes coeficientes:

3 kg = 0,10	12 kg = 0,32	22 kg = 0,50	32 kg = 0,65	42 kg = 0,78	52-54 kg = 0,90
4 kg = 0,14	14 kg = 0,36	24 kg = 0,53	34 kg = 0,68	44 kg = 0,80	56-58 kg = 0,92
6 kg = 0,19	16 kg = 0,40	26 kg = 0,56	36 kg = 0,71	46 kg = 0,82	60-62 kg = 0,96
8 kg = 0,23	18 kg = 0,44	28 kg = 0,58	38 kg = 0,73	48 kg = 0,85	64-66 kg = 0,98
10 kg = 0,27	20 kg = 0,46	30 kg = 0,62	40 kg = 0,76	50 kg = 0,88	68 kg = 0,99

En niños muy pequeños (hasta 1 año de edad) se precisa una dosis mínima de 20 MBq para gammagrafía de la médula ósea con el fin de obtener imágenes gammagráficas de calidad suficiente.

En niños, se puede diluir el producto hasta 1:50 con solución inyectable de cloruro de sodio.

4.3 Contraindicaciones

– Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

– Durante el embarazo, la linfogammagrafía de la pelvis está estrictamente contraindicada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Indicación de la exploración

Para todos los pacientes: la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del objetivo médico esperado, obtenido con la mínima dosis posible de radiación recibida por el paciente.

En pacientes con disminución de la función renal: es posible que la exposición a la radiación sea mayor en estos pacientes. En población pediátrica (menor de 18 años de edad): debe tenerse en cuenta que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos.

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes. Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y Uso de Radiofármacos.

Advertencias relacionadas con los excipientes

Este medicamento contiene 0,3 mg de sodio por vial, pero aun así, deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Otras advertencias

Debe considerarse la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anfilácticas/anafilactoides graves, que amenazan la vida e incluso fatales.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.

- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.

- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC y VHA y VHB.

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus.

Nanocoll se prepara a partir de albúmina sérica humana derivada de donaciones de sangre humana sometidas a los análisis establecidos por la legislación europea y es negativo para AgHBs y anticuerpos frente a VIH 1/2, VHC y VHA.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los medios de contraste iodados utilizados para linfoangiografía pueden interferir con la linfogammagrafía realizada con nanocoloides de albúmina y tecnecio (99mTc).

4.6. Reacciones adversas

Para todos los pacientes: la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del objetivo médico esperado, obtenido con la mínima dosis posible de radiación recibida por el paciente. La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La probabilidad de que se produzcan estas reacciones es baja debido a las bajas dosis de radiación recibidas. Después de la administración de la máxima actividad recomendada de este producto, la dosis efectiva es de aproximadamente 2,5 mSv tras administración intravenosa, y 0,44 mSv si se administra por vía subcutánea.

Ocasionalmente pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (incluso reacciones anafilácticas muy raras que pueden comprometer la vida del paciente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico:

Radiofármacos para diagnóstico, hígado y sistema reticuloendotelial, código ATC: V09DB01. A las concentraciones químicas y actividades utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que NANOCOLL tenga actividad farmacodinámica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las células reticuloendoteliales del hígado y bazo, así como de la médula ósea, son responsables del aclaramiento sanguíneo de los nanocoloides después de la inyección intravenosa. Una pequeña fracción de la radiactividad del tecnecio (99mTc) pasa a través de los riñones y es eliminada por la orina.

La concentración máxima en el hígado y el bazo se alcanza al cabo de 30 minutos y en la médula ósea se produce a los 6 minutos. La proteolisis de los coloides comienza inmediatamente después de ser captados por el sistema reticuloendotelial. Los productos de degradación son entonces excretados a través de los riñones en la orina.

Después de una inyección subcutánea en el tejido conectivo, el 30-40 % de las partículas coloidales de albúmina y tecnecio (99mTc) administradas (menos de 100 nm), se filtran a través de los capilares linfáticos, cuya función principal es el drenaje de proteínas desde el líquido intersticial al flujo sanguíneo.

Posteriormente, las partículas coloidales de albúmina y tecnecio (99mTc) son transportadas a través de los vasos linfáticos hasta los nódulos linfáticos regionales y los vasos linfáticos principales.

Finalmente éstas son atrapadas por las células reticulares de los nódulos linfáticos funcionales. Una fracción de la dosis inyectada es fagocitada por los histiocitos en el lugar de inyección. Otra fracción aparece en la sangre y se acumula principalmente en el sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea. Algunas trazas son eliminadas a través de los riñones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes:

- Cloruro de estaño (II) dihidrato
- Glucosa anhidra Poloxamer 238
- Fosfato de sodio dibásico anhidro
- Fitato de sodio anhidro
- Nitrógeno

6.2. Periodo de validez

Antes de la reconstitución y marcaje: el periodo de validez es de 12 meses a partir de la fecha de fabricación. La fecha de caducidad se indica en el embalaje exterior y en cada envase. El producto marcado debe administrarse en un periodo máximo de 6 horas después de la reconstitución y marcaje, conservado a temperatura ambiente (entre 15ºC y 25ºC).

6.3 Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución y marcaje: Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y marcado. El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.4 Naturaleza y contenido del envase

NANOCOLL se suministra en viales multidosis de vidrio incoloro tipo I de la Ph.Eur. de 10 ml, sellados con tapón de goma de bromobutilo y con sobresello de aluminio. NANOCOLL está disponible en envases de 5 viales con 500 microgramos de nanocoloides de albúmina cada uno. 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones Los residuos radiactivos deben eliminarse conforme a la normativa nacional e internacional vigente.

La eliminación del material no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse las medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U. C/ Gobelas, 35-37, La Florida 28023 (Madrid) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN 71.080

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN JUNIO 2009

"

"When you make the finding yourself – even if you're the last person on Earth to see the light – you'll never forget it."

-Carl Sagan

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA