

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES NO
PALPABLES DE MAMA Y BIOPSIA SELECTIVA
DEL GANGLIO CENTINELA**

Montserrat Cortés Romera

TESIS DOCTORAL

L'Hospitalet de Llobregat

2014

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES NO
PALPABLES DE MAMA Y BIOPSIA SELECTIVA DEL
GANGLIO CENTINELA**

Memoria de Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor
por la Universitat Autònoma de Barcelona presentada por:

Montserrat Cortés Romera

Dirección : Dr. Josep Martin-Comin y Dr. Ignasi Carrió i Gasset

L'Hospitalet de Llobregat, 2014

“Hace más el que quiere que el que puede”

Mi padre

A mi familia, en especial a mis padres.

A mis hijos: Ariadna y Marc

AGRADECIMIENTOS:

A Javier, mi marido, gracias por tu apoyo, ánimos y paciencia.

Al Dr. Josep Martin-Comin, jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, tutor de mi residencia y director de esta tesis. Por transmitirme tu amplia visión científica y motivación. Por tu paciencia, apoyo y tus ánimos en todo momento. Muchas gracias por todo.

Al Dr. Ángel Soriano-Castrejón, jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General de Ciudad Real. Por tu confianza y apoyo, muchas gracias.

Al Dr. Ana García Vicente, jefe clínico del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General de Ciudad Real. Por tu confianza, ayuda y motivación en todo momento, muchas gracias.

A la Dra. Ana Benítez Segura, médico adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, por tu interés y tus consejos, muchas gracias.

A la Dra. Yvonne Ricart Brulles, médico adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, por tu apoyo y buenos consejos, muchas gracias.

A todos los amigos y compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge donde me formé como especialista, en especial al doctor Alejandro Fernández León que fue el primero en introducirme en la técnica del ganglio centinela. Gracias por vuestro apoyo y conocimientos.

A todos los amigos y compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General de Ciudad Real, donde trabajé mis primeros años como especialista, en especial a los doctores Sebastián Ruiz Solís y Víctor Poblete García. Gracias por vuestro apoyo y ánimos.

A todo el equipo humano de la Unidad Funcional de Mama del Hospital universitario de Bellvitge y Duran i Reynals. Gracias por vuestra colaboración.

A todo el equipo de la Unidad de Mama del Hospital General de Ciudad Real, en especial a los doctores Ricardo Pardo García y Margarita Delgado Portela. Gracias por vuestra colaboración, apoyo y ánimos.

Gracias también, a mis compañeros y amigos de la Unidad PET-TC IDI del Hospital de Bellvitge, por sus ánimos en la trayectoria final de este trabajo.

Y finalmente, gracias a mis amigas y amigos por su apoyo incondicional durante todo el proceso.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. IMPORTANCIA DE LOS MÉTODOS DE CRIBADO EN LAS LESIONES NO PALPABLES DE MAMA.....	1
1.2. TÉCNICAS DE MARCAJE PREOPERATORIO DE LAS LESIONES NO PALPABLES DE MAMA.....	6
1.3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (GC)	9
1.3.1. Concepto y evolución histórica.....	9
1.3.2. Situación actual.....	11
1.3.3. Radiofármacos y vías de administración.....	17
1.4. LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA (ROLL).....	21
1.4.1. Antecedentes y estado actual.....	21
1.4.2. Radiofármacos.....	24
1.5. LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA EN LESIONES NO PALPABLES Y GANGLIO CENTINELA (SNOLL).....	24

1.5.1.	Antecedentes y estado actual	24
1.5.2.	Radiofármacos.....	26
1.6.	BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	27
1.6.1.	Antecedentes y estado actual.....	27
1.7.	RADIOPROTECCIÓN.....	33
2.	OBJETIVOS.....	35
2.1.	CUESTIONES A RESOLVER.....	35
2.2.	OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS.....	36
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
3.1.	PACIENTES.....	37
3.1.1.	Grupo A: Pacientes con lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar.	38
3.1.2.	Grupo B: Pacientes con cáncer no palpable de mama.....	40
3.1.3.	Grupo C: Pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante.....	41
3.2.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	46

3.3.	PROTOCOLO EXPLORATORIO.....	46
3.3.1.	Protocolo exploratorio en los grupos A (lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar) y C (cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante).....	46
3.3.1.1.	ROLL: Técnica de inyección.....	47
3.3.1.2.	ROLL: Localización gammagráfica.....	49
3.3.1.3.	ROLL: Localización quirúrgica.....	51
3.3.1.4.	Ganglio centinela: Técnica de inyección.....	54
3.3.1.5.	Ganglio centinela: Localización gammagráfica.	54
3.3.1.6.	Ganglio centinela: Localización quirúrgica.....	55
3.3.2.	Protocolo exploratorio en el grupo B (pacientes con cáncer no palpable de mama)	56
3.3.2.1.	SNOLL: Técnica de inyección.....	56
3.3.2.2.	SNOLL: Localización gammagráfica.....	57
3.3.2.3.	SNOLL: Localización quirúrgica.....	59
3.4.	ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO.....	60
3.4.1.	Análisis anatomopatológico de la lesión no palpable de mama.....	60
3.4.2.	Análisis anatomopatológico del ganglio centinela.....	60
3.5.	PARÁMETROS EVALUADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	61

4. RESULTADOS.....	63
4.1. GRUPO A: PACIENTES CON LESIONES NO PALPABLES DE MAMA PENDIENTES DE TIPIFICAR.....	63
4.1.1. Localización gammagráfica de la ROLL.....	63
4.1.2. Localización quirúrgica de la ROLL.....	63
4.1.3. Anatomía patológica de las lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar.	65
4.2. GRUPO B: PACIENTES CON CÁNCER NO PALPABLE DE MAMA.....	69
4.2.1. Localización gammagráfica del SNOLL.....	69
4.2.2. Localización quirúrgica del SNOLL	70
4.2.3. Anatomía patológica del cáncer no palpable de mama y bordes de resección.....	71
4.2.4. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela.....	72
4.2.5. Análisis estadístico del ganglio centinela en cáncer no palpable de mama	73
4.3. GRUPO C: PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	73
4.3.1. Localización gammagráfica y quirúrgica de la ROLL.....	73
4.3.2. Detección gammagráfica y quirúrgica del ganglio centinela.....	74
4.3.3. Anatomía patológica de lesiones residuales de cáncer de mama post- quimioterapia.....	75

4.3.4.	Estudio anatomopatológico del ganglio centinela.....	76
4.3.5.	Análisis estadístico del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante.....	77
5.	DISCUSION.....	78
5.1.	LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA.....	78
5.1.1.	Técnica ROLL en pacientes con lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar (grupo A) y en pacientes con cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante (grupo C).....	78
5.1.1.1.	Localización gammagráfica y quirúrgica de la ROLL.....	78
5.1.1.2.	Anatomía patológica y bordes de resección en la ROLL en las pacientes con lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar (grupo A).....	83
5.1.2.	Técnica SNOLL en pacientes con cáncer no palpable de mama (grupo B).....	87
5.1.2.1.	Localización gammagráfica y quirúrgica del SNOLL.....	87
5.1.2.2.	Anatomía patológica y bordes de resección en el SNOLL.....	89
5.2.	DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	91

5.2.1.	Administración intratumoral del radiotrazador: pacientes con cáncer no palpable de mama (grupo B).....	92
5.2.2.	Administración subdérmica del radiotrazador: pacientes con lesiones residuales de cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante (grupo C).....	98
6.	CONCLUSIONES.....	106
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	108
8.	ANEXO-INDICES.....	129
8.1.	INDICE DE TABLAS.....	129
8.2.	INDICE DE FIGURAS.....	130
8.3.	INDICE DE ABREVIATURAS.....	131

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA DE LOS MÉTODOS DE CRIBADO EN LAS LESIONES NO PALPABLES DE LA MAMA (LNPM).

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Aunque España presenta una de las tasas más bajas de incidencia y mortalidad por CM en la Unión Europea, se diagnostican cada año entre 40 y 75 nuevos casos por cada 100000 mujeres y se producen alrededor de 6000 muertes anuales¹.

Los factores predisponentes del CM son la edad (>50 años), historia ginecológica (menarquia precoz, nuliparidad, primípara y menopausia tardías), socioambientales (exposición a radiaciones ionizantes, campos electromagnéticos y productos químicos como pesticidas) y nutricionales (dieta rica en grasa, obesidad, consumo alcohol, alteración del metabolismo de los hidrocarbonatos). También factores genéticos: antecedentes personales de cáncer de ovario, endometrio, colon o enfermedad premaligna de la mama. Se calcula que un 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios y en mujeres por debajo de 45 años hasta un 15%. Los genes que actualmente se asocian a síndromes de predisposición de CM son el BRCA1 y BRCA2². La detección o sospecha de existencia de alteraciones en estos genes permite identificar mujeres portadoras de una mutación con predisposición a padecer CM (hasta 60-85%) y/o de ovario (en BRCA 1 del 25-54% y en BRCA2 del 10-32%). Estas mutaciones en los casos no familiares son mayoritariamente detectadas en pacientes jóvenes (<35 años), CM bilateral y en CM y ovario. Entre los casos hereditarios son

responsables de aproximadamente del 45% de familias con múltiples casos de CM y más del 90% con CM y ovario³.

A pesar de todo ello, el 70-80% de todos los casos de CM aparecen en mujeres sin factores de riesgo identificables.

Entre los principales factores pronósticos del CM que determinan el riesgo de recidiva o metástasis a distancia son: el tamaño tumoral, la afectación axilar, la presencia o no de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, el grado de diferenciación tumoral, el índice de proliferación celular (Ki 67) y la expresión de bcl2 y her2¹.

La progresiva implementación de los programas de cribado o diagnóstico precoz del CM ha generado un incremento en la detección de LNPM o preinvasivas^{4,5}.

En las últimas dos décadas, han ocurrido importantes avances en la tecnología mamográfica y ecográfica, que han mejorado enormemente la calidad de imagen, incluyendo procedimientos diagnósticos menos invasivos y costosos. Por ello el pronóstico y la supervivencia de las pacientes han mejorado⁶. Estos métodos han demostrado la eficacia de la mamografía en detectar cáncer de pequeño tamaño (menor a 1 cm de diámetro) y cáncer no clínicamente detectable tanto por la localización del tumor como por el tamaño de la mama⁷.

La mamografía es actualmente considerada la técnica más efectiva para la detección del CM en mujeres asintomáticas. Presenta una elevada sensibilidad (S) que varía entre 85 y 95%, y especificidad (>90%).

El beneficio de la mamografía junto con el examen clínico fue demostrado en un estudio multicéntrico sobre el plan de seguridad en la salud, iniciado en Nueva York en 1970, en que en 31.000 mujeres con edades comprendidas entre 40 y 65 años, se observó una reducción de la tasa de mortalidad del 30% a los 10 años. En 1970, la Sociedad Americana contra el Cáncer y el Instituto Nacional del cáncer llevaron a cabo un

proyecto de detección precoz del cáncer de mama. Se incluyeron en el estudio 280000 mujeres asintomáticas entre 37 y 47 años, de ellas se diagnosticaron 6000 cánceres, la mitad de los cuales mediante mamografía⁷.

Tradicionalmente, el 50-75% de todos los cánceres de mama eran detectados mediante autopalpación. Hace unos 20 o 30 años, el CM se diagnosticaba habitualmente en estadios localmente avanzados, con masas tumorales de gran tamaño y con afectación cutánea⁸.

En la actualidad, el CM se diagnostica precozmente, en pacientes clínicamente asintomáticas con lesiones palpables de pequeño tamaño o con los programas de cribado lesiones no palpables⁸. El 75% de los cánceres de mama que se diagnostican son tumores de tamaño inferior a 2 cm y muchos de ellos son no palpables⁹. Estudios recientes han demostrado que entre un 15 y 25% del cáncer de mama son lesiones no invasivas (carcinomas intraductales), la mayoría clínicamente ocultas¹⁰. La frecuencia de lesiones ocultas de la mama y sólo detectadas por mamografía se halla entre el 10 y 47%, representando el cáncer invasivo entre el 39% y 83%⁷.

Las LNPM representan un 30% de los tumores de mama y su incidencia de metástasis es mucho más baja que en los tumores de gran tamaño, ya que las dimensiones del tumor están correlacionadas con la afectación ganglionar^{5,11}. El porcentaje de afectación ganglionar en los tumores no palpables varía entre el 0 y 32%¹².

La supervivencia a los 5 años alcanza un 87% en estadio precoz (sin afectación ganglionar), mientras que desciende hasta un 47% cuando los ganglios están afectados¹.

La distribución de los tipos histológicos entre los cánceres invasivos ocultos es la misma que en los cánceres clínicos o palpables¹². En este estudio realizado por Schwartz y cols, se llevaron a cabo 557 biopsias de lesiones sospechosas de malignidad, y encontraron un 31% de cáncer; 56% de los cuales fueron CDI. Los cánceres invasivos

se mostraron mediante MCF aisladas (45%), masas con bordes mal definidos o contornos nodulares (83%) con o sin MCF¹². Las características de las LNPM son: nódulo, grupos de MCF, dilatación del ductus y áreas de incrementos de densidad de tejido mamario o distorsión de la estructura del parénquima mamario. Las MCF pueden asociarse a nódulo o una distorsión o asimetría mamaria. Cada tipo de MCF se asocia a una diferente probabilidad de encontrar un cáncer.

En general, las MCF encontradas en los tumores malignos son múltiples, pequeñas y de tamaño/morfología variable: puntiformes e irregulares, microlineares o en racimo. Cuanto mayor sea el número de MCF mayor será la probabilidad de CDIS o CDI, tipo comedocarcinoma, localizadas en un solo sitio, y en un área pequeña 0.5-1cm, aunque también puede ser multifocal o multicéntrico⁷. El CLIS tiene escasa expresión radiológica, de tal manera que las MCF pueden estar en la vecindad del propio carcinoma y no en él.

Por el contrario, las calcificaciones encontradas en las lesiones benignas son grandes, de tamaño menos variable y en menor número. Pueden ser redondeadas, ovaladas, cilíndricas, de formas geométricas, solitarias o no, en una o ambas mamas que corresponden generalmente a fibroadenomas.

Los grupos de MCF o pequeñas opacidades de contornos irregulares pueden ser los signos precoces de malignidad, sin embargo no son patognomónicas de un CM ya que afecciones benignas como la enfermedad fibroquística las pueden presentar, siendo causa de FP en la mamografía.

No obstante, es posible encontrar MCF en lesiones benignas con características similares (pequeñas, múltiples y dispersas) a las observadas en las lesiones malignas, y son casos como adenosis esclerosante, necrosis grasa y metaplasia apocrina.

El colegio americano de radiólogos en colaboración con el Instituto Nacional de Cáncer y asociación de patólogos, cirujanos entre otras entidades, diseñaron un sistema de clasificación de las lesiones mamarias con la finalidad de estandarizar la terminología de los hallazgos mamográficos, y minimizar las interpretaciones confusas, conocido como BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System)¹³.

Categorías de BI-RADS

1	Mamografía normal o negativa
2	Características benignas
3	Probables hallazgos benignos: control evolutivo
4	Anomalías sospechosas de malignidad: la biopsia debe ser considerada
5	Alta sospecha de malignidad: confirmarse con biopsia

La diseminación de los métodos de cribado ha aumentado el número de mujeres con anomalías o lesiones benignas, que requieren evaluaciones adicionales. Se estima que el porcentaje de resultado FP en Europa varía entre 20-32% y en USA del 49%. Si entre los FP se incluyen la citología y la biopsia radiológica la estimación sería del 1.7-5% en Europa y 18.6 % en USA. Sin embargo un resultado negativo después de una evaluación adicional no necesariamente indica la ausencia de lesión benigna o patrón mamográfico sospechoso¹⁴.

La variabilidad interobservador en las interpretaciones mamográficas es un problema bien conocido, especialmente para las MCF. La clasificación de los hallazgos mamográficos depende sobre todo de su interpretación. Sólo hay moderada concordancia en la descripción de las MCF de acuerdo con su morfología y

distribución, por lo tanto en la clasificación de las lesiones radiológicas según BI-RADS.

En un estudio realizado por Pijnappel y cols¹³ mostraron que la concordancia en la clasificación de LNPM con MCF categorizadas como BIRADS 3 y 4 era moderada, y que en las lesiones no palpables con MCF clasificadas como no benignas (BIRADS>2) es recomendable proponer biopsia.

La PAAF muestra un alto porcentaje de resultados no concluyentes (29%), siendo una de las más conocidas desventajas, y la tasa de material insuficiente varía entre 0-38% para las lesiones no palpables. Otra desventaja es que no permite diferenciar entre carcinoma in situ e invasivo. Pijnappel RM y cols¹⁵ observaron la sobreestimación de la tasa de DCIS (el hallazgo de las células malignas encontrado en la citología) y DCIS sin carcinoma invasivo en la pieza quirúrgica del 9%¹⁵.

La cirugía es una opción frecuente en el manejo de las LNPM tanto si es con fin diagnóstico como terapéutico¹⁶. Por ello y dada la existencia de solapamiento de MCF y alta tasa de lesiones benignas, la cirugía debe ser precedida de una precisa localización de la lesión, si ésta es no palpable^{4,7}.

Se han utilizado diversas técnicas de marcaje para la localización de la lesión antes de la biopsia, con el fin de reducir el volumen de tejido sano resecado, a ser examinado por el patólogo, así como para mejorar la cosmética de la paciente.

1.2. TÉCNICAS DE MARCAJE PREOPERATORIO DE LAS LNPM.

La mayor parte de estas lesiones se identifican mediante mamografía estereotáxica o ecografía, correspondiendo a grupos de MCF, opacidades o distorsiones de parénquima.

Es necesaria la localización precisa de las lesiones ocultas de mama antes de la exéresis. El manejo de estas lesiones es un gran punto de debate⁶.

Las principales técnicas⁷ son:

- Técnica del diagrama mamográfico*
- Técnica de la mancha (spot method)*
- Localización con aguja rígida (única o múltiple),*
- Localización con aguja y arpón.*

La *técnica del diagrama mamográfico* es un procedimiento no invasivo y proporciona al cirujano un mapa de la mama en la cual se halla el área en riesgo localizada. La situación exacta de la lesión se puede calcular mediante un sistema de coordenadas. Este procedimiento localiza la lesión en el cuadrante de la mama, en la proyección lateral indica si esta encima o por debajo del pezón, y la proyección cráneo caudal si es medial o lateral al pezón. Esta técnica no requiere de ningún equipamiento especial, es rápida e indolora pero es imprecisa.

El *método de la mancha (spot method)* requiere la inyección de azul de metileno con un medio de contraste oleoso o hidrosoluble, dentro de la lesión o cerca. La mezcla, de 0.1 cc, se inyecta mediante una aguja fina bajo anestesia local, comprobando la correcta posición mediante imagen radiológica. En el acto quirúrgico la lesión debe ser extraída en un tiempo inferior a 4 horas tras la administración de la mezcla, y el cirujano la encuentra a simple vista tras realizar la incisión.

Ambas técnicas están actualmente en desuso.

En la *técnica de la aguja rígida*, se inserta una aguja de 21 G paralelamente a la pared torácica en un plano vertical u horizontal. Muchos cirujanos utilizan dos o más agujas, una segunda aguja dentro de la mama, si el plano no está claro, utilizando la primera como guía.

La *localización con aguja y arpón* consiste en insertar un arpón flexible dentro de la mama utilizando una aguja como guía. Esta es la técnica de marcaje más utilizada. Implica una localización cuidadosa del arpón, por los inconvenientes que presenta dado que se puede romper durante la extracción de la aguja guía, y excepcionalmente, la migración del arpón roto hacia tejidos blandos adyacentes. Durante la biopsia quirúrgica puede haber dificultad de palpar el arpón (alambre) dentro de la mama y existe un riesgo de rotura y de daño. Presenta una serie de limitaciones y complicaciones bien conocidas y descritas como la migración o desplazamiento, fragmentación (1%), generar amplias resecciones, así como sangrado (1%) infecciones (1%), reacciones vasovagales (7%), trauma y neumotórax. No obstante, su principal inconveniente es la elevada la incidencia de enfermedad residual (hasta en el 50%) en el lugar de la biopsia^{4,10,17,18}.

En los últimos años, se ha introducido un nuevo método para localizar las lesiones no palpables mediante el marcaje radioisotópico y guiada con mamografía estereotáxica o ecografía, conocido con las siglas ROLL, “Radioguided occult lesion localisation”, desarrollado por Paganelli G y cols. en el Instituto Europeo Oncológico de Milán^{9,10,19}. Los autores demostraron mejor eficiencia del marcaje preoperatorio de la ROLL respecto al arpón quirúrgico en un estudio comparativo entre ambos métodos¹⁰.

1.3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (GC)

1.3.1. Concepto y evolución histórica

El estado histológico de los ganglios de la axila es uno de los factores pronósticos más importantes de recurrencia y supervivencia en pacientes con CM, que afecta directamente a su manejo clínico²⁰. Un examen clínico con axila negativa tiene un pobre valor predictivo en relación a la afectación de los ganglios regionales.

La LA determina el estado tumoral de los ganglios linfáticos, y fue la técnica de estadificación estándar para pacientes con CM, independientemente del tamaño tumoral^{21,22}. Desafortunadamente ésta se asocia a una alta incidencia de complicaciones inmediatas (20-30%) y tardías post-quirúrgicas (7-37%), las más frecuentes dolor, linfedema y trastornos sensitivomotores. Aproximadamente sobre el 80% de las mujeres a las que se les realizó LA tenían al menos una complicación postoperatoria en el brazo, y la morbilidad psicológica era muy común²².

La correcta evaluación histológica de 15 a 20 ganglios de la LA es imposible en la práctica clínica. Ello es debido al limitado número de secciones histopatológicas (3 por ganglio), por lo que es posible no encontrar áreas pequeñas tumorales y clasificar erróneamente las pacientes como libres de afectación tumoral en lugar de enfermedad metastásica microscópica²². Además hay que tener en cuenta que hasta el 60-70% de las pacientes con clínica negativa axilar no se identifican finalmente metástasis, por lo que esta práctica no es eficiente²¹.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSCG) surgió como una potencial alternativa a la LA con el fin de evitar cirugías innecesarias en pacientes con axilas potencialmente negativas²⁰.

Se define el GC como el primer ganglio que recibe directamente el drenaje linfático de un tumor²². El GC se fundamenta en la idea de Halsted de la diseminación secuencial de las células tumorales a través de los vasos linfáticos, en la que un tumor maligno drena de forma ordenada y predecible hacia un ganglio determinado situado en una región ganglionar concreta. En la diseminación metastásica, las células tumorales alcanzarán en primer lugar este ganglio y posteriormente otros ganglios secundarios²³.

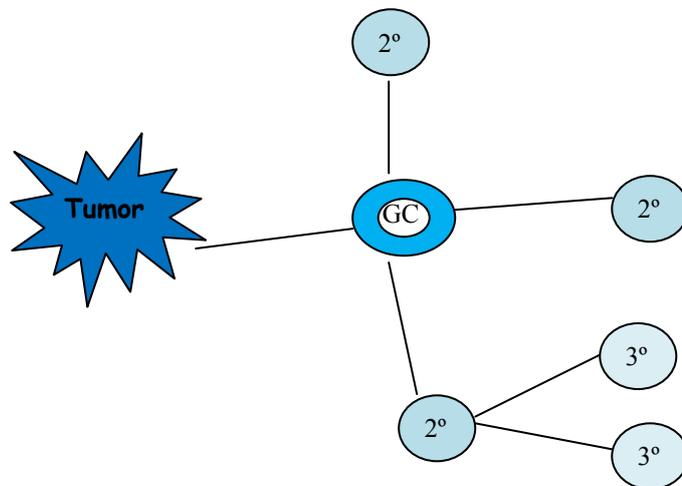


Figura 1. Concepto de ganglio centinela. GC: ganglio centinela. 2º y 3º: estaciones ganglionares secundaria y terciaria.

En 1960, el GC fue definido por primera vez por Gould y cols, como ganglio anatómicamente constante situado en la confluencia de venas facial anterior y posterior, la afectación del mismo determinaba la realización de disección ganglionar radical cervical además de la parotidectomía²⁴.

En 1970, Cabañas y cols describieron el concepto del GC en relación con la diseminación ganglionar inguinal del cáncer de pene, además introdujo la

linfogramagrafía o mapeo linfático, aunque sin utilizar técnicas específicas de localización intraoperatoria²⁵.

En 1992, Morton y cols, aplicaron la misma idea en la diseminación linfática del melanoma cutáneo, y utilizaron un método de localización intraoperatoria del GC basado en colorantes vital²⁶. Posteriormente, Giuliano y cols aplicaron el GC con colorantes vitales en el CM.²⁷

En 1993, Alex y Krag introdujeron la inyección de radiofármacos y la utilización intraoperatoria de una SGD para la identificación del GC en pacientes con melanoma y CM²⁸. Posteriormente se observó que podía ser aplicada a otros tumores sólidos de estirpe epitelial como cáncer de vulva, cáncer de parótida, estómago.

El porcentaje de afectación ganglionar axilar en estadio precoz del cáncer de mama es del 20 al 30% (T1a-b, tamaño tumoral < o igual a 1 cm). Este alcanza el 30-40% cuando se incluyen paciente con T1c (tamaño 1-2 cm).

Teniendo en cuenta que la LA no mejora el pronóstico de las pacientes con CM (siendo importante sólo para la estadificación de la axila), el GC puede reemplazar la LA en estadios clínicos N0.

1.3.2. Situación actual

La BSGC es una técnica mínimamente invasiva ampliamente utilizada que se ha convertido en la técnica estándar para la estadificación de CM en estadio precoz (T1-T2 hasta 3cm, N0 clínica y ecográficamente, M0)^{8,9, 29,30}, en el momento de realizar esta tesis. En la actualidad se han ampliado las indicaciones.

El estado tumoral del GC predice con alta certeza la histopatología del resto de ganglios linfáticos regionales donde drena un tumor. Así pues, el GC será el primero en estar afectado por metástasis, y si éste es negativo será muy poco probable que el resto de

ganglios estén afectados. Sin embargo, puede ocurrir que el GC sea negativo, y existan metástasis en segunda estación ganglionar o ganglios secundarios, aunque su incidencia es muy baja especialmente en estadios precoces (incidencia de metástasis “en salto” es menor del 2%).

La linfogammagrafía permite identificar el número de GC y su localización (axilar y extraaxilar)³¹.

Las tasas de detección del GC utilizando el colorante vital y radiocoloide son del 82% y 98%, respectivamente, y el valor predictivo del estado de los ganglios de la axila fue del 95 y 100%, en tumores de tamaño inferior a 1.5 cm³².

Diferentes mecanismos pueden alterar el patrón de drenaje del GC, que puede ser interrumpido debido a tejido cicatricial, o por el gran tamaño del tumor. Esto puede explicar la alta tasa de fracaso en pacientes con biopsia previa excisional.

Muchos investigadores opinan que la biopsia excisional previa puede incrementar el porcentaje de FN. Así pues, excluyendo los casos con biopsia excisional, los porcentajes de falsos negativos fueron inicialmente del 5 y 5.6%³³. Posteriormente, Borgstein y cols encontraron una tasa de FN del 1.7 % en 130 pacientes con CM³⁴. No obstante en la actualidad algunas sociedades la han incorporado en sus protocolos, aunque con nivel de evidencia limitada^{35,36}.

La localización del tumor primario puede influir en la tasa de FN siendo más elevada en los situados en cuadrante lateral externo de la mama²⁰. Ello es debido a que la proximidad del tumor (lugar de inyección) puede enmascarar los verdaderos GCs situados cercanos al mismo²¹.

La hiperplasia o la degeneración grasa de los ganglios linfáticos pueden demostrar una disminución de la captación del GC³⁴.

En nuestra experiencia, la edad y el tamaño tumoral pueden también influir en la menor detección del GC³⁷.

La obstrucción distal de los linfáticos por metástasis puede modificar la dirección del drenaje linfático con rutas alternativas, siendo considerados como GC ganglios que no lo son y produciendo resultados FN. De igual forma, cuando existen metástasis axilares se incrementa la preferencia del flujo linfático hacia la CMI. En 1 de cada 2 pacientes con drenaje exclusivo a CMI, son encontradas múltiples metástasis axilares. El riesgo de metástasis de CMI incrementa con el número de ganglios axilares positivos.

La presencia de metástasis axilares es más frecuente en tumores localizados en cuadrantes externos (38.1%) que en internos (26.3%). A pesar de ello, en un estudio realizado por Zucali R y cols³⁸, demostraron en un amplio número de pacientes con CM en estadio precoz y tratados mediante cirugía conservadora y radioterapia que los tumores situados en cuadrantes centrales, mediales o internos de la mama tenían un peor pronóstico (en términos de metástasis a distancia y supervivencia) comparado con los localizados en cuadrantes externos. Lo que puede estar en relación el papel de las metástasis ganglionares ocultas en la CMI, con frecuencia afectada en tumores de localización central o medial, y con la existencia de metástasis ganglionares axilares. Las metástasis en la CMI, con frecuencia clínicamente ocultas, pueden diseminar la enfermedad, especialmente en mujeres con ganglios negativos, que no reciben tratamiento quimioterápico sistémico. La irradiación de la CMI en tumores de cuadrantes internos debe ser valorada, pero la estrategia terapéutica es todavía controvertida. El abordaje de los ganglios centinela de la CMI mejora la estadificación y el manejo terapéutico en las pacientes con CM. No obstante, los resultados actuales no son suficientes para establecer que la BSGC de la CMI sea un procedimiento imprescindible³⁹.

Es necesario alcanzar una curva de aprendizaje en la BSGC, antes de dejar la LA, con una tasa de detección del GC superior al 95% en al menos 50 pacientes estudiadas²². Por otra parte el valor predictivo negativo (VPN) de la prueba debe estar entorno al 95%, asumiendo menos de un 5% falsos negativos comparando el resultado anatomopatológico de la LA y del GC^{23,27}. El número de casos absoluto requeridos para alcanzar una baja tasa de falsos negativos (TFN) es menos claro, pudiéndose reducir el número de pacientes en el caso de que uno de los cirujanos tenga suficiente experiencia. Un estudio realizado por Cody y cols⁴⁰ demostraron que la mayoría de casos de FN ocurridos para un cirujano fueron en los primeros 15 casos, y al aumentar la experiencia, la tasa de FN se estabiliza sobre el 2-5 %.

La BSGC en pacientes con CM estadio precoz sin adenopatías es particularmente atractiva para los cirujanos y las pacientes por una serie de ventajas que presenta sobre la LA.

La principal ventaja de la BSGC es la menor tasa de complicaciones post-quirúrgicas. La mayoría de pacientes tras la BSGC tienen una mínima incomodidad postoperatoria pudiendo reestablecer su actividad normal en 1-2 días. El linfedema crónico, secuela más invalidante de la LA, no se observa en la BSGC²¹.

Una segunda ventaja de la BSGC es el menor coste debido a que requiere menos tiempo de quirófano, se puede realizar bajo anestesia local y sedación. El coste se incrementa en las pacientes que necesitan una segunda intervención al no ser detectadas las metástasis en las secciones por congelación. Este hecho se intentó minimizar con la utilización de la técnica de la inmunohistoquímica (IHC) intraoperatoria, por Veronesi y cols, disminuyendo la tasa de FN de las secciones por congelación⁴¹.

Además el examen histológico exhaustivo del GC o de más GCs mediante las secciones seriadas con hematoxilina eosina (H/E) o análisis inmunohistoquímico (IHC) detecta

hasta un 25-31% de micrometástasis en pacientes con axila negativa, por lo que hace más segura la estadificación en las pacientes con CM. Estos análisis no pueden ser llevados a cabo de forma rutinaria en el estudio de los 15-20 ganglios extraídos en una LA⁴². Actualmente se está utilizando en algunos centros el análisis intraoperatorio del GC mediante la técnica molecular conocida como método OSNA (One-Step Nucleic acid Amplification) en pacientes con tumores que muestren expresión de citoqueratina 19 (CK19)⁴³.

La incidencia de recurrencia axilar en pacientes con GC negativo es comparable a los resultados con LA con mucha menor morbilidad, por lo que GC es un buen predictor del estado de los ganglios de la axila³⁶. Las tasas de recurrencia axilar en pacientes con CM estadio precoz clínicamente N0 (cN0) con resultado de GC negativo son muy bajas, comparables a la de la LA incluso menores ($\leq 2\%$)^{39,44}. En un estudio realizado por Chung y cols, en 206 pacientes con GC negativo y con media de tamaño tumoral y de seguimiento de 1.2 cm y 26 meses respectivamente, encontró 3 recurrencias axilares con una tasa de FN de 1.4%⁴⁵.

En otro estudio realizado por Giuliano y cols, en 133 pacientes no se observó ninguna recurrencia axilar con una media de periodo de seguimiento de 39 meses²¹.

En el estudio de Domènech y cols en un periodo de seguimiento de 4.1 años a 95 pacientes con ganglio centinela negativo, no se observó ninguna recurrencia axilar, y sólo 2 desarrollaron metástasis a distancia⁴⁶.

El término micrometástasis fue introducido por Huvos y cols en 1970 definido como depósito metastático de tamaño inferior a 2 mm⁴⁷. Cualquier depósito de tamaño igual o superior a 2 mm de diámetro, y o más metástasis en otros ganglios linfáticos, fueron considerados como macrometástasis. El comité de mama de la American Joint Cancer Commitee (AJCC) propuso que entre 0.2 y 2 mm (pN1mcm) se consideraba

micrometástasis y menor de 0.2 mm (pN0) como células tumorales aisladas (CTA). La quimioterapia adyuvante no estaba considerada en la clasificación pN0 junto a otros factores de buen pronóstico.

El significado de las micrometástasis ha sido muy controvertido. Numerosos estudios apuntaban que la presencia de micrometástasis podría tener repercusión en la supervivencia libre de enfermedad y global.

Parecía existir una correlación entre el tamaño de la metástasis ganglionar y la supervivencia. La incidencia de las micrometástasis en el GC fue de aproximadamente un 20% en pacientes con exploración axilar negativa y tras realización de LA⁴². Determinar qué pacientes con micrometástasis en el GC se podían beneficiar de la LA era complicado. La RDT adyuvante y la QT sistémica podrían erradicar las micrometástasis. En este sentido diversos estudios multicéntricos han estudiado su valor pronóstico, supervivencia y la recurrencia local a largo plazo en el seguimiento (NSABP B-32, ALMANAC, AATRM). Los resultados observados en estos ensayos multicéntricos fueron que no existían diferencias significativas de supervivencia entre realizar la LA y seguimiento sin LA (en el Z0010) en las pacientes con GC micrometastásico⁴⁸.

En el estudio realizado por Pernas S y cols⁴⁹, a 59 pacientes con ganglio centinela micrometastásico con un seguimiento de 60 meses no se observó ninguna recurrencia axilar a las que se omitió la LA⁴⁹.

La controversia actual ha sucedido desde la publicación de los resultados del estudio multicéntrico en el ensayo Z0011 en que se estudiaron las pacientes con GC negativo y las pacientes con GC positivo, sin hacer distinción entre macro o micrometástasis. En este estudio Giuliano y cols⁵⁰ demostraron que no existían diferencias significativas en pacientes con GC macrometastásico, entre realizar LA y observación. Posteriormente y

aunque sigue siendo un tema de debate, algunas sociedades han modificado los criterios del GC positivo en sus guías de práctica clínica⁵⁰.

1.3.3. Radiofármacos y vías de administración.

Los radiofármacos utilizados en el estudio del GC son sustancias coloidales o micelas, cuyas partículas son marcadas con Tc 99m. Las diferencias existentes entre los distintos coloides utilizados en la actualidad en el GC se basan en el tamaño de partícula.

Los nanocoloides, con diámetros entre 2 y 20 nm que incluyen compuestos tecneciados de seroalbúmina humana, dextrano o trisulfuro de amonio, se caracterizan por gran facilidad de difusión, con visualización rápida de canales venosos y linfáticos y aparición de numerosos ganglios de drenaje.

Un segundo grupo de coloides con tamaño de partícula intermedio, entre 50 y 80 nm, que incluye la albúmina coloidal, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina, que muestran una menor penetración sistémica y buena delimitación de los ganglios de drenaje.

Otro grupo es el de coloides con tamaño de partícula superior a 100 nm, como el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado (100-400 nm) o la albúmina microcoloidal de tecnecio (>1000 nm). Con estas partículas existe tendencia a mostrar menos ganglios de drenaje, con migración más lenta quedando gran parte de las partículas retenidas en el punto de inyección por fagocitosis rápida^{22,51,52}.

El trazador ideal debe permitir una rápida y casi completa reabsorción linfática desde el lugar de inyección, su acumulación selectiva en el GC y mínimo paso a ganglios secundarios. Su tamaño debe ser lo suficientemente pequeño para permitir su paso a la circulación linfática, y suficientemente grandes (siendo variable entre 100 y 200nm) para ser atrapado y retenido por el ganglio linfático^{22,51,52}. Después de la inyección

intersticial los coloides radiactivos son aclarados por el sistema de drenaje linfático con una velocidad que es inversamente proporcional al tamaño de partícula, en primer lugar son aclaradas del sitio de inyección las partículas de menor tamaño, que son las responsables de dibujar los vasos linfáticos en la linfogammagrafía, seguidamente drenan las partículas de tamaño intermedio que quedarán atrapadas en el ganglio, en tanto que las partículas de gran tamaño pueden incluso quedar retenidas en el punto de inyección durante largo tiempo^{53,33}.

Pero aunque este radiocoloide ideal no está disponible comercialmente, la experiencia adquirida hasta ahora con las preparaciones disponibles es suficiente (9). Todos los radiotrazadores que se han utilizado son marcados con Tc-99m.

Los estudios australianos utilizan sulfuro de antimonio con un tamaño de partícula pequeño^{20,34,32,54}. La mayoría de estudios europeos utilizan Nanocoll (GE) o seroalbúmina humana en la que el 95% de las partículas tiene un tamaño <80 nm^{55,56,57}.

El radiotrazador más comúnmente utilizado en USA es el sulfuro coloidal, filtrado o sin filtrar, con un tamaño de partícula de 40-1000 nm^{20,54}.

Diversas vías de administración del radiofármaco han sido aceptadas y utilizadas en la BSGC; peritumoral, intratumoral y subdérmica o periareolar^{22,58}.

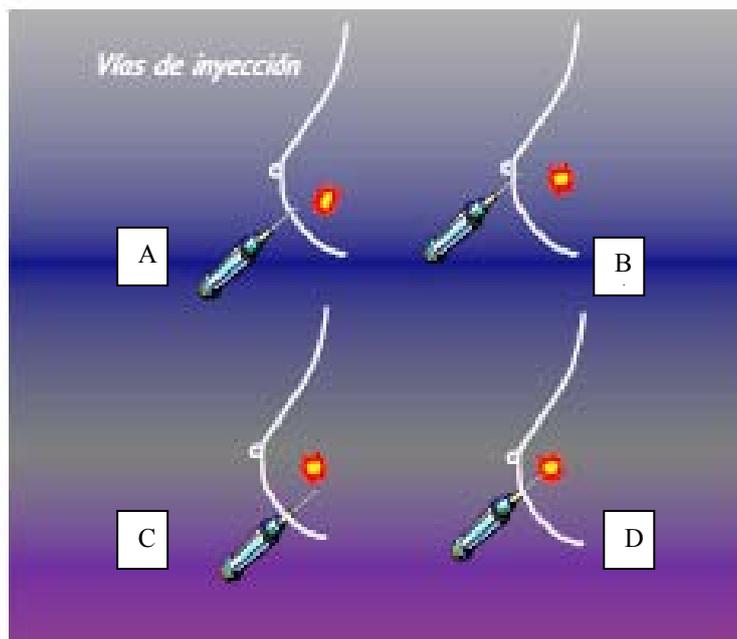


Figura 2. Las diferentes vías de administración del radiofármaco se muestran en el siguiente esquema: A. Subdérmica, B. Periareolar, C. Peritumoral y D. Intratumoral.

Las inyecciones *profundas o intramamarias* (intratumoral y la peritumoral). Se requieren volúmenes más altos (al menos 4 ml), altas dosis (entre 1-10 mCi) de radiocoloide, en la peritumoral se requieren varias inoculaciones del radiofármaco, son de más lento drenaje linfático, pero es más frecuente la visualización de GCs extraaxilares. La incidencia de visualización de la CMI es superior al 10-20%. Se detallarán más aspectos de la inyección intratumoral, utilizada en nuestro grupo B de pacientes. La inyección *intratumoral* es para algunos autores la mejor técnica y más representativa para visualizar el drenaje linfático del tumor⁵⁹. El objetivo de utilizar grandes volúmenes es aumentar la presión intratumoral (que es más alta que el tejido normal de alrededor porque el sistema linfático en el tumor está alterado) y forzar el flujo linfático desde el tumor, aumentando así la probabilidad de visualizar las vías

linfáticas y ganglio(s). Se requieren dosis altas porque 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. Entre sus inconvenientes son: 1) el tumor está intrínsecamente desprovisto de un drenaje linfático organizado del suyo propio, 2) grandes volúmenes pueden alterar la fisiología del drenaje linfático desde el tumor incluso incrementando el riesgo de ganglios no centinelas, a las 18-24 h después de la inyección intratumoral una gran fracción de dosis inyectada queda retenida indefinidamente dentro del tumor, pudiendo interferir con la imagen así como la radiación dispersa, que podría dificultar la identificación de GCs cercanos al tumor, 3) la visualización gammagráfica de los GC es normalmente lenta. Y 4) por último la posibilidad de la extensión de células tumorales a lo largo del trayecto de la aguja tras la inyección (tema muy cuestionado)²².

Las inyecciones *superficiales* (periareolar o subareolar, subdérmica, intradérmica) son técnicas más sencillas que requieren mínimo entrenamiento. Se basan en la hipótesis que la mama y la piel que hay sobre de ella comparten el drenaje linfático hacia un ganglio común porque la mama deriva embriológicamente del ectodermo³⁴. Permiten una rápida visualización del drenaje linfático y del GC (en 20-30 min), debido a que el drenaje linfático desde la piel es más rico y más rápido que el drenaje desde el resto del parénquima mamario. Se necesita menor volumen con una sola inyección (0.15- 0.3 ml en la piel que se encuentra encima del tumor) y menor dosis requerida (0.3 y 0.6 mCi). Con la inyección superficial se obtienen resultados excelentes de detección del GC, pero se asocian a una menor detección de GC extraaxilares (<2%) de visualización de la cadena mamaria interna.

1.4. LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA (ROLL).

1.4.1. Antecedentes y situación actual

Los programas de detección precoz han incrementado el diagnóstico de las lesiones subclínicas de mama con una incidencia que varía entre el 17 y 58%, según las series⁵.

La cirugía es una opción frecuente en el manejo de las LNPM tanto si es con fin diagnóstico como terapéutico¹⁶.

La localización precisa es un factor importante en el manejo quirúrgico de estas pequeñas lesiones que deben ser localizadas preoperatoriamente bajo control ecográfico o mamografía estereotáxica⁵.

El arpón ha sido el método convencional de marcaje más frecuentemente utilizado, pero presenta una serie de limitaciones y complicaciones, siendo su principal inconveniente la elevada incidencia de enfermedad en el lugar de la biopsia^{9,10,17,19}.

La localización radioguiada de lesiones mamarias ocultas o “Radioguided occult lesion localisation” conocida internacionalmente con las siglas ROLL fue desarrollada en el Instituto Europeo Oncológico de Milán. Paganelli y cols, propusieron esta nueva técnica como método sencillo y efectivo en la localización de las lesiones de mama clínicamente ocultas mediante el marcaje radioisotópico guiado con mamografía estereotáxica o ecografía^{8,19}.

Luini A y cols demostraron mejor eficiencia del marcaje preoperatoria de la ROLL respecto al arpón quirúrgico en un estudio comparativo entre ambos métodos. En este estudio se observó una reducción significativa del diámetro de escisión en las biopsias obtenidas mediante arpón quirúrgico y ROLL, de 6.1 a 3.8 mm, respectivamente¹⁰.

La inoculación del radiofármaco marcado con ^{99m}Tc a nivel intralesional causa una mínima incomodidad y no se han observado reacciones adversas⁶. La correcta inoculación del radiotrazador se verifica por la comprobación gammagráfica de la mama. La gammagrafía es útil en quirófano porque facilita la localización de la lesión, y revela posibles errores en la colocación del radiotrazador. Mediante la ayuda de una SGD se detecta la lesión como foco hiperactivo, que se proyecta a nivel cutáneo, y sobre el cual permite al cirujano decidir la incisión más apropiada para acceder a la lesión. La sonda es necesaria durante la intervención para comprobar en todo momento la posición de la lesión. Cuando la porción de parénquima mamario que contiene la lesión se halla en el centro se extrae sola la lesión, con ello se garantiza la radicalidad oncológica y al mismo tiempo se evita una mutilación excesiva. La posibilidad de verificar la localización de la lesión la distingue de los métodos convencionales, y también hace más rápida y sencilla la cirugía⁴.

La utilización de ROLL facilita el proceso diagnóstico, que en esquema consiste en: 1) una precisa localización preoperatoria de la lesión, 2) una completa exéresis de la lesión con un margen suficiente de tejido sano, con la lesión en el centro de la pieza quirúrgica y 3) un examen histopatológico intraoperatorio seguro, en identificar precozmente algún componente invasivo, particularmente en el contexto de un CDIS. Otro aspecto de la filosofía de la cirugía del Instituto viene a ser definido como el máximo tratamiento con la mínima mutilación. El ROLL minimiza la cantidad de tejido sano resecado, maximizando de esta manera la aceptación por parte de las pacientes de la exéresis de la lesión¹⁹. En dicho estudio la concentricidad de la lesión fue calculada mediante la diferencia entre el máximo y mínima distancia del borde de la lesión al margen de la pieza quirúrgica. La distancia media del centro de la lesión al margen de la pieza fue mayor en el grupo de la localización mediante arpón respecto a la ROLL, siendo de

24.5mm (con un rango comprendido entre 15 y 45 mm) para el arpón y de 13.8 mm (con rango entre 5 y 25 mm) para la ROLL y la concentricidad en mm fue en la ROLL de 3 (1-10) y en el arpón de 6 (2-15)¹⁹.

La ROLL es una técnica de marcaje más cómoda que el arpón y mejor tolerada por las pacientes, que se puede realizar el día previo a la cirugía o el mismo día, ya que no cambia de posición, ni se puede fragmentar, ni desprenderse con el movimiento de la mama, como ocurre frecuentemente con el arpón. Además permite al cirujano realizar una incisión más cómoda, independientemente del punto de inoculación del radiotrazador, y facilita la localización quirúrgica, reduciendo el tiempo de cirugía y anestesia ya que la exacta posición del radiotrazador en la lesión puede ser confirmada continuamente con la ayuda de la SGD durante la exéresis⁶⁰. La alta precisión de la excisión y el centraje de la lesión en la pieza hacen que raramente sea necesaria una reexcisión de márgenes. No obstante, la persistencia de actividad en el lecho quirúrgico con la SGD (si se descarta contaminación del trayecto de la aguja) tras la exéresis quirúrgica requiere de una reexéresis⁴.

Paganelli y cols demostraron una correcta colocación del radiofármaco del 94.8 %^{8,19}. Los resultados cosméticos obtenidos fueron excelentes y buenos en un 74 y 26%, respectivamente mediante la biopsia con ROLL, y del 55 y 45% mediante arpón quirúrgico⁵.

Se puede realizar la técnica ROLL en todas aquellas pacientes con LNPM (nódulos, microcalcificaciones, distorsiones) subsidiarias de biopsia que no hayan sido tipificadas previamente, en la mayoría de los casos por su incongruencia entre el resultado histopatológico de la punción aguja fina o gruesa y la lesión radiológica visualizada.

El ROLL ha sido propuesto en numerosos estudios como alternativa a las técnicas convencionales en la localización preoperatoria de lesiones ocultas de la mama, tanto

con fines diagnósticos como terapéuticos, debido a un mejor centraje de la lesión y menor daño cosmético, al reducir la cantidad de tejido sano reseado con la obtención de márgenes quirúrgicos seguros^{6,8,10,31,55}.

1.4.2. Radiofármacos

El radiotrazador más adecuado en la ROLL es el que asegura la mínima migración de la radioactividad desde el punto de inyección. Los MAA marcados con ^{99m}Tc son ideales, debido a que por su gran tamaño (10-150 micras) quedan retenidas en el lugar de inyección, sin presentar migración en el tejido, y por ello ofrecen un mejor centraje de la lesión respecto al arpón quirúrgico. Sin embargo, seguidamente veremos la utilización de otros radiofármacos como los coloides, en la localización radioguiada de tumores no palpables y BSGC ampliamente conocida con las siglas SNOLL.

1.5. LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES NO PALPABLES Y GANGLIO CENTINELA (SNOLL).

1.5.1. Antecedentes y situación actual

La localización radioguiada de lesiones ocultas de mama o ROLL se ha propuesto como un método de marcaje de las lesiones no palpables obteniendo resultados superiores a la resección con arpón, y comparables a los tumores palpables⁶¹.

La BSGC se ha convertido en una técnica mínimamente invasiva que evita LA innecesarias en los estadios precoces del CM⁶², pues la incidencia de afectación ganglionar axilar cuando los tumores miden alrededor de 10 mm, es muy baja entre el 20-30%^{22,29}.

La afectación ganglionar no supera el 5% en carcinoma de tamaño inferior a 5 mm y al 10% en los menores a 10 mm. Por ello se intenta realizar un procedimiento mínimamente invasivo para obtener una correcta estadificación axilar y poder evitar disecciones completas en pacientes con ganglios negativos, que llega a ser el 70-75% de los casos.

La confirmación histológica previa a la cirugía de cáncer permite la realización simultánea de ROLL y biopsia del GC sin comprometer la escisión tumoral^{8,29,31,62,63,57}. Existía controversia en la utilización de un único radiotrazador e inyección, recientemente propuesto^{29,31,63-64} o en la utilización de doble radiotrazador e inyección en diferentes sitios^{8,29,31,62,63,64,65,66}.

Tradicionalmente, se había considerado que no se podía utilizar el doble trazador simultáneamente la ROLL y la biopsia del GC, debido a posibles problemas derivados de la interacción entre ambos procedimientos, causados por la migración del coloide pudiendo interferir en la escisión radioguiada del tumor⁶⁵. La administración subdérmica de los nanocoloides de albúmina-99mTc, mostró mejores resultados en cuanto a la detección del GC en un estudio comparativo realizado por De Cicco y cols frente a la administración intratumoral y única de los nanocoloides-99mTc⁶⁷. Otros autores han obtenido resultados de detección intraoperatoria del GC hasta el 98.8% con la administración intratumoral del radiotrazador, tanto con la utilización de nanocoloides-99mTc^{29,31} como con la utilización de dextrans marcados con 99mTc⁶⁵.

La técnica del GC utilizando la administración intratumoral del radiotrazador es factible en el cáncer no palpable de mama. La retención del radiotrazador en el punto de inyección facilita la localización quirúrgica de la lesión primaria no palpable y permite la exéresis del tumor guiada con la sonda. La migración del radiotrazador por las vías de drenaje linfático permite la posibilidad de identificar el GC. En un estudio

realizado por Tanis PJ y cols en el que el 75% de 64 pacientes con lesiones clínicamente ocultas de mama a las que se les realizó ROLL y biopsia del GC, fueron tratadas mediante tratamiento conservador del cáncer de mama, y en el 82% de ellas podría haberse evitado la LA, debido a que estaban libres de enfermedad en dicha región³¹.

La técnica ROLL parece muy prometedora especialmente cuando se realiza en el mismo acto quirúrgico con la biopsia del GC en pacientes con lesiones clínicamente ocultas y alta sospecha de malignidad⁸.

En el hospital de Ciudad Real, la ROLL se inició como técnica de marcaje para las biopsias de lesiones no palpables no filiadas desde el 2003, y seguidamente se realizó la técnica del GC. Debido a los buenos resultados obtenidos se decidió utilizar la técnica del GC en los tumores no palpables de mama mediante la administración intratumoral de los nanocoloides. Es por ello que el objetivo de nuestro estudio fue valorar la correcta localización de tumores no palpables y detección simultánea del GC mediante la administración intratumoral del radiotrazador.

1.5.2. Radiofármacos

Para la localización de los tumores no palpables y el estudio del ganglio centinela, dos radiofármacos han sido utilizados, los MAA y los coloides, ambos marcados con ^{99m}Tc ²⁹.

Los MAA marcados con ^{99m}Tc , son partículas que por su gran tamaño quedan retenidas en el punto de inyección, es decir, intratumoral o intralesional, no pudiendo atravesar los capilares linfáticos, y por lo tanto no migran^{6,67}.

Los radiocoloides marcados con ^{99m}Tc administrados en el tumor primario son recogidos por los capilares linfáticos y acumulados en el GC en un 5% de la dosis

inyectada mediante fagocitosis. A pesar de ello, la mayor parte de dosis inyectada permanece en el lugar de la inyección. La retención de la radioactividad proporciona la oportunidad de localizar el tumor en cáncer de mama no palpable, con una SGD obviando la necesidad de la localización mediante arpón³¹.

Diversos estudios han analizado la fiabilidad de la identificación del GC con una sola inyección, así como la excisión de un tumor no palpable o en carcinomas ocultos de mama mediante la administración intralesional de un sólo radiotrazador, utilizando dextranos o nanocoloides, como radiofármacos^{29,31}. La utilización de un solo radiotrazador en comparación con los otros centros que utilizan dos radiofármacos ha sido con el objetivo de simplificar y optimizar el procedimiento, considerándolo más sencillo y práctico que el método de la administración del doble radiofármaco.

A pesar de ello, se han observado algunos problemas de la interacción con el procedimiento único dado que los nanocoloides pueden migran desde el punto de inyección hacia los vasos linfáticos y consecuentemente pueden afectar adversamente la excisión radioguiada del tumor no palpable⁶⁷.

1.6. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

1.6.1. Antecedentes y estado actual.

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es una forma evolucionada del CM que sigue siendo más frecuente de lo deseado a pesar de las programas de detección precoz, representando entre el 15-40% de todos los cánceres de mama. Esta definición incluye pacientes con tumores T3 (>5 cm), T4 (fijación de la pared torácica o ulceración de la piel y/o lesiones satélites) y enfermedad N2/N3 (metástasis axilares y mamarias

internas). La afectación ganglionar supraclavicular se incluyó en el estadio III en la sexta edición del sistema de estadificación del AJCC. La supervivencia a los 5 años para el CM en estadio III es, aproximadamente, del 50%, en comparación con el 87% para el estadio I⁶⁸. Hay grupos que clasifican los CMLA según TNM, operables o no operables. Así los tumores grandes operables incluirían los estadios IIB y IIIA, sobre todo aquellos tumores que se pueden beneficiar de QTNA para reducir tamaño y ofertarles tratamiento conservador. Por otra parte, los no operables incluyen estadios IIIB o IIIC.

La QTNA es el tratamiento estándar en el CMLA (estadio III) y está siendo evaluado en estadios precoces operables⁶⁹. La terapia adyuvante es utilizada tanto en pacientes con enfermedad metastásica como en no metastásica axilar si al menos tiene un factor de riesgo (tamaño >2 cm, grado histológico G2-G3 y receptores estrogénicos negativos). El beneficio de la quimioterapia adyuvante en el CM parece ser independiente del estado de los ganglios axilares.

El término “neoadyuvante” se refiere a quimioterapia primaria o quimioterapia de inducción del cáncer previo al tratamiento local⁷⁰. La quimioterapia (QT) primaria tiene un número potencial de ventajas clínicas. Permite “in vivo” evaluar la respuesta a la QT del tumor primario y de los ganglios linfáticos metastásicos. La menor estadificación del tumor primario y de la afectación ganglionar con la QT primaria puede convertir la enfermedad no operable/irresecable en operable/resecable y de esta manera permitir una cirugía conservadora de la mama en pacientes inicialmente candidatas a mastectomía como única opción del control de la enfermedad locorregional. Asimismo, la precocidad del tratamiento de las metástasis puede evitar el rápido crecimiento de la progresión tumoral y prevenir la aparición de clonas resistentes. Es importante en la erradicación de la enfermedad oculta locorregional y a distancia^{69,70}.

Algunos estudios randomizados no han observado una mejoría de la supervivencia en pacientes con CM operable tratados con QT primaria comparados con la QT adyuvante post-quirúrgica⁶⁹.

La enfermedad metastásica axilar residual después de la neoadyuvancia es un factor pronóstico importante de supervivencia libre de enfermedad.

La QT primaria puede eliminar completamente la enfermedad microscópica antes de la cirugía, y las metástasis ocultas pueden encontrarse en sólo 10% de las pacientes con histología axilar negativa⁶⁹.

Se ha observado una respuesta completa o parcial hasta en el 93% de los pacientes, y el 23% de los pacientes con afectación ganglionar inicial presentaron ausencia de enfermedad después de la QTNA^{69,71}.

La respuesta completa del tumor es un predictor importante de supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, en pacientes con persistencia de enfermedad residual significativa después de la QT primaria tiene un pobre pronóstico, y consecuentemente el tratamiento no tiene mucho impacto. Las tasas de supervivencia a los 5 años de las pacientes con CMLA tratados con QT primaria fueron del 87% en las pacientes que respondieron completamente a nivel axilar y del 51% en las que persistía enfermedad residual ganglionar⁶⁹.

Muchos estudios han demostrado un porcentaje significativo menor tanto de ganglios extraídos como de ganglios positivos después de la QTNA. Mientras que el número de ganglios negativos es el mismo con o sin QTNA⁷². Los autores Fisher y Schwartz y sus colaboradores mostraron una tasa de conversión de ganglios clínicamente positivos a histopatológicamente negativos en el 25-38% de los pacientes que recibieron QT primaria^{73,74}. Después de la verificación de la remisión completa del tumor primario (clínicamente hasta el 30%⁷⁵ y patológicamente entre 13-34%⁷⁶), la proporción de

ganglios libre de metástasis alcanzó niveles más elevados, hasta 73%, comparado con el 26% cuando persistió enfermedad tumoral en la mama⁶⁹.

Numerosos estudios han estudiado la biopsia del GC en pacientes con CM tratadas con QTNA. EL tiempo de realización de la BSGC en QTNA está muy debatido. Inicialmente era considerado una contraindicación por muchos autores. Ello era debido a los cambios estructurales en el tejido linfático causados por la quimioterapia, podrían interferir en la anatomía y fisiológica del drenaje linfático, con el resultado de menor tasa de identificación del GC y haciendo no seguro el GC, pudiendo ser la causa de la elevada tasa de falsos negativos⁷⁷.

Debido a que la QT primaria en CM puede producir un alto número de remisiones completas clínicas e histopatológicas, condiciona una estrategia quirúrgica más conservadora tanto en la mama como en la axila. En la mama puede dar la oportunidad de reducir el número de mastectomías radicales, y de alcanzar márgenes quirúrgicos libres con resultados cosméticos y funcionales satisfactorios. En las regiones axilares, la eliminación de la enfermedad ganglionar, podría evitar LA innecesarias^{78,79}.

La tumorectomía con márgenes libres mayores de 10 mm después del tratamiento sistémico ha de adecuarse al volumen residual y no al del inicio del tratamiento. Por lo tanto, las lesiones residuales del CM secundarias al tratamiento con quimioterapia, al ser lesiones no palpables, y visualizarse tan sólo mediante las técnicas radiológicas, por ecografía fundamentalmente, requerían localización preoperatoria guiada radiológicamente.

En los primeros estudios realizados del GC en pacientes tratadas a QTNA, las tasas de identificación fueron de 80-87% y las de falsos negativos del 12-33%⁸⁰. Posteriormente los porcentajes de identificación del GC se encuentran entre el GC 80-99%⁶⁸, sin embargo las tasas de falsos negativos siguen siendo elevadas entre 0-22%^{68,81, 82,83, 84}.

En un metaanálisis del GC en post neoadyuvancia de 20 estudios (>1200 pacientes) extrayendo los 4 estudios con tasas más altas de falsos negativos la tasa media de FN fue de 7.8%⁸⁵

Resultados del metaanálisis de Lee MC y cols⁸⁵

Study	No. of Patients	SLN Identification (%)	False-Negative Results (%)
Cohen et al ¹⁵⁵	38	31 (82)	4 (20)
Nason et al ¹⁶⁴	82	66 (80)	5 (16)
Breslin et al ¹⁹⁹	51	43 (84)	3 (12)
Tafra et al ¹⁶⁵	29	27 (93)	0 (0)
Fernández et al ¹⁶⁶	40	36 (90)	4 (22)
Julian et al ¹⁶⁷	31	29 (94)	0 (0)
Stearns et al ¹⁶⁸	34	29 (85)	3 (14)
Brady et al ¹⁶⁹	14	13 (93)	0 (0)
Lang et al ¹⁷⁰	53	50 (94)	1 (4)
Jones et al ¹⁷¹	36	29 (81)	2 (11)
Mamounas et al ¹⁶²	428	363 (85)	15 (11)
Newman et al ¹⁵⁴	54	53 (98)	3 (8)
Yamamoto et al ¹⁷²	20	19 (95)	1 (14)
Tausch et al ¹⁵⁸	167	144 (85)	6 (8)
Hunt et al ¹⁶¹	575	558 (97)	5 (6)
Classe et al ¹⁶⁰	195	176 (90)	6 (12)
Schwartz et al ¹⁵⁷	79	78 (99)	1 (4)
Ozmen et al ¹⁷³	77	71 (92)	11 (14)
Rebollo-Aguirre et al ¹⁶³	88	81 (92)	7 (8)
Pecha et al ¹⁵⁶	343	278 (81)	69 (20)

La respuesta a la quimioterapia puede producir unos cambios histopatológicos que puede alterar la estructura del ganglio linfático y causar destrucción del foco metastásico y producir fibrosis y reacción xantogranulomatosa⁸⁶. Hasta un 20 % de las células tumorales podían ser emmascaradas en las secciones iniciales cuando sólo se realizaba el examen H-E de rutina, y adicionalmente el examen IHC podía revelar las células atípicas no diagnosticadas previamente. Las células tumorales en el tumor primario y en los ganglios linfáticos, así como en otros ganglios axilares, pueden

responder de forma diferente a la QT, con destrucción del foco metastásico en el GC pero no en otros ganglios no centinelas o secundarios^{80,86}.

La BSGC después de la QTNA puede predecir correctamente el estadio axilar negativo, aunque no está claro si el estado ganglionar fue negativo antes de la QT o positivo y fue infraestadiado. Diversos estudios han demostrado que la persistencia de positividad en los ganglios linfáticos, así como el número de ganglios linfáticos después de la QT está asociada a un peor pronóstico⁸⁰. Debe valorarse con cautela el resultado negativo del GC tras la QTNA ya que podría explicarse por la respuesta terapéutica y persistir ganglios positivos en otras estaciones. La respuesta terapéutica también podría afectar a la capacidad de detección de GC extra-axilares³⁰. Entre las ventajas del GC después de QTNA sería que una única intervención quirúrgica tanto de la mama como de la axila. La posibilidad de la negatividad de la axila, conllevaría una disminución de LA innecesarias. Además de que el estado ganglionar tras neoadyuvancia puede ser determinante para la valoración pronóstica y capacidad predictiva de la respuesta.

La BSGC podría utilizarse para estratificar el tratamiento axilar de las pacientes después de la neoadyuvancia, y en función del resultado dirigir a LA o a radioterapia axilar^{86,87}. Otro concepto sería la realización del GC antes de la neoadyuvancia. En la literatura no hay estudios multicéntricos ni metaanálisis, y los estudios incluyen escaso número de pacientes. En este caso el GC no presentaría cambios histopatológicos derivados de la QT, y en caso de negatividad, la BSGC permitiría seleccionar en subgrupos, evitando la LA. Sin embargo conlleva dos intervenciones quirúrgicas, añadiendo un aumento potencial de LA al no existir el efecto de negativización de la QT, se perdería la información de la respuesta del propio GC y podría retrasarse el inicio de la QT. Según los autores Papa y cols, el porcentaje de detección del GC pre-quimioterapia alcanza el 87% y la tasa de FN del 16%⁸⁸.

Según las recomendaciones de la guía ASCO del 2005 existe evidencia científica limitada para recomendar el uso de la técnica del GC en situación de preneoadyuvancia, mientras que no se recomienda la técnica en situación de posneoadyuvancia. Piñero y cols propusieron la práctica de la BSGC en neoadyuvancia en los casos con axila clínica y ecográficamente negativa, mientras que se postpone la BSGC a la neoadyuvancia en pacientes con ganglios axilares positivos⁸⁹.

1.7. RADIOPROTECCIÓN

Diversos estudios han demostrado que tanto la BSGC como la ROLL son seguras en términos de radioprotección, dado que la tasa de radiación es mínima tanto para el paciente como para el personal sanitario expuesto^{55,90}. Ello es debido tanto a la baja dosis inyectada como a las excelentes características radiofísicas del ^{99m}Tc; vida media corta, emisor gamma y fácil marcaje.

Además las áreas de tejido que reciben mayor cantidad de radioactividad y por lo tanto mayor dosis (el lugar de inyección y el GC) son extraídas durante la intervención.

El radiofármaco se concentra en un 95% en la zona de inyección en la técnica del GC, migrando hacia los ganglios linfáticos el 5% restante⁹⁰ y en su totalidad en el lugar de la inyección en la técnica ROLL. En el estudio de Waddington y cols se concluyó que la dosis efectiva del paciente (0.32 mSv), es menor a la recibida por otros procedimientos diagnósticos, como pueden ser una gammagrafía ósea (3mSv) o TC torácico (8mSv). Las dosis absorbidas por tejidos sanos son bajas (media de la dosis absorbida en el abdomen 0.45 mGy, rango 0.05 y 3 mGy) comparadas con otros procedimientos diagnósticos (como la mamografía de screening que la dosis absorbida en la mama es de

1.5- 8.0 mGy). La media de dosis en el ganglio centinela (0.45 mGy) es menor que en la mama contralateral (0.9mGy).

El personal de medicina nuclear no modifica apenas su tasa de exposición profesional, y tanto el cirujano como el anatomopatólogo concentran una mínima dosis recibida en las manos (0.09mSv). En 100 intervenciones se estiman que la dosis absorbida en las manos de los cirujanos sería de 0.45 mGy, y la media de dosis efectiva de 0.09 mSv. Estos valores son los correspondientes a 1 y 10% de los límites de dosis recomendados al año para el público general, respectivamente^{55,56}.

La radioactividad que pueda localizarse en los utensilios o materiales de quirófano posiblemente por contaminación durante la cirugía es mínima y no requiere ningún trato especial.

2. OBJETIVOS

2.1. CUESTIONES A RESOLVER

A. En este estudio se pretende valorar las ventajas que ofrece el método de marcaje (ROLL) respecto a las técnicas convencionales, por lo que se plantean una serie de cuestiones:

- ¿La ROLL localiza la lesión de forma más segura y precisa con menos complicaciones y menor daño cosmético?
- ¿Proporciona información precisa de la localización de la lesión y permite seleccionar la mejor vía de abordaje quirúrgico con la ayuda de la SGD?
- ¿Permite la verificación de la excisión radical de la lesión tras valorar la ausencia de la radioactividad mediante el rastreo intraoperatorio del tejido residual?

B. La técnica ROLL parece muy prometedora, especialmente cuando se realiza en el mismo acto quirúrgico junto con la biopsia del GC en pacientes con lesiones malignas clínicamente ocultas ya que la retención del radiotrazador en el punto de inyección facilita la localización y exéresis quirúrgica de la lesión primaria no palpable guiado con la SGD, y la migración del radiotrazador por las vías de drenaje linfático permite la posibilidad de identificar el GC, conocida como técnica SNOLL. Se plantean las siguientes cuestiones:

- ¿Es posible localizar de forma simultánea el tumor no palpable e identificar el GC tras la administración intratumoral del radiofármaco, sin existencia de interferencias entre la actividad de la lesión y del GC?

- ¿Permite una exéresis completa del tumor con márgenes adecuados y con buenos resultados cosméticos?

C. La tendencia de incrementar el número de pacientes que pueden beneficiarse de la BSGC en el CM, y que la QTNA se esta ofreciendo cada vez más en pacientes con CM en estadio precoz para mejorar la conservación de la mama. Se plantean varias cuestiones al respecto:

- ¿Puede predecir el GC el estado ganglionar axilar en pacientes tratadas con QTNA? ¿Es fiable la detección del GC después de la QTNA?
- ¿El estudio anatomopatológico del GC puede mejorar la identificación de micrometástasis ocultas en los ganglios con cambios post-quimioterapia?

2.2. OBJETIVOS: PRIMARIOS Y SECUNDARIOS.

Primarios:

Utilidad de la técnica ROLL y SNOLL en pacientes con LNPM.

Secundarios:

- 1) Valorar la correcta localización intralesional del radiofármaco y analizar los márgenes de resección.
- 2) Evaluar los porcentajes de detección gammagráfica y quirúrgica del GC.
- 3) Valor de la ROLL en el diagnóstico de las LNPM con biopsia indeterminada.
- 4) Valorar la utilidad de la localización simultánea ROLL y GC (técnica SNOLL) en pacientes con cáncer no palpable de mama.
- 5) Valorar la utilidad de la localización simultánea ROLL y GC en pacientes tratadas con quimioterapia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PACIENTES

La población a estudio de nuestro trabajo corresponde a 3 grupos diferentes:

- 1) Grupo A de pacientes con **lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar (LNPM)**: 69 pacientes procedentes de la Unidad de Mama del Hospital de Alarcos de Ciudad Real en el periodo 2003-2005. Todas ellas presentaban lesiones no palpables detectadas en los programas de cribado del CM, pendientes de tipificar y tributarias de biopsia quirúrgica.

- 2) Grupo B de pacientes con **CM estadio precoz con tumores no palpables**: 27 pacientes de la Unidad de Mama en el nuevo Hospital General de Ciudad Real en periodo comprendido entre 2005-2007. A todas ellas se les realizó localización preoperatoria del tumor no palpable, la BSGC y LA.

- 3) Grupo C de pacientes con **CM tratadas con QTNA**: 31 pacientes de la Unidad Funcional de Mama del Hospital de Bellvitge de L' Hospitalet de Llobregat durante el periodo de tiempo entre el 2002 y 2003. Todas ellas presentaban LNPM en respuesta al tratamiento con QTNA, tributarias de tratamiento quirúrgico conservador locorregional, según protocolo de actuación en el cáncer de mama del hospital. Todas precisaban de localización preoperatoria de la lesión no palpable, y además de la cirugía mamaria, se les realizó BSGC y la LA en el mismo acto quirúrgico.

3.1.1. Grupo A: Pacientes con LNPM pendientes de tipificar.

Se incluyen 69 pacientes con lesiones no palpables pendientes de tipificar, detectadas mediante el programa de detección precoz del CM, y algunas mediante revisiones periódicas habituales después de un tratamiento conservador de CM previo. Todas las lesiones eran tributarias de biopsia quirúrgica.

La edad media de las pacientes fue de 60 años con rango comprendido entre 32 y 85 años.

La mayoría de estas lesiones tenían criterios radiológicos de malignidad, 59 de 69 (84%). Las 10 restantes tenían criterios radiológicos de benignidad. Se distribuían según la clasificación de BI-RADS en: 7 casos fueron BIRADS 5 o altamente maligno, 50 casos BIRADS 4 o sospechosa de malignidad, 9 casos fueron BIRADS 3 o probablemente benigno y en 3 casos BIRADS 1/2 o de carácter benigno. (Tabla 1)

Las 69 LNPM se distribuyeron según el tipo de lesión encontrada en la mamografía o ecografía:

-MCF en 31 grupos (pleomórficas e irregulares) de las cuales en 3 pacientes eran bilaterales, pero sólo se localizaron mediante la técnica ROLL las de una mama, considerando las de la mama contralateral, del mismo tipo, y su exéresis dependía del resultado anatomopatológico de la lesión marcada con ROLL.

-Otro tipo denominado como “nódulo” en 34 casos, se agruparon todas aquellas formaciones nodulares u otras distorsiones del parénquima (como patrones fibrosantes, lesiones estrelladas, espiculadas, pseudonodulares).

-Por último el componente “mixto” en que se observaban MCF y otro tipo de distorsión arquitectural parenquimatosa, en 4 casos.

TABLA 1. Características de las LNPM pendiente de tipificar.

Tipo de lesión	BIRADS		Guía de marcaje	
			Mamografía	Ecografía
MCF (31)	III	5	5	
	IV	23	23	
	V	3	3	
Nodular (34)	I	2	2	
	II	1	1	
	III	4	2	2
	IV	23	19	4
	V	4	4	
Mixto (4)	IV	4	3	1
Total	69		69	

De todas las LNPM, en 30 se les realizó biopsia radiológica mediante PAAF (22) y BAG (8). De los 22 casos (32%) que se realizó PAAF: en 7 el resultado fue positivo para células atípicas, en 11 fue negativo y los restantes fueron no concluyentes. De los 8 casos (11%) en que se realizó BAG en 7 se obtuvo un resultado de benignidad o negativo y en un caso de malignidad. A pesar de estos resultados, los antecedentes familiares de CM, la situación clínica de las pacientes, la alta sospecha de malignidad en los resultados benignos, la falta de información en cuanto a las características de la

lesión maligna (invasivo o in situ) fueron razones por las cuales se recomendaba la realización de exéresis quirúrgica.

Había antecedentes familiares de CM en 20 de las 69 pacientes (29% de los casos) y antecedentes personales en 10 de las 69 (14%). 5 de éstas tenían antecedentes de CM en la mama contralateral y las 5 restantes en la mama ipsilateral. En estas últimas la lesión se localizaba en la cicatriz de la tumorectomía, teniendo la sospecha de recidiva local. En 3 de éstas 5 pacientes, el resultado de la PAAF fue de positividad para células atípicas.

La guía de marcaje de la ROLL en la LNPM fue mediante mamografía estereotáxica en 59 lesiones y mediante ecografía en las 10 restantes.

3.1.2. Grupo B: Pacientes con cáncer no palpable de mama.

Se han incluido 27 pacientes con tumores no palpables, a las que se les realizó BSGC y LA debido a estar dentro del periodo de validación de la técnica del GC.

La edad media de las pacientes fue de 54 años con rango comprendido entre 35 y 80 años. Los tumores no palpables tenían características radiológicas de lesiones nodulares (18), grupos de MCF (8) ó distorsiones arquitecturales (1). Entre las lesiones nodulares se incluían nódulos y pseudonódulos, algunos de ellos asociados a MCF. Entre las distorsiones se incluían alteraciones parenquimatosas, lesiones estrelladas o espiculadas. Doce casos fueron detectados mediante mamografía y 15 casos mediante ecografía. (Tabla 2)

El diagnóstico histológico de cáncer previo a la cirugía se realizó mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia asistida por vacío (BAV) en todas las pacientes. En aquellas pacientes con grupos de MCF ó distorsiones arquitecturales del parénquima de

pequeño tamaño se insertó tras la biopsia radiológica un marcador metálico para facilitar la localización preoperatoria en el caso de resultado de malignidad.

5 de 27 pacientes tenían antecedentes familiares de CM. Una de ellas tenía antecedentes personales de CM. Todas ellas eran T1 y T2 con un tamaño tumoral inferior a 3 cm, y sin afectación ganglionar axilar según la ecografía (N0).

TABLA 2. Características de los pacientes con tumores no palpables de mama.

Tipo de lesión	BIRADS		Guía de marcaje	
			Mamografía	Ecografía
MCF (8)	IV	7	6	1
	V	1	1	
Nódulo (18)	IV	13	2	11
	V	5	1	4
Distorsiones (1)	IV	1	1	
N pacientes		27		27

3.1.3. Grupo C: Pacientes con cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante.

Se han incluido 31 pacientes con CMLA que tras el tratamiento mediante QTNA presentaban lesiones residuales no palpables, y a las que se les marcaje preoperatorio mediante ROLL, así como BSGC y LA.

La edad media de las 31 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama fue de 50 años, con rango comprendido entre 35 y 76 años.

De ellas, 3 (9%) tenían antecedentes familiares de CM, y 1 tenía antecedente personal previo de CM en la mama contralateral.

Las 31 pacientes fueron diagnosticadas de CM tras confirmación histológica con PAAF en 26 casos y BAG en los 5 restantes. Además del resultado con PAAF, en 19 pacientes, también se realizó BAG obteniendo así el grado de diferenciación y expresión de receptores hormonales.

La estadificación de CM antes de la QTNA fue mayoritariamente T2. En 15 pacientes no había afectación ganglionar clínica (49%) y en 16 había afectación ganglionar clínica (51%). Tabla 3

TABLA 3. Estadificación prequimioterapia.

TN	T1	T2	T3	T4
N0	1	13	1	0
N1	0	7	0	1
N2	0	4	2	2

Ninguna de estas pacientes tenía evidencia de afectación metastásica a distancia en el momento del diagnóstico. Todas las pacientes fueron tratadas con QTNA, según protocolo de actuación del CM en el Hospital de Bellvitge. Este protocolo se halla basado en criterios oncológicos como tamaño tumoral, grado de diferenciación, edad y otros factores pronósticos.

La media del tamaño tumoral prequimioterapia fue de 38.7 mm, con rango comprendido entre 20 y 75 mm. Se distribuyeron los tamaños del tumor según la tabla 4, y los tamaños que predominaban más fueron los subgrupos entre el 30 y 50 mm, encontrándose el mayor número de pacientes (20). Por debajo de 30 mm hubo 5 casos, y por encima de 50 mm hubo 3 casos.

TABLA 4. Tamaño tumoral prequimioterapia.

Tamaño (mm)	<30	30-40	40-50	>50
N pacientes	5	16	7	3

El tratamiento con QTNA o primaria fue variable correspondiendo a FAC (5 fluorouracilo, Adriamicina y ciclofosfamida), Adriamicina y Paclitaxel.

El tipo de quimioterapia primaria más utilizada fue la Adriamicina, en 15 pacientes, siendo tratados todos con 4 ciclos. Con FAC se trataron a 8 pacientes, y el resto con paclitaxel, recibiendo en éstos de 4 a 9 ciclos en función de la respuesta tumoral.

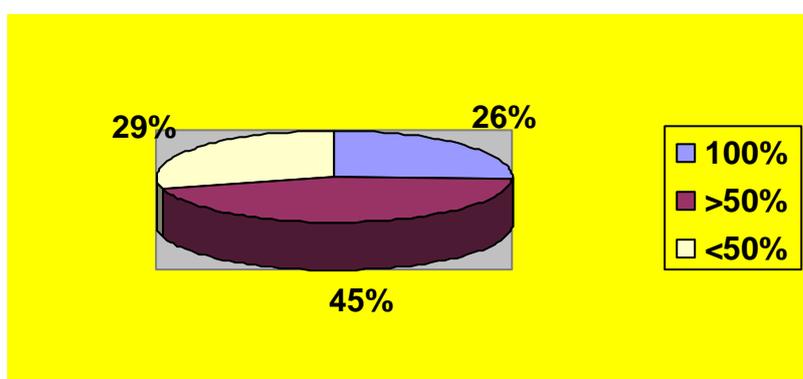
El mejor método para valorar la respuesta tumoral al tratamiento con quimioterapia es “in vivo” de forma primaria.

La respuesta tumoral secundaria a la quimioterapia primaria fue evaluada mediante el tamaño tumoral tras la palpación clínica, y de forma más objetiva, mediante parámetros ecográficos, analizando el tamaño de la lesión primaria y visualizando áreas hipocóicas más o menos definidas, irregulares, o incluso fibrosis postquimioterapia.

En los casos con adenopatías axilares previas al tratamiento con quimioterapia, también se valoró la respuesta ganglionar con la ecografía axilar.

La respuesta del tamaño tumoral a la quimioterapia se clasificó según el porcentaje de reducción de masa tumoral: del 100% en 8 casos, en parcial superior al 50% en 14 casos e inferior al 50% en 9 casos. (Tabla 5).

TABLA 5. Gráfica de porcentaje de pacientes con CM en función de la respuesta tumoral a la quimioterapia.



Todas las pacientes tratadas con QTNA presentaron finalmente un tumor primario no palpable o bien restos tumorales y/o fibrosis, y todas ellas subsidiarias de tratamiento quirúrgico.

La media del tamaño tumoral postquimioterapia fue de 12.4 mm, con rango comprendido entre 0 y 26 mm. El tamaño tumoral que predominó fue menor de 19 mm.

TABLA 6. Tamaño tumoral postquimioterapia.

Tamaño (mm)	<10	10-19	20-29	>30
Nº pacientes	11	13	7	0

TABLA 7. Estadio postquimioterapia. Según anatomía patológica (pTN).

pTN	pTx	pT1	pT2
Nx	1	0	0
N0	2	9	2
N1	3	7	4
N2	0	0	1
N3	0	1	0

Las 31 lesiones residuales postquimioterapia fueron marcadas mediante ecografía.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron:

- Lesiones de mama no palpables tributarias de biopsia quirúrgica (Grupo A).
- Tumores no palpables de mama (Grupo B).
- Lesiones no palpables residuales de cáncer de mama tratado con quimioterapia previa pendientes de tumorectomía (Grupo C).

Los criterios de exclusión fueron:

- Embarazo.
- Lactancia.
- Lesiones multifocales.
- Lesiones multicéntricas.
- Microcalcificaciones difusas.

3.3. PROTOCOLO EXPLORATORIO

3.3.1. Protocolo exploratorio en los grupos A (pacientes con LNPM pendiente de tipificar) y C (pacientes con cáncer de mama tratado con QTNA).

3.3.1.1. ROLL: Técnica de inyección.

Tras identificar la lesión mediante mamografía estereotáxica y ecografía (figuras 3A y 3B) se inserta la aguja en el centro de la lesión, si es posible, y se comprueba su correcta colocación antes de la administración del radiofármaco (figura 4A y 4B).

Seguidamente se administra una dosis intralesional de 0.3-0.5mCi (11.1-18.5 MBq) de MAA marcados con ^{99m}Tc (MAA- ^{99m}Tc) en un volumen de 0.1 ml, con una aguja de punción lumbar G-22 o también aguja intramuscular mediante mamografía estereotáxica (figura 5) o bien con guía ecográfica. Tras la inyección del radiotrazador se administró un pequeño volumen de 0.2 ml de aire o bien de suero fisiológico (0.1-0.5 ml), mínimo intralesional (0.1 ml) y el resto simultáneamente mientras se retira la aguja. De esta manera se evita el reflujo del radiotrazador hacia el trayecto de la aguja y se minimizan los posibles problemas de contaminación. Todas las pacientes LNPM pendientes de tipificar fueron intervenidas el mismo día de la localización radioisotópica, y las pacientes con lesiones residuales secundarias a QTNA a las 24 horas posteriores del marcaje.

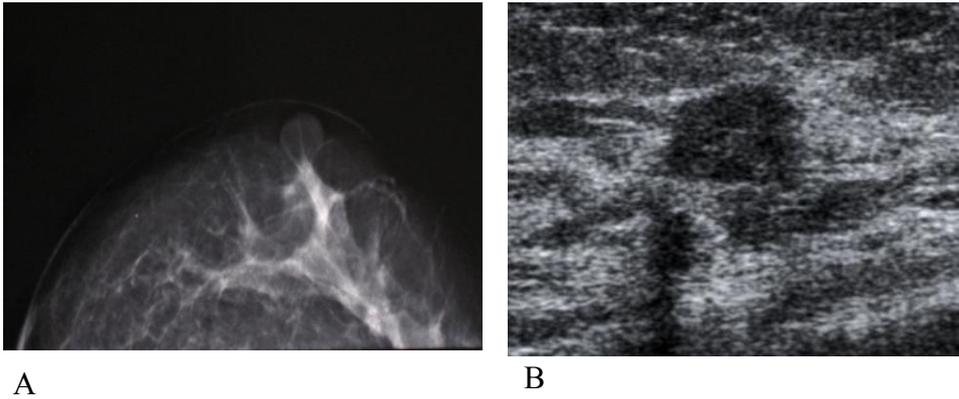


Figura 3. Identificación del grupo de microcalcificaciones mediante mamografía estereotáxica (A) y nódulo hipoeicoico mediante ecografía (B).

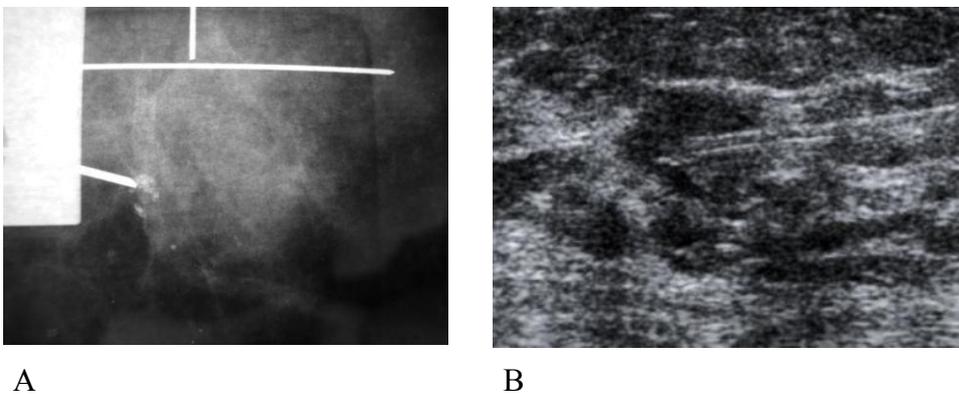


Figura 4. Comprobación de correcta colocación de la aguja previa a la administración del radiofármaco mediante mamografía estereotáxica (A) y mediante ecografía (B).



Figura 5. Administración intralesional del radiofármaco mediante mamografía esterotáxica.

3.3.1.2. ROLL: Localización gammagráfica.

A los 30 minutos de la inyección del radiofármaco, se obtuvieron imágenes gammagráficas (2-5 min de adquisición) en proyecciones anterior (en decúbito supino) y lateral de la mama afectada (en decúbito prono y mama colgante) para confirmar la correcta colocación del radiotrazador (figura 6).

La administración del radiotrazador se consideró correcta o adecuada cuando se inyectó en el centro de la lesión o muy próxima al mismo. Asimismo, las imágenes gammagráficas también permiten valorar posibles interferencias o problemas, que aunque son raros, pueden derivarse de la administración del radiotrazador.

Se utilizó una gammacámara SOPHA o GE de un cabezal equipada con colimador de usos generales y/o alta resolución, matriz 256x256 y zoom 1.3 para la localización de la ROLL.

Las imágenes de transmisión con una fuente plana, puntos o un lápiz de cobalto (^{57}Co) permiten la delimitación del contorno de la paciente y la señalización de las areolas mamarias que facilitan la localización del foco radioactivo según los cuadrantes mamarios, en la proyección anterior, y la profundidad de la lesión, en la proyección lateral.

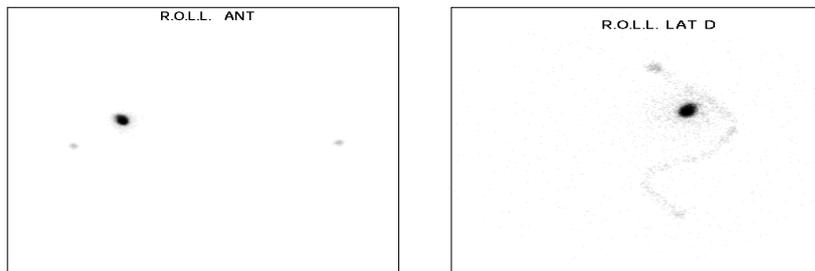


Figura 6. Imágenes gammagráficas de la ROLL en proyecciones anterior y lateral que ponen de manifiesto la correcta localización del foco radioactivo en la lesión.

Tras la comprobación gammagráfica de la correcta colocación del radiotrazador:

- Las pacientes con LNPM pendientes de tipificar fueron remitidas para su exéresis quirúrgica de forma ambulatoria.
- En las pacientes con lesiones residuales no palpables secundarias a QT se les realizó la técnica del GC.

3.3.1.3. ROLL: Localización quirúrgica.

La exéresis quirúrgica de la lesión se realizó el mismo día del marcaje en las LNPM, y 24 horas posteriores en todas las lesiones residuales no palpables de cáncer mama secundarias a la QT (31).

La localización quirúrgica se realizó mediante la ayuda de una sonda gammadetectora (SGD) que contiene un cristal de Na I (diámetro aproximado de 0.8 cm) fuertemente colimado y conectado a un sistema de análisis multicanal. Dicha sonda presenta una alta sensibilidad y resolución espacial (12.7 mm a una distancia de 2 cm) y está calibrada en 140 kev. Es utilizada para el contaje de la radioactividad mediante el rastreo manual sobre el área de piel o tejidos de interés. La señal detectada es transmitida a un lector digital y a su vez como señal acústica. La intensidad y la frecuencia de la señal acústica son directamente proporcionales al nivel de radioactividad detectada.

En primer lugar se identificó en proyección anterior el foco de máxima radioactividad o “hot spot” (que se corresponden con las lesiones no palpables) para valorar el abordaje quirúrgico y realizar la incisión más adecuada, y en proyección lateral, la profundidad de la lesión (figura 7). Se delimitó un área concéntrica de radioactividad alrededor de la lesión que marca los bordes de la misma. Los márgenes de excisión se establecieron alrededor de la lesión mediante área concéntrica de tejido sano, donde la radioactividad es cero (figura 8).

La exéresis completa de la lesión se comprobó con la ausencia de radioactividad de fondo en el resto de la mama.

Una vez extraída la pieza quirúrgica, en el caso de las microcalcificaciones, se remitió al Servicio de Radiodiagnóstico para realización de mamografía de control de la pieza y comprobar su exéresis completa (figura 9). El resto de casos con lesiones

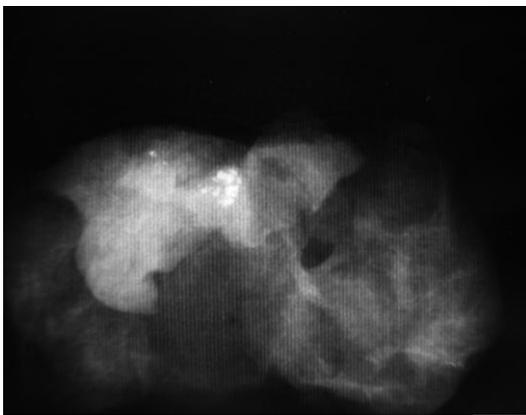
pseudonodulares o nodulares, se realizó una inspección macroscópica intraoperatoria por el anatomopatólogo.



Figura 7. Técnica ROLL: localización quirúrgica de la lesión no palpable (LNPM). Con la ayuda de la SGD se identifica en proyección anterior el foco radioactivo para facilitar el abordaje quirúrgico e incisión más adecuada.



Figura 8. Técnica ROLL: localización quirúrgica. Se delimita un área concéntrica de radioactividad alrededor de la lesión que marca los bordes de la misma con la SGD.



A



B

Figura 9. Comprobación mamográfica de la presencia de microcalcificaciones (A) y metal coil (B) en la pieza quirúrgica.

Posteriormente la lesión fue remitida a Anatomía Patológica para estudio histopatológico.

3.3.1.4. Ganglio centinela: Técnica de inyección.

Entre 2-4 horas previas a la intervención, se administró una dosis de 0.5 mCi (18-20 MBq) de ^{99m}Tc-nanocoloide (80 nm de diámetro) en un volumen de 0.2 ml, por vía subdermal en el cuadrante de la lesión.

3.3.1.5. Ganglio centinela: Localización gammagráfica.

Se adquirieron imágenes gammagráficas (5 minutos cada una) a los 20 minutos tras la administración del radiofármaco, en proyecciones anterior y oblicuas a 30-40°, con la paciente en decúbito supino (de igual forma que en el acto quirúrgico), así como proyecciones laterales, con el fin de valorar tanto el drenaje axilar como extraaxilar (figura 10).

Se utilizó una gammacámara SOPHA o GE de un cabezal equipada con colimador de usos generales y/o alta resolución, matriz 256x256 y zoom 1 para la localización del GC.

Para la obtención de imágenes de transmisión simultánea, se utilizó una fuente plana de cobalto, delimita el contorno anatómico de la paciente y facilita la interpretación del estudio gammagráfico.

Una vez localizado el GC se realizó el marcaje cutáneo con tinta indeleble para facilitar su localización quirúrgica.

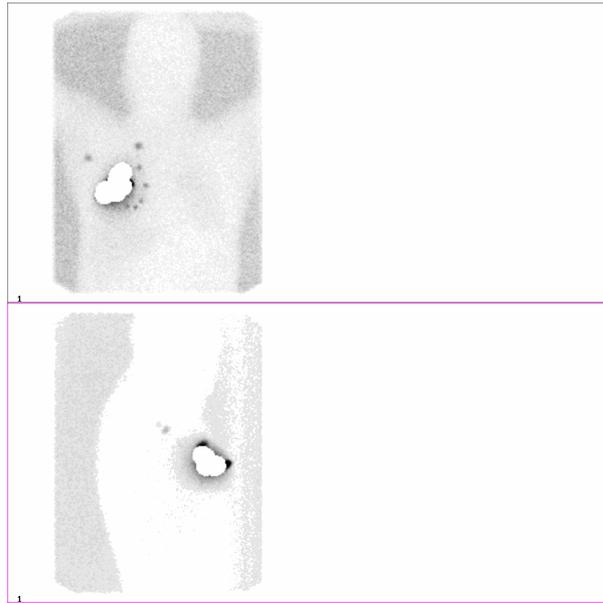


Figura 10. Técnica ROLL y GC: las imágenes gammagráficas en proyecciones anterior y lateral dcha aplicando ROI de máscara sobre el foco de máxima actividad (tumor) muestra drenaje linfático hacia región axilar y CMI dchas.

3.3.1.6. Ganglio centinela: Localización quirúrgica.

Tras la exéresis radical del tumor y ampliación de márgenes en los casos diagnosticados de CDI, se procedió a la localización intraoperatoria del GC.

La identificación del GC se llevó a cabo con la ayuda de la SGD y a través de una pequeña incisión de 2-3 cm para acceder al ganglio y extraerlo. El conocimiento de la localización exacta del foco radioactivo, permite seleccionar el lugar y la dirección exacta de la incisión sobre la región ganglionar, y ayuda a minimizar la extensión de la misma. Una incisión de pocos centímetros sería suficiente. A través de la incisión, se inserta la SGD y la señal que emite se intensifica y la secuencia se repite cuanto más cerca del GC (Figura 11).

Se consideró GC: aquél con mayor tasa de contaje radioactivo y aquél/aquellos con radioactividad superior al 10% de la máxima detectada (regla del 10%). Tras la resección del GC se realizó en todos los casos un rastreo por el lecho quirúrgico con el fin de determinar la existencia de actividad residual que pudiera corresponder a un GC.

Tras realizar la BSGC, se procedió a realizar el resto de la LA a todas las pacientes.



Figura 11. Localización quirúrgica del GC mediante SGD.

3.3.2. Protocolo exploratorio en el grupo B (pacientes con cáncer no palpable de mama).

3.3.2.1. SNOLL: Técnica de inyección.

A todas las pacientes se les administró una dosis intratumoral de nanocoloides de albúmina marcados con ^{99m}Tc de 1-3 mCi (37-111 MBq) en 0.2 ml de volumen mediante una aguja de punción lumbar o espinal (22G o 19 G según el grado de densidad de la lesión) tras guía ecográfica en 17 casos y mamografía estereotáxica en 13 casos, situando el extremo distal de la misma en el centro de la lesión (en algún caso se requirió corregir la posición de la aguja). Seguidamente se inyectó una pequeña

cantidad de suero fisiológico (0.2ml) durante la retirada de la aguja para evitar el reflujo del radiotrazador hacia el trayecto de la misma, con el fin de minimizar los posibles problemas de contaminación. El radiotrazador se inyectó 18-24 h previas al acto quirúrgico.

3.3.2.2. SNOLL: Localización gammagráfica.

Se adquirieron imágenes gammagráficas a los 30 minutos y a las 2 horas post-inyección del radiofármaco en proyecciones anterior (en decúbito supino) y lateral de la mama afecta (en decúbito prono y mama colgante), para confirmar la correcta colocación del radiotrazador, y la oblicua anterior que facilita la identificación del GC y su marcaje posterior. Con la ayuda de una fuente de cobalto (Co-57) plana durante la adquisición de las imágenes en proyección anterior, es posible la localización del foco radioactivo según los cuadrantes mamarios, y en la proyección lateral se delimita el contorno de la mama, con la que se indica la profundidad de la lesión. De esta forma se puede correlacionar la correcta colocación del radiotrazador con la localización radiológica de la lesión, además de comprobar la posible existencia de contaminación en el trayecto de la aguja o áreas extensas de marcaje. Tras la localización gammagráfica del GC, se realizó un marcaje cutáneo para facilitar la localización quirúrgica. (Figuras 12 y 13).

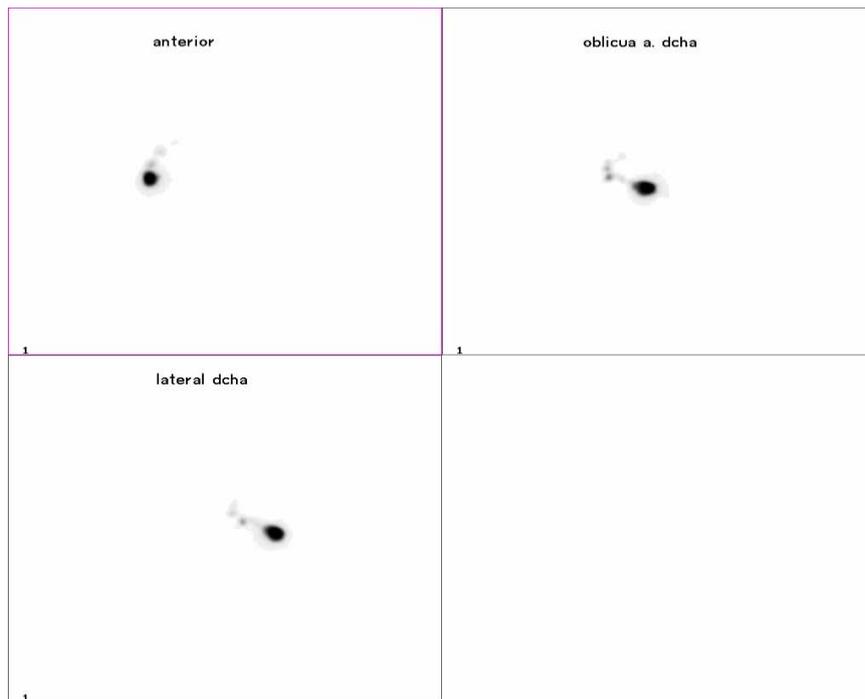


Figura 12. Técnica SNOLL: las imágenes gammagráficas anterior, oblicua dcha y lateral dcha ponen de manifiesto el foco de máxima actividad en relación con el tumor y otros de menor captación en la región axilar en relación con GCs.

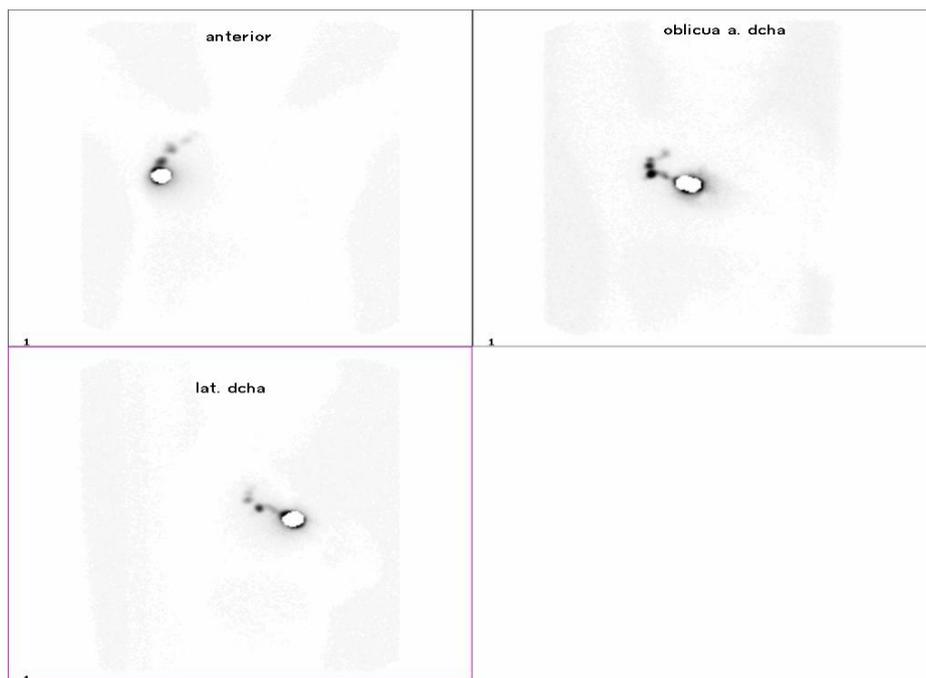


Figura 13. Técnica SNOLL: Las imágenes gammagráficas anterior, oblicua dcha y lateral dcha, tras aplicar una ROI de máscara en el foco de máxima radioactividad en la mama (en relación con el tumor), ponen de manifiesto el realce de la captación en GCs axilares.

3.3.2.3. SNOLL: Localización quirúrgica.

El acto quirúrgico se realizó en todas las pacientes al día siguiente de la administración del radiofármaco. La exéresis quirúrgica de la lesión o foco radioactivo se realiza con la ayuda de una SGD. Durante el acto quirúrgico se identifica en proyección anterior el foco de máxima actividad para valorar el abordaje quirúrgico más adecuado, y en proyección lateral, la profundidad de la lesión. La exéresis completa de la lesión se comprobó con la práctica ausencia de radioactividad de fondo en el resto de la mama. Una vez extirpada la lesión, en el caso de microcalcificaciones o presencia de un marcador metálico, se realizó una mamografía de control de la pieza quirúrgica para comprobar su exéresis completa. Posteriormente y tras una incisión sobre la axila, con ayuda de la sonda, se identifica el foco radioactivo en la misma, que corresponderá al GC .

3.4. ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO

3.4.1. Análisis anatomopatológico de la lesión no palpable de mama.

En el grupo A, pacientes con LNPM pendientes de tipificar, se realizó: el análisis anatomopatológico diferido y los bordes de resección en las lesiones malignas.

En el grupo B, pacientes con CM no palpable a las que se les realizó SNOLL: el análisis anatomopatológico de la lesión, de los bordes de resección y del GC se realizaron de forma diferida.

En el grupo C, pacientes con CM tratadas con QTNA se les realizó: un análisis anatomopatológico intraoperatorio para confirmar la presencia del tumor en el tejido resecado marcado con ROLL y que los bordes de resección estaban libres de enfermedad.

Las piezas quirúrgicas fueron analizadas mediante tinción de Hematoxilina-Eosina (H-E), y en los casos que fueron lesiones malignas se procedió a completar el estudio con técnicas de inmunohistoquímica y búsqueda de receptores estrogénicos, de progesterona, y los marcadores Ki-67, P-53 y C-erb-B2.

3.4.2. Análisis anatomopatológico del GC.

El GC se estudió mediante análisis intraoperatorio con improntas, y análisis diferido con cortes seriados, y técnicas de tinción hematoxilina/eosina, inmuno histoquímica y estudio molecular.

Tras análisis del GC mediante cortes seriados con hematoxilina-eosina, y en caso de positividad no se continuaba su estudio y en caso de negatividad el estudio se completó con técnicas inmunohistoquímicas.

3.5. PARÁMETROS EVALUADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1) Se consideró correcta colocación del radiofármaco a nivel intralesional en la ROLL cuando las imágenes gammagráficas demostraron la presencia de un foco radioactivo en correspondencia con la localización de la lesión, y ausencia de actividad en el trayecto de la aguja y en extensas áreas de marcaje.

2) La correcta localización del radiofármaco a nivel intralesional en la ROLL tras su exéresis quirúrgica se realizó mediante la comprobación de la lesión en la pieza quirúrgica con una mamografía en el caso de las MCF o bien mediante inspección macroscópica intraoperatoria en el caso de nódulos o distorsiones observadas en la ECO.

3) El estudio anatomopatológico de los bordes de resección de las lesiones se llevó a cabo en los grupos de pacientes con CM no palpable, y se clasificaron según la literatura revisada en: bordes libres (cuando son mayores o iguales a 5 mm), cercanos (entre 1-5 mm) y afectados (el tumor contacta con el borde de resección).

4) Se estudiaron los porcentajes de detección gammagráfica y quirúrgica del GC en los dos grupos de pacientes en los que se realizó la BSGC; en el grupo de CM tratadas con QTNA, y CM no palpable. Así como las posibles diferencias de detección según las distintas vías de administración subdermal e intratumoral, respectivamente en ambos grupos. Tras alcanzar una curva de aprendizaje de la BSGC es recomendable una tasa de detección del GC entorno al 95% de las pacientes, antes del abandono de la LA.

5) El resultado de la anatomía patológica del GC se comparó con el de la LA, patrón de referencia, considerando verdaderos positivos (VP) aquellos con GC positivo para metástasis y alguno de los ganglios de la LA también positivo. En este grupo también se incluye los casos en los que sólo el GC es positivo (SGC). Los verdaderos negativos (VN) son considerados aquellos pacientes con GC y LA negativa, y los falsos negativos (FN), considerados como tales aquellos pacientes con GC negativo y alguno de los ganglios de la LA positivo, es decir, metástasis “en salto”.

6) El análisis estadístico que se realizó fue: el valor predictivo negativo (VPN) y la tasa FN (TFN) en cada grupo con BSGC. Se acepta un VPN superior al 95%, asumiendo un porcentaje de FN inferior al 5%.

Valor predictivo negativo (VPN): es la probabilidad de estar sano si se ha obtenido un resultado negativo.

$$\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$$

Tasa de falsos negativos (TFN): es la probabilidad de obtener un resultado negativo en la prueba existiendo lesión metastásica.

$$\text{TFN} = 1 - \text{S}$$

4. RESULTADOS

4.1. Grupo A: pacientes con lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar (69 pacientes)

4.1.1. Localización gammagráfica de la ROLL

Las imágenes gammagráficas anteriores y laterales obtenidas tras la inyección del radiofármaco mostraron en todos los casos la ROLL como un depósito focal circunscrito del radiotrazador en la localización de la lesión mamaria. No obstante, hubo contaminación del radiofármaco en 16 casos (23%). Entre las contaminaciones observadas fueron mínima actividad en el trayecto de la aguja, focos regionales de actividad o bien cutánea. 7 de ellas fueron nódulos (44%). La composición sólida del nódulo produce resistencia al administrar el radiofármaco, pudiendo ser la causa de las contaminaciones. Ello no dificultó ni la localización quirúrgica del foco radioactivo (ROLL) ni su correcta exéresis.

4.1.2. Localización quirúrgica de la ROLL

La localización quirúrgica de la lesión en la pieza ROLL se realizó con la ayuda de la SGD y se comprobó su exéresis completa por la ausencia de radioactividad en el resto de la mama. Se verificó su correcta exéresis mediante la comprobación mamográfica de la pieza quirúrgica en las lesiones detectadas mediante mamografía (59 casos) y mediante inspección macroscópica en las lesiones detectadas mediante ecografía (10 casos).

Hubo correcta colocación del radiofármaco en 66 casos (95.6%) y no fue adecuada la colocación en 3 casos (4.3 %). En estos 3 casos que no fue adecuada la colocación del radiotrazador;

- en uno la técnica ROLL fue errónea, ya que no coincidía con la lesión, a pesar de que la aguja se hallaba bien posicionada tras confirmar con la mamografía de control previa a la administración del radiotrazador. Se trataba de un grupo de microcalcificaciones muy superficiales, y el radiotrazador se inyectó en el tejido subcutáneo. La posible explicación se atribuyó al posible movimiento de la paciente en el momento de la inyección del radiotrazador. No obstante, durante el acto quirúrgico se pudo extraer la lesión resecaando el parénquima mamario subyacente a la ROLL.
- En los otros dos casos hubo dudas de la presencia de las microcalcificaciones en la pieza quirúrgica, al realizar el control mamográfico de comprobación, dado que se observaban calcificaciones dispersas sobre un tejido muy denso. El control mamográfico evolutivo realizado a los 3 meses, reveló la persistencia de las lesiones, siendo indicativo de exéresis parcial.

4.1.3. Anatomía patológica de las lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar

De las 69 lesiones no palpables pendientes de tipificar extraídas: 37 fueron benignas (54%) y 32 malignas (46%). (Tabla 8)

En cuanto a las lesiones benignas, se clasificaron según el resultado de la anatomía patológica:

- La mayoría englobadas en el contexto de una enfermedad fibroquística de mama, representando un total de 19 (51%). En sus diferentes histologías: 2 en su forma quística, 5 en forma de fibrosis del estroma, 10 como adenosis esclerosante y 2 como hiperplasia ductal.
- Tumoraciones benignas (8): 5 correspondieron a fibroadenomas y 3 papilomatosis.
- Lesiones cicatriciales (2): 1 cicatriz post-tumorectomía, 1 cicatriz radiales.
- Hiperplasia ductal atípica: 3.
- Miscelánea: 5 lesiones de carácter benigno sin pertenecer a ninguna entidad propia.

En cuanto a las lesiones malignas (32) se clasificaron en:

- Carcinomas invasivos en 27 casos (84%): 19 con CDI, 4 CID con microinvasión, 3 carcinoma mixto (ductal y lobulillar) y 1 CLI.
- Carcinomas no invasivos en 5 casos (16%): 2 CID tipo cribiforme, 1 CID, 1 CID tipo comedocarcinoma y 1 CLIS.

TABLA 8. Anatomía patológica de las LNPM pendientes de tipificar.

LESIONES BENIGNAS	37 (53.6%)
<i>Enfermedad fibroquística</i>	19 (51.3%)
Forma quística	2
Fibrosis estroma	5
Adenosis Esclerosante	10
Hiperplasia ductal	2
<i>Tumores benignos</i>	8 (25%)
Fibroadenoma	5
Papilomas	3
<i>Cicatriz</i>	2 (6.2%)
Cicatriz post-tumorectomía	1
Cicatriz radial	1
<i>Hiperplasia Ductal Atípica</i>	3 (9.3%)
<i>Miscelánea</i>	5 (15%)

LESIONES MALIGNAS	32 (46.4%)
<i>CA NO INVASIVOS</i>	5 (15.6%)
CID	1
CID Cribiforme	2
CID Comedocarcinoma	1
CID lobulillar in situ	1
<i>CA INVASIVOS</i>	27 (84.3%)
CID con microinvasión	4
CDI	19
CLI	1
Ca mixto (ductal + lobulillar)	3

El manejo de las pacientes con lesiones malignas fue según protocolo de actuación en el cáncer de mama en dicha situación, en función de la histología: mastectomía simple, mastectomía radical modificada o cuadrantectomía. Todo ello asociado a otras terapias adyuvantes.

Hay que tener en cuenta que 3 pacientes tenían el antecedente de neoplasia de mama previa, y presentaron recidiva en la mama contralateral.

Después de la biopsia quirúrgica, en el caso de las lesiones malignas, se realizó mastectomía en 27 pacientes, cuadrantectomía en 4 casos y en un caso rechazó una segunda cirugía de ampliación de márgenes.

En las lesiones malignas, los bordes de resección estaban libres en 18/32 de los casos (56%) y estaban afectados o había enfermedad muy próxima al borde en 14/32 de los casos (44%). No obstante, la ROLL permitió resecar completamente la lesión en 21/32 casos (66%). En 16 de estas lesiones (76%) no había tumor residual en la cuadrantectomía o mastectomía, mientras que en 5 casos (24%) se identificó la presencia de tumor residual en el resto del parénquima: afectación multifocal en 3 casos (en un solo cuadrante) y multicéntrica en 2 casos (afectación en otros cuadrantes de la mama).

En 11/32 casos (34%), la pieza quirúrgica ROLL mostró bordes de resección afectados con presencia de tumor en el lecho quirúrgico (tumor residual en la cavidad de la biopsia). En 8 de ellos sólo estaba afectado el lecho quirúrgico, mientras que los 3 restantes también se identificó en el resto de los cuadrantes mamarios. La relación de los tipos histológicos y del tamaño tumoral de las lesiones malignas, márgenes de resección y el resto del tejido mamario se detallan en la tabla 9. La relación de márgenes de resección y el resto del parénquima mamario se muestran en la tabla 10.

Todas las lesiones de tamaño inferior a 10 mm (8 casos) mostraron bordes libres de resección, así como el resto del parénquima mamario libre de enfermedad.

Los tumores entre 10 y 20 mm (13 casos) presentaron márgenes afectados en 5 casos y márgenes libres de enfermedad en 8 casos. En 7 de ellos con afectación tumoral en el resto del parénquima mamario.

En tumores entre 20 y 30 mm (7 casos), se objetivó en 6 de ellos márgenes afectados y en un caso con márgenes libres. En 3 casos se observó enfermedad tumoral en el resto de los cuadrantes.

TABLA 9. Relación entre tipo histológico y tamaño tumoral respecto al estado de los márgenes de resección en la pieza quirúrgica de las lesiones malignas.

	BORDES AFECTOS	BORDES LIBRES	TOTAL
TIPO HISTOLÓGICO			
CID	1	3	4
CDI	10	12	22
CDI con microinv	3	3	6
TAMAÑO TUMOR (mm)			
<10	0	8	8
10-20	5	8	13
20-30	6	1	7
>30	3	1	4

TABLA 10. Relación entre estado de los márgenes de resección y del resto de parénquima mamario (positivo/ negativo para enfermedad).

	PARÉNQUIMA POSITIVO	PARÉNQUIMA NEGATIVO	TOTAL
BORDES AFECTOS	11	3	14
BORDES LIBRES	5	13	18
N	16	16	32

4.2. Grupo B: pacientes con cáncer no palpable de mama (27 pacientes)

4.2.1. Localización gammagráfica del SNOLL

La administración del radiofármaco intralesional fue correcta en todos los casos (100%) coincidiendo el foco más activo con la localización de la lesión mamaria. Las imágenes gammagráficas anteriores y laterales mostraron la ROLL como un depósito focal circunscrito y pequeño de radiotrazador en la localización de la lesión mamaria en 25 casos (93%), en 2 de estos casos se observó además contaminación del trayecto de la aguja. En los 2 casos restantes (7%) se observó una extensa área de marcaje en la localización de la lesión (uno de ellos por diseminación del radiofármaco en un conducto galactóforo).

- Asimismo, hubo detección gammagráfica del GC en 25 casos (93%). De estos 25 casos todos presentaron drenaje axilar; el GC se localizó en la axila sólo en 19, en axila y CMI en 4 casos y en axila y IM en 2 casos.

No hubo detección gammagráfica en 2 casos (7%).

4.2.2. Localización quirúrgica del SNOLL

- En el acto quirúrgico se comprobó que la lesión se resecó correctamente tras la comprobación de la ausencia de radioactividad en el fondo del resto de la mama en todos los casos (en los que no hubo contaminación) y de la pieza quirúrgica mediante mamografía en 12 casos (5 de ellos con “coil”) e inspección macroscópica en 15 casos. Los casos con extensas áreas de marcaje no impidieron la exéresis de la lesión, debido a que el foco de mayor radioactividad donde se localizaba la lesión se discriminaba correctamente del resto de parénquima contaminado. La palpación intraoperatoria ayudó a su correcta exéresis.

- El GC se identificó en 26 de los 27 casos (96%). En un caso no se localizó el GC (paciente de 63 años) siendo negativos todos los ganglios de la linfadenectomía. En un caso no hubo detección gammagráfica axilar pero si fue posible la detección quirúrgica del GC, sin realizar reinyección subdérmica.

No fueron abordados quirúrgicamente los GCs de CMI.

TABLA 11. Porcentajes de detección gammagráfica y quirúrgica del GC.

	N
DETECCIÓN GAMMAGRAFICA	25 (93%)
AXILAR	19
AXILAR + CMI	4
AXILAR + IM	2
NO DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA AXILAR	2 (7%)
DETECCIÓN QUIRÚRGICA	26 (96%)
AXILAR	26
NO DETECCIÓN QUIRÚRGICA AXILAR	1 (4%)
N	27

4.2.3. Anatomía patológica del cáncer no palpable de mama y bordes de resección.

En 24 pacientes se realizó lumpectomía, y en 3 pacientes se les realizó mastectomía radical, por decisión propia.

Los tipos histológicos encontrados en este grupo fueron carcinoma invasivo en 24 pacientes y no invasivo en los 3 restantes, y quedan reflejados en tabla 12.

TABLA 12. Tipos histológicos del CM no palpable.

CARCINOMAS NO INVASIVOS	3	(10%)
CID Cribiforme	1	
CID lobulillar+cribiforme	1	
CLIS	1	
CARCINOMAS INVASIVOS	24	(90%)
CDI	16	
<u>Ca mixtos</u>		
CLI + CID	1	
CLI	1	
CID con microinvasión	3	
CDI + lobulillar infiltrante	1	
CDI+ cribiforme	1	
CDI+ CID	1	

El estudio de los bordes de resección se realizó a todas las pacientes con tumorectomía de forma intraoperatoria y diferida.

Se encontraron bordes de resección libres en 16 de los 24 casos (67%), borde cercano (entre 1-5 mm) en 6 casos (25%) y bordes afectados o que el tumor contactaba con el borde en 2 casos (8%) (Tabla 13). Las pacientes con bordes cercanos fueron tratadas con RDT adicional. De los dos pacientes en los que el tumor contactaba con el borde, en uno de ellos se realizó mastectomía por decisión propia, que no mostró restos de tumor residual, y en el otro caso el borde posterior contactaba con el músculo pectoral, por lo que se decidió radioterapia adicional.

TABLA 13. Bordes de resección en las tumorectomías SNOLL.

BORDES	mm	N	%
LIBRES	≥5	16	67
CERCANOS	1-5	6	25
AFECTOS	0	2	8
TOTAL		24	100

4.2.4. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela

El número total de GCs extraídos fue de 34, cuya media por paciente fue de 1.4 y rango comprendido entre 1 y 3.

El número total de ganglios de la LA fue de 403, cuya media por paciente fue de 13.5 y rango comprendido entre 4 y 26.

El GC fue negativo en 19 casos y positivo en 7. De los 19 casos en que fue negativo también lo fueron el resto de ganglios de la LA (VN). De los 7 casos en que fue positivo, el GC fue el único afectado en 3 (SGC), mientras que en los 4 restantes se encontraron también ganglios positivos en la LA.

TABLA 14. Comparación de resultados entre GC y LA.

	LA +	LA-	N pacientes
GC+	4	3	7
GC-	0	19	19
TOTAL	4	22	26

4.2.5. Análisis estadístico del ganglio centinela en cáncer no palpable de mama

Los porcentajes de detección gammagráfica y quirúrgica del GC en este grupo de pacientes fueron 93% y 96%, respectivamente.

Se encontraron 19 VN, y no se detectaron FN, por lo que el VPN de la técnica en este grupo de pacientes fue del 100%. La tasa de falsos negativos fue del 0%.

4.3. Grupo C: pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante (31 pacientes)

4.3.1. Localización gammagráfica y quirúrgica de la ROLL

Hubo correcta administración intralesional del radiotrazador en 30 de las 31 pacientes (97%). Todas estas lesiones fueron detectadas mediante ecografía, así como el control de su tamaño a lo largo del tratamiento quimioterápico y la administración del radiofármaco. La inspección macroscópica intraoperatoria de la pieza quirúrgica confirmó la presencia de la lesión en la pieza ROLL.

En un caso, la colocación del radiotrazador no fue correcta debido a la mala colocación de la aguja, inyectándose en un margen de la lesión. Sin embargo, la identificación de la lesión fue exitosa, ya que al realizar la búsqueda del foco radioactivo, que correspondía al margen de la lesión, mediante palpación se localizó el resto de la lesión en el campo

operatorio. Esta lesión correspondía a una zona de fibrosis difícil de valorar ya que el resultado de la anatomía patológica demostró que no había restos tumorales.

Se observó contaminación en el trayecto de la aguja en un caso.

4.3.2. Detección gammagráfica y quirúrgica del GC

Hubo detección gammagráfica del GC en 28 casos (90%). El drenaje del GC fue axilar en 28 casos (96%), sólo axilar en 27 y con visualización además de CMI en un caso. Durante el acto quirúrgico el GC se localizó en 28 de las 31 pacientes (90%). El GC de CMI no fue abordado quirúrgicamente.

No hubo detección gammagráfica ni quirúrgica del GC en 3 casos (10%). Todos ellos tenían infiltración tumoral masiva de los ganglios axilares extraídos de la LA (entre 11 y 17 ganglios afectados).

TABLA 15. Resultados de detección gammagráfica y quirúrgica del GC en pacientes con QTNA.

	N
DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA	28 (90%)
AXILAR	27
AXILAR + CMI	1
NO DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA	3 (10%)
DETECCIÓN QUIRÚRGICA	28 (90%)
AXILAR	28
NO DETECCIÓN QUIRÚRGICA	3 (10%)
TOTAL	31

4.3.3. Anatomía patológica de lesiones residuales de cáncer de mama post-quimioterapia

La anatomía patológica de las lesiones no palpables residuales de CM tratado con QTNA fue: carcinoma invasivo (CDI) en 26 casos (84%), no invasivo (CID) en 2 (6.4%) y 3 no se observaron restos tumorales (9.6%).

Las pacientes se clasificaron según la respuesta clínica del tumor a la quimioterapia y el tamaño tumoral encontrado tras el estudio anatomopatológico (Tabla 18).

Según la respuesta clínica y ecográfica del tumor a la QTNA en: 100% (no palpación de tumor), superior al 50% e inferior al 50%.

Según el tamaño tumoral se clasificaron en:

- Lesiones de tamaño inferior a 10 mm, observándose en 12 casos (39%).
- Lesiones de tamaño entre 10 y 19 mm, en 12 casos (39%).
- Lesiones de tamaño superior a 20 mm, en 7 casos (22%).

TABLA 16. Tamaño tumoral y respuesta tumoral clínica post-QTNA.

Respuesta tumoral a QT	≤ 10 mm	10-19mm	≥ 20 mm
100%	7	1	0
>50%	4	7	3
$\leq 50\%$	1	4	4

4.3.4. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela

Se extrajeron un total de 46 GCs, con una media por paciente de 1.64 y rango entre 1 y 4 GCs. El número total de ganglios extraídos en la LDN fue de 512 con una media por paciente de 16.5 y rango entre 12-23 ganglios.

El estudio histopatológico del GC fue:

- en 6 casos el GC fue positivo así como el resto de ganglios (VP),
- en 4 casos el GC fue el único afectado (SGC),
- en 15 casos el GC fue negativo, así como el resto de ganglios de la LA (VN),
- y en 3 casos el GC fue negativo pero positivos algunos otros ganglios de la LA (FN).

Hay que destacar que los 3 casos FN, presentaban infiltración tumoral de los ganglios de la LA en un 14, 35 y 55%.

TABLA 17. Comparación de resultados entre anatomía patológica (AP) de GC y LA en CM post-QTNA.

AP GC/LA	LA +	LA-	TOTAL
GC+	6	4	10
GC-	3	15	18
TOTAL	9	19	28

4.3.5. Análisis estadístico del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante

La detección gammagráfica y quirúrgica del GC fue del 90%.

El valor predictivo negativo del GC en CM tratado con QTNA fue del 87.5 %, el número de FN fue de 3 por lo que con respecto al total de pacientes representa un 9.6%.

La tasa de FN de la prueba fue del 23%.

5. DISCUSIÓN

5.1. LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA

5.1.1. Técnica ROLL en pacientes con lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar (grupo A) y en pacientes con cáncer de mama tratado con QTNA (grupo C)

El objetivo de esta tesis es demostrar que la ROLL es una técnica sencilla y efectiva para localizar las LNPM tanto desde el punto de vista radiológico como quirúrgico.

Los programas de detección precoz del CM han aumentado la incidencia de lesiones y de tumores no palpables de mama que requieren una localización preoperatoria más precisa, fundamental para la realización de una cirugía más conservadora^{9,19}. Desde 1996, en que se publicó el primer trabajo de ROLL, muchos autores han demostrado sus ventajas de la ROLL sobre el arpón quirúrgico, como un mejor centraje de la lesión, menor tejido sano resecado, mayor porcentaje de márgenes libres de enfermedad y menor incidencia de re-exéresis por enfermedad residual^{5,9,16,91,92,93}.

5.1.1.1. Localización gammagráfica y quirúrgica de la ROLL

En todas las pacientes estudiadas, las imágenes gammagráficas demostraron un foco radioactivo coincidiendo con la localización teórica de la lesión en las 69 pacientes del grupo A (LNPM pendientes de tipificar) y en las 31 pacientes del grupo C (lesiones residuales postquimioterapia). La importancia de la realización de las imágenes gammagráficas en la ROLL radica, en primer lugar, en comprobar la correcta colocación del radiofármaco, verificando que se trata de la misma situación en la que se

localiza la lesión radiológica. En segundo lugar, para excluir posibles situaciones indeseables que pueden derivarse de la administración del radiotrazador y que podrían dificultar la técnica quirúrgica en mayor o menor grado, como la contaminación en el trayecto de la aguja y/o cutánea, extensas áreas de marcaje, la migración del radiotrazador por conductos galactóforos (figura 14) e incluso por canalículos linfáticos hacia ganglios axilares, y mala colocación e incluso la ausencia de dosis. Tal y cómo se describe en otras publicaciones⁶⁶, el problema de la contaminación del trayecto de la aguja no es infrecuente, pero ello no interfiere en la localización quirúrgica en la mayor parte de los casos. Si bien en nuestra serie no ha sucedido, en el caso que pudiera dificultar la cirugía, sería conveniente comentarlo con el radiólogo que realizó el marcaje para valorar la colocación de un arpón.

En este trabajo, en 16 de las 69 pacientes (23%) del grupo A y en una de las 31 pacientes del grupo C (3%) hubo contaminación: mínima actividad en el trayecto de la aguja y focos regionales de actividad o bien cutánea. Para evitar este problema se inyectó un pequeño volumen de suero fisiológico tras la administración del radiotrazador y mientras se retiraba la aguja, con el objetivo de lavar el trayecto, evitando el posible reflujo de radiotrazador por la aguja, pudiendo quedar restos de actividad en parénquima tras su retirada. Ocho casos de las 17 contaminaciones (16 grupo A y 1 grupo C) encontradas correspondían a nódulos (47%). Se ha observado que la contaminación del trayecto depende de la consistencia de la lesión, así pues la composición sólida del nódulo ejerce mayor presión y resistencia a la inyección del radiotrazador, por lo que hay más probabilidad de reflujo del radiotrazador con la consecuente contaminación.

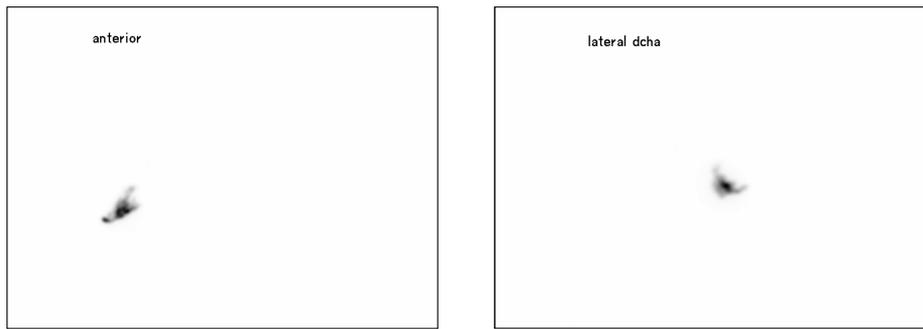


Figura 14. Imágenes gammagráficas de la ROLL en proyecciones anterior y lateral derecha que ponen de manifiesto la presencia de área extensa de marcaje derivado de la migración de radiotrazador por conducto galactóforo.

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que la ROLL permitió correcta colocación del radiofármaco en 66 de 69 (95.6 %) pacientes del grupo A (LNPM pendientes de tipificar) y en 30 de 31 (97%) pacientes del grupo C (lesiones residuales de cáncer de mama tratado con QTNA). Dichos resultados fueron similares a los publicados por Paganelli y cols que fue del 94.8%, en que utilizaron más frecuentemente la mamografía estereotóxica como guía de marcaje¹⁹. La técnica de marcaje utilizada en el grupo A fue mayoritariamente la mamografía estereotóxica debido a que 59 de 69 casos correspondían a microcalcificaciones u otras distorsiones (identificadas mediante esta técnica); en el grupo C en todas las pacientes (31) se utilizó la ecografía. En nuestra experiencia la administración del radiofármaco mediante guía mamográfica resultó ser más meticulosa y compleja que mediante ecografía, la cual mostró mejores resultados de colocación del radiofármaco.

La correcta o adecuada exéresis de la lesión se verificó mediante la comprobación mamográfica de la pieza quirúrgica en los casos marcados mediante mamografía

estereotáctica y mediante inspección macroscópica en los casos detectados y marcados mediante guía ecográfica. Es de gran importancia la comprobación mamográfica de la pieza quirúrgica pues la mayoría de estas lesiones no presentan consistencia sólida, y es la única forma de comprobar su completa resección.

No hubo correcta colocación en 3 casos (4.3%) en el grupo A y un caso en el grupo C (3%). De los 3 casos del grupo A, en uno la ROLL no coincidía con la lesión, siendo atribuido a movimiento de la paciente en el momento de la inyección del radiotrazador, y en los otros dos correspondieron a exéresis parcial de las lesiones, al ser la lesión mayor de lo esperada. En el caso del grupo C en que no hubo correcta administración del radiofármaco, ello fue debido a la mala colocación de la aguja, inyectándose en un margen de la lesión, que se encontró en el acto quirúrgico mediante palpación, correspondiendo a una zona de fibrosis postquimioterapia que no demostró restos tumorales según la anatomía patológica.

Según la literatura revisada y los resultados de nuestro propio estudio, los MAA, al ser partículas de gran tamaño (10-150 μ) y quedar retenidas en el lugar de la inyección, no presentan difusión en el tejido, ofreciendo un mejor centraje de la lesión respecto al arpón quirúrgico. Su mejor centraje, que depende de la colocación de la aguja, favorece que se delimite de forma más precisa un área concéntrica alrededor y se reduzca el tejido sano resecaado, tal como demostraron Luini y cols¹⁰, en un estudio comparativo de ROLL y arpón quirúrgico, obteniendo una reducción del diámetro de excisión significativa (de 6.2 a 3.8 mm). En ocasiones puede ocurrir que el radiotrazador no se encuentre en el centro de la lesión, bien porque la aguja se haya desplazado o porque se haya insertado descentrada. La consistencia sólida de la lesión no sólo conduce a un mayor riesgo de contaminaciones sino que puede condicionar una mala colocación de la aguja y consecuentemente una incorrecta administración del radiofármaco.

En el metaanálisis realizado por Van Der Ploeg y cols, se analizaron diversos trabajos cinco de los cuales comparaban la ROLL y el arpón quirúrgico^{10,16,61,91,94,95}. Estos autores estudiaron varios parámetros entre ambas técnicas como peso y volumen de la pieza quirúrgica, tiempo de intervención, resultados cosméticos, etc ...

Los trabajos realizados por Zgajnar y cols, y Thind y cols^{16,91}, demostraron que el peso de la pieza quirúrgica (en gramos) fue significativamente menor para la ROLL que con el arpón; 40 vs 53 para los primeros autores y 38 vs 50 para los segundos, respectivamente. En otro trabajo realizado por Moreno M y cols demostraron un volumen significativamente menor de las piezas quirúrgicas obtenidas mediante ROLL que con arpón siendo 40 vs 53 cm³, respectivamente. Estos mismos autores demostraron menor tiempo de intervención quirúrgica en la ROLL respecto al arpón, de 26.06 min vs 37. 2 min⁹³.

A pesar del mayor volumen resecado con el arpón no se alcanzó un adecuado margen de resección desde el punto de vista oncológico. No se observaron diferencias significativas en los márgenes de resección en las lesiones malignas entre ambas técnicas.

Los resultados cosméticos post-biopsia mediante ROLL y arpón quirúrgico fueron estudiados en los trabajos de Nadeem y Thind, y cols^{5,91}. Así pues, estos autores demostraron unos resultados cosméticos excelentes y buenos, en 73 y 27% de los casos mediante ROLL, vs 54 y 46% de los casos mediante arpón quirúrgico.

En nuestro trabajo no se ha podido realizar un estudio comparativo con el método convencional más utilizado, el arpón quirúrgico, debido a que tras iniciar la ROLL, y valorar los primeros resultados, se desestimó toda posibilidad del marcaje mediante arpón.

Esta técnica no sólo fue apoyada por los especialistas cirujanos, sino que el Servicio de Radiodiagnóstico fue de los más interesados en utilizar la técnica ROLL debido a su rapidez de marcaje, facilitando su práctica asistencial diaria, así como la seguridad del centraje que ofrece como beneficio para las pacientes.

La técnica ROLL permite una incisión más adecuada para acceder a la lesión, independientemente a la inyección del radiofármaco. Además la exacta ubicación de la de la lesión es comprobada continuamente mediante la SGD durante su exéresis. La alta precisión de la exéresis y centraje de la lesión dentro de la pieza hacen que raramente sean necesarias re-exéresis debido a márgenes afectos. Los márgenes de excisión se establecen alrededor de la lesión mediante un área concéntrica de tejido sano, donde la radioactividad es cero. La exéresis completa de la lesión se comprueba con la ausencia de radioactividad de fondo en el resto de la mama, por ello la persistencia de actividad en el lecho quirúrgico tras la exéresis obliga a ampliar los márgenes, o a repetir la excisión, según los casos⁴.

5.1.1.2. Anatomía patológica y bordes de resección en la ROLL en las pacientes con lesiones no palpables de mama pendientes de tipificar (grupo A)

El porcentaje de benignidad y malignidad de las 69 lesiones no palpables pendientes de tipificar extraídas y estudiadas en este trabajo fueron de 54% y 46%, respectivamente, similar a los resultados publicados por Luini A y cols⁹ que fueron de 47% benignas y 53% malignas. De los tumores malignos, en el 84.4% correspondieron a carcinomas invasivos.

Después de la biopsia quirúrgica, el manejo de las pacientes con lesiones malignas fue según el protocolo previo de actuación en el cáncer de mama.

La elevada tasa de mastectomías (27 de 32 casos) se debía a iniciativa propia de las pacientes de esta población. La alternativa era tumorectomía y radioterapia adyuvante, la cual se realizaba a distancia, requiriendo el desplazamiento de las pacientes del lugar donde residían.

El borde de resección es importante desde el punto de vista oncológico, por ello es necesario conocerlo. Se define borde de resección libre de enfermedad como la cantidad de tejido sano que separa el tumor del borde de la pieza. Hay muchas consideraciones respecto al diámetro de dichos bordes. Los bordes de resección recomendados son de >10 mm, se consideran adecuados entre 5 y 10 mm^{63,93}.

En relación con los bordes de resección libres de enfermedad ha sido demostrada la superioridad de la técnica ROLL respecto al arpón (70-87 vs 44-60%). En nuestro estudio, la ROLL permitió reseccionar completamente la lesión en el 66% de las malignas, algo inferior a los porcentajes en estudios previos de la literatura³¹, pudiendo estar estrechamente relacionado con la selección preoperatoria de las lesiones mediante estudio histopatológico previo ya que el conocimiento de la naturaleza de la lesión previo a la biopsia cambia sustancialmente la radicalidad del procedimiento quirúrgico. Así pues, cuando el carcinoma es confirmado preoperatoriamente el cirujano puede ser más radical al extirpar la lesión, lo que puede incrementar el porcentaje de márgenes libres hasta incluso el 87%, tal y cómo describieron Tanis PJ y cols³¹. En muchos estudios publicados, la mayoría de las lesiones tienen un estudio histológico confirmatorio previo a la cirugía, como el publicado por Nadeem R y cols⁵, en el que el 88% de las excisiones fueron terapéuticas y en unos 12% diagnósticas esto también podría explicar el elevado porcentaje de márgenes afectos. En nuestro estudio, debido a la baja tasa de histología previa a la biopsia quirúrgica (43%), la mayoría de excisiones fueron diagnósticas. Además la elevada incidencia de lesiones malignas en

nuestro estudio (46%) también podría influir en el elevado porcentaje de márgenes afectos. A pesar de que el menor margen libre de tumor en la técnica ROLL es un resultado negativo, también lo es el mayor margen libre de tumor en combinación con gran volumen de resección⁹⁶. Se considera un resultado positivo un mayor margen libre de enfermedad en piezas resecadas de pequeño tamaño. Todo ello en relación con la filosofía del Instituto Europeo Oncológico (IEO) de Milán para la técnica ROLL conocida como “maximum treatment, minimum mutilation”¹⁹. Es una de las características principales de la ROLL, minimizar la cantidad de tejido sano resecado con la completa exéresis de la lesión. En nuestro trabajo se debe tener en cuenta que de las pacientes en que con la técnica ROLL se resecó completamente la lesión, en el 76% no había tumor residual en la cuadrantectomía o mastectomía, mientras que en el 24% se identificaron otras lesiones tumorales en el resto del parénquima (3 casos afectación multifocal y 2 casos multicéntrico) sin la existencia de afectación tumoral en el lecho quirúrgico. La incidencia de carcinoma intraductal observado en los parénquimas mamarios de las mastectomías fue de 36% (4/11 casos). El porcentaje de multicentricidad encontrado en este estudio fue de 16%, similar a la publicada en otros estudios, del 17%, con rango amplio entre 2 y 60%, el cual se puede explicar por las diferentes interpretaciones de multicentricidad⁹⁷.

La pieza quirúrgica ROLL mostró bordes de resección afectos con presencia de tumor en el lecho quirúrgico (tumor residual en la cavidad de la biopsia) en 11/32 casos lo que representaba un 34%, inferior a la tasa de resección incompleta del arpón (40-50%)⁹³. La positividad en los bordes de resección es frecuente en la mayoría de las técnicas de marcaje. En muchas ocasiones, es difícil dejar márgenes libres, especialmente en pacientes con enfermedad extensa mamográficamente (>3cm de MCF) en las que la biopsia se realiza sólo como intento diagnóstico¹⁶. En este trabajo, 7 de los 11 casos

con afectación del lecho tumoral correspondían a grupos de MCF de cierta extensión (>3 cm en 4 de ellos). Estos casos resultaron ser lesiones de tamaño mayor de lo esperado, quedando la ROLL confinada a una pequeña área de tejido marcado, y al establecer los márgenes de resección de forma concéntrica al foco radioactivo, también estos resultaron menores, lo cual es de gran importancia en las lesiones benignas. Los tumores entre 20 y 30 mm fueron los que presentaron mayor incidencia de bordes de resección afectados (87%), similar a lo encontrado en la literatura en cuanto a márgenes positivos (69%) en tumores de tamaño superior a 25 mm⁹⁸.

La realización de una re-excisión o de mastectomía o radioterapia en los casos con márgenes afectados tiene como finalidad un adecuado control local del tumor. En los 7 casos en que afectaba el borde de resección quirúrgico, no modificó la actitud terapéutica, ya que las pacientes eran tributarias de mastectomía radical. Tras la biopsia quirúrgica e independientemente del estado del margen, a todas las pacientes excepto a una (por decisión propia) se les realizó mastectomía (27) o cuadrantectomía (4).

El poder disponer del Servicio de Anatomía Patológica para el estudio intraoperatorio en estos casos hubiera sido de gran ayuda y hubiera permitido ampliar los márgenes quirúrgicos en algunos casos en el mismo acto quirúrgico.

Los tumores de tamaño superior a 10 mm, la multifocalidad del tumor, la presencia de componente intraductal extenso, el estadio ganglionar y el crecimiento extranodal, parecen ser predictivos de tumor residual después de re-excisión. El valor predictivo de los márgenes de resección en cuanto a la recurrencia local es un tema controvertido¹⁷.

El estado del margen de la biopsia inicial no predice la frecuencia de carcinoma residual en la reexcisión o en el resto de la mama. Se cuestiona que el estado del margen inicial es un indicador preciso de la cantidad de enfermedad que queda en la

mama. En presencia de márgenes negativos se ha encontrado enfermedad tumoral hasta en un 33%⁹⁹.

5.1.2. Técnica SNOLL en pacientes con cáncer no palpable de mama (grupo B)

La localización radioguiada mediante la técnica ROLL es un marcaje alternativo al arpón quirúrgico y a otras guías de marcaje, que ha obtenido mejores resultados y que son comparables a los tumores palpables⁶¹.

La técnica ROLL fue inicialmente descrita sin relación directa con la BSGC; y sólo se utilizaban los macroagregados de albúmina. Sin embargo, la utilización de un segundo radiofármaco de menor diámetro, los nanocoloides, es necesaria cuando se quiere detectar el GC.

Muchos estudios avalaron el uso combinado de la localización radioguiada de LNPM con la BSGC, de esta forma se evita una punción adicional para la introducción de la guía con la consiguiente simplificación del proceso y comporta una mayor facilidad de la exéresis y comodidad para la paciente¹⁰⁰.

5.1.2.1. Localización gammagráfica y quirúrgica del SNOLL

La administración intratumoral de los nanocoloides marcados con ^{99m}Tc permiten la localización de los tumores no palpables de mama debido a la que la mayoría de la dosis inyectada permanece retenida en el lugar de inyección. La retención de la radioactividad proporciona la oportunidad de localizar el tumor en pacientes con CM clínicamente no palpable, y si la concentración de partículas es alta, la migración del radiofármaco hacia los vasos linfáticos está garantizada permitiendo asimismo la identificación del GC³¹.

En nuestro estudio, el radiofármaco (^{99m}Tc-nanocoloides de albúmina) fue correctamente colocado a nivel intratumoral en todos los casos (100%) coincidiendo el

foco más activo con la localización de la lesión mamaria, similar a lo encontrado en la literatura, entre 95 y 99%⁶⁷. Las imágenes gammagráficas anteriores y laterales mostraron la ROLL como un depósito focal circunscrito y pequeño de radiotrazador en la localización exacta de la lesión mamaria en 25 casos (93%), en 2 de los 25 casos se observó además una pequeña contaminación del trayecto de la aguja que no dificultó la completa exéresis de la lesión. En los 2 casos restantes (7%) se observó una extensa área de marcaje. Resultados similares a los encontrados por De Cicco y cols cuando utilizaron la misma técnica de administración, del 92% y 5.3%, respectivamente⁶⁷. El 2.6% restante correspondía a visualización de captación en médula ósea y hepática, debido a la punción de vasos sanguíneos, aunque esto no interfirió en el acto quirúrgico. Las extensas áreas de marcaje fueron debidas a contaminación del trayecto de la aguja en un caso con difusión del radiofármaco hacia la areola mamaria, a través de un conducto galactóforo. En el otro caso, el radiofármaco difundió a través de punciones creadas previamente a la administración del mismo al intentar corregir la posición de la aguja antes de la inyección del radiofármaco, ya que no estaba colocada en el centro de la lesión. Este hecho conduce a asumir diferencias milimétricas en el centraje de la aguja, porque intentar corregir el centraje de la aguja generaba un riesgo elevado de contaminación.

En el acto quirúrgico, de la misma forma que para la técnica ROLL, la posición exacta del radiofármaco dentro de la lesión se comprueba continuamente mediante la SGD y los márgenes de resección adecuados se establecen mediante un área concéntrica de tejido sano alrededor de la lesión, donde la radioactividad es cero o inferior al 10%⁶⁵ y se confirman posteriormente por anatomía patológica. La exéresis completa se confirmó con la ausencia de radioactividad en el resto de la mama en todos los casos (en los que no hubo contaminación) y de la pieza quirúrgica mediante mamografía en 12 casos (5

de ellos con “coil”) e inspección macroscópica en 15 casos. La persistencia de actividad en el lecho quirúrgico tras la exéresis obliga a ampliar los márgenes.

El estudio intraoperatorio no se realizaba de rutina en la práctica clínica en el hospital de Ciudad Real, por lo que creemos que podría haber evitado segundas intervenciones, al menos en los casos no subsidiarios de verificación mamográfica. Asimismo, el estudio de los bordes de resección se realizó a todas las pacientes con tumorectomía y por lo tanto, de forma diferida.

Los casos con extensas áreas de marcaje no impidieron la exéresis de la lesión, debido a que el foco de mayor radioactividad donde se localizaba la lesión se discriminaba correctamente del resto de parénquima contaminado. La palpación intraoperatoria ayudó a su correcta exéresis.

En ningún caso de la contaminación del trayecto del radiofármaco dificultó la correcta exéresis de las lesiones.

5.1.2.2. Anatomía patológica y bordes de resección en el SNOLL.

En este grupo de pacientes, el conocimiento preoperatorio de la naturaleza de la lesión (malignidad) modifica considerablemente la agresividad vs radicabilidad de la exéresis quirúrgica. El cirujano puede decidir una resección más radical, y con ello mayor porcentaje de márgenes libres, como los publicados por Tanis y cols³¹.

La extensión de la resección se considera adecuada cuando la actividad cae más del 10% de actividad del foco radioactivo (SNOLL)⁶⁴.

Los bordes de resección fueron estudiados en las 24 pacientes con lumpectomía, dado que a las otras pacientes se les realizó mastectomía por decisión propia. En el 92 % de las pacientes se obtuvieron bordes de resección libres de enfermedad (≥ 1 mm) correspondiendo al 67% (>5 mm) y 25% (1-5mm) y 8% en los que el tumor contactaba

con el borde de resección. Gray y cols¹⁰¹ y Feggi y cols²⁹, obtuvieron márgenes libres de más de 1 mm en el 75% de los pacientes, y más de 3 mm en el 95% de las cuadrantectomías^{101,29}. Monti S y cols¹⁰², que encontraron márgenes libres (≥ 1 mm) en el 92% de las pacientes y margen afecto o cercano (<1 mm) en el 8%¹⁰².

Llama la atención en el estudio de Feggi y cols, que la media de los tumores extraídos fue de 12x7 mm (rango entre 4x3-25x14 mm) y la media de las piezas quirúrgicas extirpadas que fue de 11x8x3 cm²⁹. Esto indicaría que los bordes de resección libres se asocian a un gran volumen de resección de tejido sano alrededor del tumor, menor resultado cosmético, por lo que va en contra de la finalidad de la técnica ROLL (conseguir buenos resultados cosméticos con aceptables márgenes de resección)¹⁰³.

Rönka y cols⁶¹, realizaron un estudio comparativo de márgenes de resección entre los grupos de pacientes biopsiadas con arpón y ROLL, y otro grupo de tumores palpables⁶¹. Observaron que el 69% de las piezas quirúrgicas obtenidas mediante ROLL tenían márgenes libres (al menos 10 mm) vs 57 % mediante arpón. Estos autores hacían una distinción entre bordes de resección libres de al menos 10 mm y excesivamente amplios (>20 mm). El arpón quirúrgico presentó bordes excesivamente amplios en el 29% respecto a la ROLL que fue del 14%. Los autores demostraron que la proporción de márgenes afectados en el grupo de tumores no palpables con arpón fue mayor (29%) que en el grupo de palpables y no palpables con ROLL (6 y 5 %, respectivamente). Se realizó una segunda intervención, tanto mastectomía como re-exéresis, cuando los márgenes estaban afectados o próximos (<3 mm) según Ronka y cols⁶¹.

En otros estudios demostraron que la ROLL alcanzó una completa excisión del tumor con márgenes libres en 89% de las pacientes^{104, 105}.

En dos casos con tumor próximo al borde de resección las pacientes fueron tratadas con RDT adyuvante en el lecho tumoral. Los casos con bordes afectados se trataban ambos de carcinoma intraductal, en uno de ellos se realizó mastectomía por decisión propia, que no mostró restos de tumor residual, y en el otro caso el borde posterior contactaba con el músculo pectoral, por lo que se decidió radioterapia adyuvante ya que la opción de ampliar márgenes hubiera tenido que implicar reseca r músculo. El componente intraductal es la forma histológica más frecuente encontrada en el resto de la mama¹⁰⁶. Una de las explicaciones de la alta tasa de márgenes afectados descritos en la literatura puede ser la visibilidad del tumor primario y la coexistencia de carcinoma intraductal durante la cirugía¹⁰⁷. Los tumores no palpables son frecuentemente lesiones de pequeño tamaño, y las secciones por congelación no permiten diferenciar entre condiciones in situ e invasivas, además de que la información acerca de los márgenes de resección no es clara²⁹.

La re-exéresis o mastectomía en casos con márgenes afectados puede ayudar al adecuado control local del tumor.

No obstante, no está tan claro que la invasividad en términos de resección de los márgenes, contribuya a la reducción de la tasa de recurrencia local¹⁰⁸. Y como se ha mencionado anteriormente hay otros factores predictivos de tumor residual después de repetir exéresis¹⁰⁹.

5.2. DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA

La BSGC es la técnica de elección para la estadificación ganglionar del CM en estadios iniciales (T1 y T2 < 3cm), que a nivel axilar son clínicamente y/o ecográficamente negativas, permitiendo seleccionar a las pacientes en las que la LA podría ser omitida.

La LA constituye el procedimiento idóneo para las pacientes con afectación metastásica del GC. Sin embargo, durante los últimos años diferentes estudios han sugerido que algunas pacientes con afectación del GC pueden ser tratadas sin LA¹¹⁰.

La elección del tipo de inyección debe adecuarse a los objetivos de estadificación de los grupos oncológicos de los distintos hospitales. Cuando el objetivo es realizar una más precisa estadificación según el TNM se deberían utilizar la intratumoral o peritumoral, que son las que garantizan la visualización de posibles GCs de localización extraaxilar. Cuando el objetivo es valorar el estado de la axila con el fin de indicar o no la LA, la inyección superficial (intradérmica o subdérmica) identifica adecuadamente el GC en este territorio.

Hay que tener en cuenta que la inyección intratumoral en los tumores no palpables debe ser guiada mediante mamografía estereotáxica o ecografía.

5.2.1. Administración intratumoral del radiotrazador en pacientes con cáncer no palpable de mama (grupo B)

La técnica SNOLL es la combinación de ROLL y detección del GC que se realizan en la misma cirugía. Luini y cols⁹ utilizaron dos radiotrazadores y lugares de inyección diferentes. El mayor diámetro de la partícula de los MAA permanecía retenido sin migrar en la inyección intratumoral, y el diámetro pequeño del nanocoloide móvil migraba desde los pequeños vasos linfáticos hacia el GC¹⁰². Con este método se alcanzaba una tasa de excisión del tumor y de detección del GC axilar del 100%, ambos. Tradicionalmente la administración simultánea intratumoral de la ROLL y de la biopsia del GC fue considerada imposible, debido a los posibles problemas derivados de la interacción entre ambos procedimientos, causados por la migración del coloide y la posible interferencia en la excisión radioguiada del tumor. Sin embargo la técnica

simplificada de ROLL y SNOLL con el uso de un solo radiofármaco permite tanto la localización de la lesión no palpable como la detección del GC, así como mayor comodidad para la paciente, aumenta la eficiencia y los costes son menores.

En nuestro estudio, en el grupo B, la administración intratumoral del GC mostró unos porcentajes de detección gammagráfica y quirúrgica del GC que fueron del 93% y 96%, respectivamente, similares a otros resultados de otros estudios publicados. Tanis y cols³¹ encontraron un porcentaje de detección gammagráfica del 93% y quirúrgica del 97%. Los autores Tanis y Feggi y cols encontraron una mayor tasa de detección del GC del 97.3%, que podría explicarse por la administración de la mitad de la dosis profunda (intratumoral) y la otra más superficial muy próxima al tumor (peritumoral)^{29,31}. Barros y cols⁶⁵ encontraron unas tasas de detección algo superiores, la gammagráfica del 97.3% y quirúrgica del 99.8% mediante la utilización de dextranos, que es una partícula que demostró una alta identificación del GC, y bajo coste⁶⁵. Gray RJ y cols¹⁰¹ (intratumoral) con el uso de titanium-I125 y sulfuro coloidal. Tanto Feggi como Tanis y cols, obtuvieron una detección quirúrgica del GC de hasta 98.8% con la administración intratumoral del radiofármaco y Patel y cols⁶³ de hasta el 100%, aunque con menor número de pacientes^{29,31,63}.

De Cicco y cols realizaron un estudio comparativo entre las diferentes vías de administración de la ROLL y GC⁶⁷; la administración subdermal de los nanocoloides (NC) para la detección del GC y MAA para la ROLL, la administración peritumoral de los NC y MAA para la ROLL y la administración intratumoral de los NC tanto para la detección del GC como ROLL. Estos mismos autores demostraron que los NC también se pueden utilizar para la localización de la lesión sin grandes inconvenientes, aunque se prefería la inyección de los MAA por una ligera dificultad a veces experimentada por los cirujanos para delimitar exactamente el centro del foco radioactivo. Lo que podía ser

debido probablemente a la excesiva radioactividad de ambas inyecciones tumoral y peritumoral y la migración de los NC por los vasos linfáticos cuando la administración era intratumoral.

En el mismo estudio, la administración subdermal de los NC mostró mejores resultados de detección del GC (98%) que la administración peritumoral (80.6%) y la intratumoral (88.6%).

Otros autores como Feggi y cols (intratumoral y peritumoral)²⁹, y Valdes-Olmos y cols¹¹¹ (intratumoral) obtuvieron mayores tasas de detección del GC tanto con la inyección peritumoral como intratumoral. Esto podría explicarse fundamentalmente por la mayor dosis utilizada y por la realización de imágenes tardías entre 4-19 h.

El porcentaje de GCs extraaxilares en el grupo B fue del 21 % (15% a CMI y 7% a intramamario), similares a los obtenidos en otros trabajos como 25.8 %. Feggi y cols. En el trabajo de Tanis PJ y cols, el porcentaje de visualización de GCs extraaxilares fue del 43%, superior a la tasa de visualización en los tumores palpables. La diferencia de porcentaje de extraaxilares, en concreto CMI, entre este trabajo y el de Tanis y cols, podría explicarse por la baja incidencia de tumores localizados en cuadrantes mediales (24% en nuestra serie) que tienen mayor probabilidad de drenar a CMI. La localización profunda o superficial del tumor dentro de la mama puede explicar la diferencia en el drenaje de los GCs no axilares entre tumores palpables y no palpables. Se puede explicar porque el flujo linfático de los ganglios de CMI e interpectorales viene suministrado por los linfáticos retromamarios. Estos linfáticos surgen de los lóbulos mamarios, siguen por la superficie de la fascia del pectoral, acompañan los vasos sanguíneos en su camino a través de los músculos pectoral e intercostal y alcanzan el ganglio linfático. Por este motivo la inyección profunda dará lugar a una significativa mayor visualización de GCs extraaxilares³¹. Los autores Tanis y cols recomiendan la

inyección profunda en CM no palpable porque el drenaje extraaxilar juega un papel importante en las lesiones profundas.

No hubo visualización gammagráfica en 2 casos (7%). Hay variables que pueden influir en la no detección del GC como son la edad, el tamaño tumoral, la localización, biopsia excisional previa, el grado y la histología del tumor. En un trabajo realizado por nuestro grupo³⁷ se estudió la relación de la edad y el tamaño tumoral con la detección del GC, encontrando mejores resultados en las pacientes de menos de 40 años y tamaño inferior a 10mm. Los dos casos en los que no se detectó eran pacientes de edad superior a 40 y 60 años, y con tumores de tamaño superior a 10 mm. Sin embargo, Krausz y cols¹¹², demostraron que la variable con mayor significancia es el grado tumoral, existiendo una correlación entre el alto grado de malignidad y la infiltración metastásica ganglionar. Se pueden aplicar maniobras complementarios que incrementan la tasa de detección como el masaje del área de inyección para favorecer el drenaje linfático hacia la región axilar, así como la técnica de reinyección subdérmica. Dicha técnica consiste en la administración superficial de una segunda dosis de radiofármaco, intradérmica o subdérmica, estudiada por el grupo del Hospital de Bellvitge en 2006¹¹³, con la que se obtiene mayor detección quirúrgica del GC, sin aumentar la tasa de falsos negativos. Dado que en nuestro trabajo era importante una buena localización del tumor no palpable, y que era el inicio de la técnica, no se realizaron reinyecciones superficiales por la posible interferencia con la inyección profunda, a pesar de que otros autores, demostraran que era factible realizar ambas inyecciones en la misma paciente. Sin embargo, a todas las pacientes se les realizó un ligero masaje en la zona de inyección para facilitar el drenaje linfático. En un caso no se encontró el GC (paciente de 63 años) siendo negativos todos los ganglios de la LDN. En el otro caso fue posible encontrar el GC axilar en el acto quirúrgico, por lo que el porcentaje de no detección quirúrgica fue

del 4%. Estos resultados también se han encontrado en los estudios anteriormente mencionados³¹.

En este trabajo no fueron abordados quirúrgicamente los GCs de CMI debido a que el abordaje de la CMI era un tema controvertido en el momento del inicio de esta tesis, así como en la actualidad. La BSGC de los ganglios de la CMI conlleva a un incremento en la precisión de la estadificación ganglionar de las pacientes, permitiendo seleccionar a los pacientes que van a beneficiarse de terapia regional adicional sobre estos ganglios y, por lo tanto, mejorar el control regional del tumor según algunos autores^{114, 115}. Además hay que tener en cuenta a partir de la 6ª edición del TNM se contempla el abordaje de la BSGC de la CMI¹⁰⁸. En un estudio realizado por Domènech A y cols observaron que la BSGC de la CMI modificó el tratamiento en dos de 5 pacientes (4.5%) en las que el estadio TNM no cambió y el tratamiento no se modificó en ninguna de las 3 en las que si cambió el estadio, puesto que en ellas el tratamiento sistémico adyuvante ya estaba indicado, ya sea por presentar metástasis ganglionares axilares concomitantes o por presentar características tumorales poco favorables. La supervivencia fue similar en los casos que el GC de la CMI fue abordado y en los que casos que no fue abordado. Los resultados obtenidos no fueron suficientes para permitir afirmar que la BSGC de la CMI tendría que convertirse en el procedimiento estándar por lo que debería realizarse en todos los casos que fueran posibles³⁹.

En una revisión realizada por Hindié y cols, que analizaron 6 estudios con un total de 3.876 pacientes en los que se abordó la BSGC de la CMI, se concluyó que el alto riesgo de presentar metástasis en los ganglios de la CMI cuando la axila es positiva y presentan drenaje linfático en la CMI, permite obviar la BSGC de la CMI y proceder directamente a la irradiación de dicha cadena¹⁰⁰. En este grupo de pacientes (B) se tuvo en cuenta el

resultado de GC axilar, que dado que en todos los casos fue negativo, se consideró una baja probabilidad de metástasis en CMI.

La BSGC predice con alta seguridad la presencia o ausencia de metástasis en pacientes con CM en estadio precoz. Así pues, la seguridad diagnóstica obtenida por Veronesi y cols y Noguchi y cols fue del 100% en tumores de tamaño inferior a 1.5 cm y sin evidencia de afectación axilar clínica^{32,116}. En nuestro estudio, la administración intratumoral del GC en este grupo de pacientes con tumores no palpables mostró elevado valor predictivo negativo (100%) y no se obtuvieron resultados falsos negativos. Dichos resultados fueron similares a los encontrados por otros autores. Barros A y cols en 38 pacientes con lesiones no palpables altamente sospechosas de malignidad, obtuvieron una S del GC en predecir el estado axilar del 100% sin encontrar resultados falsos negativos, a pesar de utilizar dextranos marcados con ^{99m}Tc⁶⁴. En este estudio la concordancia entre el estudio intraoperatorio por congelación y el análisis histopatológico definitivo fue del 92.1%, obteniendo resultados falsos negativos para el estudio de congelación. En nuestro trabajo todos los pacientes tenían el diagnóstico de malignidad mediante biopsia radiológica (BAG o BAV) por lo que no necesitaban un estudio intraoperatorio de confirmación. No obstante muchas instituciones incluyen rutinariamente las secciones por congelación para las lesiones no palpables. Bianchi y cols demostraron que es una técnica fiable y reproducible con una seguridad del 95.8% para el diagnóstico de benignidad y malignidad¹¹⁷.

La afectación de GCs axilares en CM no palpables se halla entre el 10 y 27% en estudios con disección axilar completa. En el estudio de Tanis fue del 14%, y en el de De Cicco fue del 16.7 %.

En nuestro trabajo, en este grupo de pacientes se encontraron 19 GCs negativos (73%) y 7 GCs positivos (27%), de éstos en 3 el GC fue el único afectado (uno con micrometástasis en el análisis inmunohistoquímico). Resultados similares a los obtenidos por Feggi y cols de un 69% de GCs negativos y 30.6 % de GCs positivos, y a su vez superiores a los encontrados por Monti y cols que encontraron un 19.8% de GCs positivos¹⁰². Así pues, en el 73% de las pacientes se podría haber evitado la LA debido a que el GC resultó negativo. No obstante, en estas pacientes no se pudo evitar debido a que se realizaron durante el periodo de la validación de la técnica.

En nuestro estudio se realizó el análisis anatomopatológico diferido tanto de la lesión como del GC. La utilización de la sección por congelación intraoperatoria del GC axilar puede ser criticado en pacientes con neoplasia oculta, porque podría conducir a LA en un 7% de pacientes³¹.

5.2.2. Administración subdérmica del radiotrazador en pacientes con lesiones residuales de cáncer de mama tratado con QTNA (grupo C)

La QTNA es el tratamiento estándar en el CMLA y está siendo evaluado en estadios precoces operables⁶⁹. La QT primaria permite “in vivo” evaluar la respuesta a la QT del tumor primario y de los ganglios linfáticos metastásicos. La menor estadificación tanto del tumor primario como de la afectación ganglionar puede convertir la enfermedad irresecable en resecable, permitiendo una cirugía conservadora.

La QTNA preoperatoria es efectiva en reducir el tamaño del tumor con una respuesta clínica completa en el 30% de pacientes e incrementar la tasa de cirugía conservadora de la mama según Nason y cols⁷⁵. En nuestro estudio se observó respuesta clínica completa del tumor primario en el 22% de pacientes (7/31). Otros autores encontraron una respuesta clínica completa del tumor primario entre el 13 y 34%^{76,118}. La QTNA

condicionó una infraestadificación del tumor primario de hasta el 84% de las pacientes (27/31). El tamaño tumoral predominante antes de QTNA fue superior a 30 mm en el 83% de las pacientes (26/31) mientras que tras la neoadyuvante el 100% fue inferior a 30 mm (predominantemente por debajo de 19 mm). El 71% de las pacientes presentaron una respuesta a la QTNA del tumor superior al 50%. Todas estas lesiones tras la QTNA eran clínicamente no palpables y fueron seguidas ecográficamente.

Sin embargo en la afectación ganglionar axilar, la QTNA consiguió infraestadificar el 35% de las pacientes (11/31). El estadio pre-quimioterápico de las pacientes con afectación ganglionar fue en 8 pacientes cN1 (entre 1 y 3 ganglios) y 8 pacientes cN2 (entre 4 y 9 ganglios). De éstos últimos pacientes (N2), 6 pasaron a N1 (ypN1) uno a N3 (ypN3) y el otro no mostró cambios. Es difícil precisar histológicamente el porcentaje de negativización de los ganglios clínicamente positivos debido a que no se contabilizaron todos antes de la quimioterapia. La neoadyuvancia provocó una disminución del número de ganglios positivos con una tasa de conversión de positivos a negativos del 12% (4/31) inferior a lo objetivado por otros autores^{69,73,74} que demostraron una tasa de conversión de ganglios clínicamente positivos a histopatológicamente negativos hasta el 44%. La mayoría de los pacientes con afectación ganglionar axilar tenía persistencia de enfermedad tumoral en la mama. Estos resultados se asemejan a otros estudios realizados por Kuerer y cols⁶⁹ y Vigario y cols⁷¹ que mostraron un bajo porcentaje (23%) de ausencia de enfermedad ganglionar tras QTNA a pesar de una respuesta completa o parcial en el 93% de los pacientes. El hecho que todavía persista enfermedad tumoral en la mama hace más probable la persistencia de enfermedad a nivel ganglionar. En nuestro estudio 25 pacientes (80%) tenían enfermedad tumoral en la mama tras la QTNA, y 22 de ellos (88%) presentaban afectación ganglionar axilar.

En nuestro estudio, la afectación ganglionar axilar valorada clínicamente y ecográficamente, antes y después de la QTNA fue en ambos del 51%, a pesar de que tras la QTNA parecía existir una respuesta ganglionar clínica y ecográfica. Los pacientes que alcanzaron la respuesta completa no mostraron más reducción de la afectación ganglionar axilar que el resto de pacientes en nuestro estudio. En cambio otros autores como Julian y cols observaron que la afectación ganglionar axilar se redujo significativamente en los pacientes que alcanzaron la respuesta completa en el tumor primario⁷⁶. Por otro lado, en el estudio de Kuerer y cols se observó una reducción del número de ganglios positivos tras la neoadyuvancia⁶⁹, también observado en el estudio realizado por Baslaim y cols⁷².

Numerosos estudios han estudiado la biopsia del GC en pacientes tratadas con QTNA. En el momento del inicio de esta tesis, la biopsia del GC en pacientes tratadas con QTNA era muy debatida. Debido a que la QTNA puede producir un alto número de remisiones completas, podría conllevar a una actitud quirúrgica más conservadora tanto en la mama como en la axila. Por lo tanto, en aquellas pacientes con respuesta ganglionar completa podría evitar LA innecesarias. Se llevaron a cabo muchos estudios como el nuestro, para valorar la BSGC en las pacientes tratadas con QTNA. El estado ganglionar posneoadyuvancia puede ser determinante para la valoración pronóstica y capacidad predictiva de respuesta.

Los porcentajes de detección gammagráfica y quirúrgica del GC tras la administración subdérmica de los nanocoloides en el grupo de pacientes tratadas con QTNA (grupo C) fueron del 90%. Estos resultados fueron inferiores a los obtenidos en otras publicaciones para localización del GC tras la administración subdérmica, ya mencionados anteriormente (98%). El menor porcentaje de detección tras la administración se debe en este grupo de pacientes a los cambios inducidos por la

QTNA. Es bien conocido que la respuesta a la quimioterapia puede producir unos cambios estructurales en el ganglio linfático (destrucción del foco tumoral, fibrosis y reacción xantogranulomatosa) que pueden interferir en la fisiología y anatomía del drenaje linfático, condicionando una menor identificación del GC y una mayor tasa de falsos negativos comparados con los pacientes no tratados^{75,86,87}. En los primeros estudios realizados, la tasa de identificación fue de 80 y 87 %^{75,86,87}. Posteriormente en un metaanálisis realizado por Lee Mc y cols⁸⁵ para la detección del GC tras la QTNA se reflejaba un rango de detección superior entre 80 y 99%, así pues nuestros resultados se encuentran dentro de dicho rango. En un estudio realizado por Julian y cols, demostraron una tasa media de identificación del GC del 91.2%⁷⁶. El porcentaje de identificación del GC varió dependiendo del tamaño tumoral, siendo del 100% en tumores de tamaño <2cm, 93.7% entre 2.1 y 3.9 cm, y 71.4% superior a 4 cm. Basados en el estado axilar previo a la QT fue del 80% en el grupo negativo y 96% en el grupo positivo. El porcentaje de GCs extraaxilares fue bajo (4%) debido a la administración subdérmica del radiofármaco.

En nuestro grupo de pacientes no hubo detección gammagráfica ni quirúrgica del GC en el 10 % (3 casos). Todos ellos tenían un tamaño previo a la quimioterapia superior a 30 mm y todos presentaban histopatológicamente una infiltración masiva de los ganglios axilares extraídos en la LA (superior a 10). El tamaño tumoral superior a 30 mm se asoció a menor tasa de detección³⁷. Asimismo, el bloqueo linfático es otra de las causas de no visualización del ganglio centinela, y se refiere a la obstrucción de los linfáticos por metástasis puede modificar la dirección del drenaje linfático con rutas alternativas, siendo considerados como GC ganglios que no lo son y produciendo resultados FN. Asimismo, los cambios tras la quimioterapia también parecen influir sobre la capacidad de detección de GC extraaxilares³⁰. En nuestro grupo hubo 1 caso con drenaje linfático

a CMI, que no fue abordado quirúrgicamente, considerándolo positivo debido a la positividad del GC axilar.

El porcentaje de GCs axilares positivos fue del 35% (10/28 pacientes) y negativos fue del 48% por lo que se podría haber evitado la LA en estos últimos pacientes. Este porcentaje es inferior a lo publicado por otros autores con un porcentaje del 83%⁷⁶.

Las células tumorales en el tumor primario y en los ganglios linfáticos pueden responder de forma muy diferente, con destrucción del foco tumoral en el GC pero no en otros ganglios no centinelas^{80,86}. Por lo que debe valorarse con cautela el resultado negativo del GC tras la QTNA ya que podría explicarse por la respuesta terapéutica y persistir ganglios positivos en otras estaciones. En este grupo se encontraron 3 falsos negativos, lo que representaba un 9.6 %. Todos ellos infiltración tumoral de los ganglios linfáticos. El bloqueo tumoral en el GC puede conducir el drenaje linfático del radiofármaco hacia otras estaciones ganglionares no centinelas, considerándose un resultado falsamente negativo.

En nuestro estudio se observaron 3 casos falsos negativos. El GC fue negativo pero resultaron positivos algunos otros ganglios de la LA. Los 3 casos presentaban tumores de tamaño superior a 30 mm previo a la QTNA y mostraron infiltración tumoral entre un 14-55% de los ganglios de la LA. Estos FN pueden deberse al efecto de la QTNA. El tamaño tumoral grande podía asociarse también a mayor tasa de FN del GC. El estudio de Nason y cols encontraron que hubo correlación entre el tamaño tumoral grande y el resultado FN del GC. Nason y cols mostraron que la tasa de FN se elevaba en tumores T3 y no en T1/T2. Las tasas de FN, inicialmente fueron entre 13 y 33%^{75,86,87,119,120} y posteriormente según el metaanálisis de Lee y cols, la tasa media de FN fue de 7.8%. La tasa de FN puede ascender hasta el 25% en T2 y T3¹²¹. La distorsión de los canales linfáticos y las modificaciones del patrón de drenaje por el tumor, inflamación o fibrosis

pueden impedir el drenaje linfático del radiofármaco. La elevada tasa de FN puede invalidar la aplicabilidad de la BSGC después de la QTNA.

El GC puede responder con respuesta completa como el tumor pero otros ganglios permanecer metastásicos. La presencia de ganglios positivos previo a QTNA no predice qué pacientes podrán tener resultados FN.

El valor predictivo del GC en este grupo de pacientes fue del 87.5 %, inferior al encontrado por Nason y cols que fue del 94%⁷⁵. Aunque la BSGC después de la QTNA puede predecir correctamente el estado axilar negativo, no está claro si el estado ganglionar era negativo antes de la QTNA o era positivo antes de QTNA y la paciente estaba infraestadiada⁸⁰. Diversos estudios demostraron que la persistencia de adenopatías positivas, así como el número de ganglios metastásicos después de la QTNA, se asociaba con peor pronóstico. En nuestro estudio de 4 pacientes con infiltración masiva de los ganglios axilares, en 2 hubo diseminación metastásica a distancia (en las que no hubo detección del GC) y una presentó recidiva ganglionar contralateral (que fue un FN).

Actualmente, hay datos insuficientes para recomendar la BSGC en pacientes que han recibido QTNA. Según las recomendaciones de la Guía ASCO 2005, hay una evidencia limitada para recomendar el uso de la técnica de la BSGC en situación de preneoadyuvancia, mientras que no se recomienda la técnica en situación de postneoadyuvancia³⁶. De igual forma, la posición del “National Comprehensive cancer network” es realizar la BSGC antes de la neoadyuvancia y en función del estado ganglionar tomar las decisiones sobre la LDN y terapia adyuvante¹²².

El tiempo óptimo de realización de la BSGC en la neoadyuvancia es controvertido. Algunos estudios demostraron una tasa de identificación del GC baja con satisfactoria tasa de FN¹²³ mientras que otros observaron una tasa de FN insatisfactoria con elevada

tasa de identificación^{124,125}. Muchos autores opinan que la experiencia influye en la tasa de identificación y que la seguridad diagnóstica es similar en la BSGC con o sin QTNA^{126,127,131}. En la reunión del consenso de ST Gallen en 2009 los expertos concluyeron que los resultados del GC después de la QTNA eran fiables tal cómo describieron en un metaanálisis¹²⁸.

Estudios multicéntricos como Sentina han mostrado que la tasa de FN es menos favorable cuando se realiza la BSGC después de la QTNA que antes de la neoadyuvancia¹³¹. En otro estudio ACOSOG Z1071 en fase II en que se realizó BSGC y LDN en pacientes con afectación ganglionar clínica, se observó una tasa de conversión a negativos en el 40% con ganglios positivos, con una tasa de FN de 12.8%¹²⁶.

La BSCG es un procedimiento factible en pacientes con ganglios clínicamente negativos (cN0) antes de la neoadyuvancia, pues en caso de confirmación histopatológica de negatividad del GC, hasta 2/3 de las pacientes se puede evitar la disección axilar total¹³¹. En pacientes con ganglios clínicamente positivos (cN+) antes de la neoadyuvancia, toda cirugía axilar completa debe ser realizada después de la QTNA^{129,130}. La fiabilidad y precisión del GC después de la QTNA es menos favorable en pacientes que infraestadiaron tras el tratamiento convirtiendo el estado axilar de positivo (cN+) a negativo (ycN0) debido a una inaceptable tasa de FN (14.2%)¹³¹. Los hallazgos confirman que la BSGC es un método diagnóstico fiable en el contexto de QTNA¹³¹. La selección de pacientes que se pueden liberar de un tratamiento regional más extenso después de un estado axilar inicial positivo permanece siendo un reto. Se necesitan más ensayos dirigidos al efecto clínico del aumento de la tasa de FN después de QTNA.

Piñero y cols propusieron la práctica del GC previa a la neoadyuvancia en los casos con axila clínica y ecográficamente negativa, mientras que se pospone la BSGC a la neoadyuvancia en las pacientes con ganglios axilares positivos⁸⁹.

El papel de la ecografía axilar y la eventual PAAF permiten una selección más exacta de las pacientes, como se ha demostrado en los últimos años, pudiendo minimizar el número de pacientes para realizar la BSGC pre-neoadyuvancia^{84,127,132}. Sin embargo, ni la PAAF ni la BAG de los ganglios de la axila son técnicas clínicamente estándar no incluidas en las guías internacionales y por tanto no son ampliamente utilizadas¹³¹.

6. CONCLUSIONES

A) LA TÉCNICA ROLL

1. Es una técnica de marcaje sencilla, segura y precisa para localizar lesiones no palpables de mama. Es cómoda y bien tolerada por las pacientes. A diferencia del arpón, el radiofármaco no puede fragmentarse ni desprenderse con el movimiento de la mama, y se puede realizar el día previo a la cirugía.
2. Permite seleccionar la mejor vía de abordaje quirúrgico obteniendo una incisión más adecuada y estética, independientemente del punto de inyección. La exacta posición del radiofármaco a nivel intralesional se comprueba continuamente con la sonda gammadetectora, reduciendo además el tiempo de cirugía y anestesia.
3. Facilita una menor resección de tejido sano extirpado y mejor resultado cosmético.
4. La ROLL ayuda a localizar las lesiones no palpables residuales de cáncer de mama tratadas con QTNA y permite una cirugía más conservadora de mama.

B) LA TÉCNICA SNOLL

5. La administración intratumoral de los nanocoloides facilita la localización y exéresis quirúrgica de la lesión primaria no palpable (guiado con la SGD) debido a la elevada retención del radiotrazador en el punto de inyección y la migración del mismo por las vías de drenaje linfático permite la identificación del GC en un elevado porcentaje de pacientes (96%).

6. La realización simultánea de la ROLL y de la BSGC mediante la administración intratumoral de los nanocoloides no compromete la excisión del tumor.

7. Permite una exéresis completa del tumor con márgenes adecuados y con buenos resultados cosméticos en un elevado porcentaje de pacientes (92%).

C) LA BSGC EN PACIENTES TRATADAS CON QTNA

8. Predice el estado ganglionar axilar en un 85% de los casos y permite un análisis anatomopatológico exhaustivo del GC mejorando la identificación de las micrometástasis en los ganglios con cambios post-quimioterapia. Sin embargo presenta una elevada tasa de FN (9.6%) que cuestionan la eficacia del GC en situación de postneoadyuvancia.

9. Los cambios post-quimioterapia podrían influir tanto la menor detectabilidad del GC como en la mayor tasa de falsos negativos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cribado poblacional del cáncer de mama en España, Ministerio de Sanidad 1998
2. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad y consumo 2006, AETS: informe de evaluación nº 32, 2002.
3. Son BH, Ahn SH, Kim S-W, Kang E, Park SK, Lee MH, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in non-familial breast cancer patients with high risks in Korea: The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 1143-52.
4. Zurrída S, Galimberti V, Monti S, Luini A. Radioguided localization of occult breast lesions. *The breast* 1998; 7: 11-3.
5. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, et al. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *The breast* 2005; 14: 283-9
6. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurrída S, Zerwes F, Pigatto F, et al. Use of Technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and Intraoperative localization of Non palpable Breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190; 692-9.
7. Zola P, Volpe T, Luparia E, Rumore A, Katsaros D and Sismondi P. Localization and management of occult breast lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12(1):63-8.

-
8. Paganelli G., Veronesi U. Innovation in early breast cancer surgery: ROLL and sentinel node biopsy. Nucl Med Comm 2002; 23: 625-7.

 9. Luini A, Pizzamiglio M, Paganelli G. L'intervento è radioguidato. Oncologia Europea. Senologia 2000; 9: 19-25

 10. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of Radioguided excision with wire localization of occult breast lesion. Br J Surg 1999; 86: 522-5.

 11. Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative localization of non palpable breast lesions demonstrated by mammography. N Engl J Med 1976; 295:259-60.

 12. Schwartz GF, Feig SA, Rosenberg AL. Staging and treatment of clinically occult breast cancer. Cancer 1984; 53: 1379.

 13. Pijnappel RM, Peeters PH, Hendriks JH, Mali WP. Reproducibility of mammographic for nonpalpable suspect lesions with microcalcifications. Br J Radiol 2004; 77: 312-314.

 14. Castells X, Roman M, Romero A, Blanch J, Zubizarreta R, Asunce N, et al. The cumulative False Positive Risk Group. Breast cancer detection risk in screening mammography after a false-positive result. Cancer epidemiol 2013; 37: 85-90.

15. Pijnappel RM, Van Den Donk M, Holland R, Mali WP, Peterse JL, Hendriks JH, et al. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. *Br J Cancer* 2004; 90: 595-600.

16. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Schwarzbartl-Pevcec A, Schweiger E, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma* 2004; 51: 385-389.

17. Landheer M, Klinkenbijn J, Pasker P, Wobbes Th. Residual disease after excision of non-palpable breast tumours: analysis of tumour characteristics. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 824-828.

18. Van Susante JLC, Barendregt WB and Bruggink ED. Migration of the guide-wire into the pleural cavity after needle localization of breast lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(5): 446-8.

19. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 2002;13: 1839-40

20. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, et al. The Sentinel Node in Breast Cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(14): 941-6

21. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Wei Ye, et al. Prospective Observational Study of Sentinel Lymphadenectomy Without Further

Axillary Dissection in Patients With Sentinel Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-9.

22. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery. *J Nucl Med* 2001; 42 (8): 1198-1215.

23. Nieweg O, Jansen L, Valdés Olmos R, Rutgers E, Peterse J, Hoefnagel KA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26 (suppl): S11-S16.

24. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland Kerr H. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.

25. Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.

26. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.

27. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.

28. Krag D, Weaver D, Alex JC, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 34: 2: 1435-1440.

29. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11):1589-1596.

30. Sola M y Fraile M. Ganglio centinela y neodyuvancia en cáncer de mama: en busca del mejor escenario. *Rev Esp Med Nucl* 2010; 29: 316-318.

31. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdes Olmos R, Rutgers TH, Nieweg OE, Besnard AP, et al. Single intralesional tracer dose for radio-guided excision of clinically occult Breast Cancer and Sentinel Node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(10): 850-855.

32. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *The Lancet* 1997; 349: 1864-7.

33. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 12: 2080-84.

-
34. Borgestein P, Pijpers R, Comans E, Van Diest P, Boom R, Meijer S et al. Sentinel lymph node biopsy in Breast Cancer: Guidelines and Pitfalls of Lymphoscintigraphy and Gamma Probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186(3): 275-282.
35. Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama 2010. *Rev. Senología Patol Mam* 2010; 23: 5: 201-6.
36. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson III AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
37. Cortés Romera M, Bajen MT, Fernández A, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, et al. Sentinel lymph node (SN) detection in patients with breast cancer influence of tumor size and age of the patient. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23:19-24.
38. Zucali R, Mariani L, Marubini E, Kenda R, Lozza L, Rilke F, et al. Early Breast Cancer: Evaluation of the Prognostic role of the site of the primary tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1363-1366.
39. Domènech-Vilardell A, Bajen MT, Benítez A, Ricart Y, Mora J, Rodríguez-Bel L, et al. Removal of the internal mammary sentinel node in breast cancer. *Nucl Med Comm* 2009; 30: 962-70.

40. Cody HS III, Hill ADK, Tran KN, Brennan M, Borgen P. Credentialing for breast lymphatic mapping: How many cases are enough? *Ann Surg* 1999; 229: 723-8.

41. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.

42. Noguchi M. Therapeutic relevance of breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes. *Br J Surg* 2002; 89: 1505-1515.

43. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrillo A, Aguayo-Albasini JLI. El análisis molecular intraoperatorio OSNA (one-step nucleic acid amplification) del ganglio centinela como alternativa al estudio histopatológico diferido en el cáncer de mama: análisis coste-beneficio. *Cir Esp* 2011; 89: 456-62.

44. Senofsky GM, Moffat Jr FL, Davis K, Masri M, Clark K, Robinson D, et al. Total axillary lymphadenectomy in the Management of breast cancer. *Arch Surg* 1991; 126: 1336-1342.

45. Chung M, Steinhoff M, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002; 184: 310-4.

46. Domènech-Vilardell A, Benítez A, Bajen MT, Pla MJ, Gil M, Martín-Comín J. Patients with Breast Cancer and negative sentinel lymph node biopsy without

additional axillary lymph node biopsy dissection: A follow up study of up to 5 years. *Oncology* 2007; 72: 27-32.

47. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971;173:44-46.

48. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM [048/13/2000](#). *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 120-7.

49. Pernas S, Benítez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, Benito E, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 772-7.

50. Giuliano A, Hunt K, Ballman K, Beitsch P, Whitwork P, Blumencranz Leitch A, et al. Axillary Dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569-575.

51. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson FJ. Regarding sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1999; 40: 1403-6.

52. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection-an overview. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: S36-42.

-
53. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998; 42:49-53.
54. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227:645-51.
55. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, De Cicco C, Leonardo L, et al. Radiation in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Comm* 1999; 20: 919-24.
56. Ferrari M, Cremonesi M, Sacco E, Rossi A, Leonardo L, Luini A, Paganelli G, et al. Radioprotezione nell' impiego dei traccianti nella chirurgia radioguiata Della mammella. *Radiol Med* 1998; 96: 607-11.
57. International Commission on Radiological Protection. 1990. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication. New York: Pergamon Press, 1991.
58. Kaleya R, Heckman J, Most M, Zager J. Lymphatic mapping and Sentinel node biopsy: A surgical perspective. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 129-134.
59. Valdes Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000; 41: 1500-6.

60. Cortés Romera M, Pardo García R, Soriano Castrejón A, García Vicente A, Ruiz Díaz M, Poblete García VM, et al. Radioguided occult breast lesion location (ROLL). *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24: 374-379.

61. Rönka R, Krogerus L, Leppänen E, Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2004; 187: 491-96.

62. Cortés M, Bajen MT, Gil M, Benito E, Moreno A, Gumà A, et al. Simultaneous localisation of non-palpable breast cancer and sentinel node using radioisotopic methods. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24(2): 101-6.

63. Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatamby R, Warren R, Bobrow L, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 918-923.

64. Barros A, Cardoso M, Sheng PY, Aguirre PL, Pelizon C. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl med* 2002; 29: 1561-1565.

65. Barros A, Barros M, Andrade F, Mori L, Costa P, Sheng P, et al. Combined radioguided non palpable lesion localization and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1472-7.

-
66. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, Veronesi U, Paganelli G. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 145-51.
67. De Cicco C, Trifirò G, Intra M, Marotta G, Ciprian A, Frasson A, et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Nucl Med* 2004; 31(3): 349-54
68. Lee MC, Joh J, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: the roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control* 2012; 19: 277-285.
69. Kuerer HM, Aysegul AS, Hunt KK, Newman L, Breslin TM, Ames FC et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230: 72-8.
70. Bear H. Indications for neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 3-12.
71. Vigarò A, Sapienza MT, Sampaio AP, Piatto JR, Barros N, Barros A et al. Primary chemotherapy effect in sentinel node detection in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 553-57.

72. Baslaim MM, Al Malik OA, Al-Sobni SS, Ibrahim E, Ezzat A, AJarim D, et al. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2002; 184: 299-301.

73. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese R, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-93.

74. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; 73: 362-9.

75. Nason K, Anderson B, Byrd D, Dunnwald L, Eary J, Mankoff D, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2187-94.

76. Julian TB, Dusi D, Wolwark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 184: 315-17.

77. Tafra L, Verbanac K, Lannin D. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 312-15.

78. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is Sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1080-4.

79. Bland K. Utilization of sentinel lymph node mapping to determine pathologic outcomes for patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 217-219.

80. Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *The Breast J* 2003; 9: 282-7.

81. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cornier JN. Meta-analysis of sentinel lymph-node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93:539-46.

82. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009; 16: 551-63.

83. Classe JM, Bordes V, Champion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 726-32.

84. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2694-702.

85. Lee MC, Joh Jennifer, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: the roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control* 2012; 19: 277-85.

86. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Aysegul AS. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1266-72.

87. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming J, Kuerer H, Newman L, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3480-86.

88. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B, Shimon-Paluch S, Yosepovih A, Oberman B, et al. Timing of sentinel lymph node in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98: 403-6.

89. Piñero A, Giménez J, Vidal Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010; 96: 17-23.

90. Waddington WA, Kesthtgar MRS, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27: 377-391.

91. Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA. Radioguided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): A DGH experience. *Clin Radiol* 2005; 60: 681-6.

92. Phillips N, Coldman A. Comparison of nonbreast cancer incidence, survival and mortality between breast screening program participants and non participants. *Int J Cancer.* 2008;122: 197-201.

93. Moreno M, Wiltgen J, Bodanese B, Schmitt R, Gutfilen B, Barbosa Da Fonseca LM. Radioguided Breast surgery for occult lesion localization correlation between two methods. *J Exp Clin C Research* 2008; 27:1-5.

94. Van der Ploeg IMC, Hobbelink M, Van den Bosch MAAJ, Mali WPTM, Borel Rinke IHM, Van Hillegerberg R. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable breast lesions: A review of the relevant literature. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1-5.

95. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesion. *Br J Surg* 2004; 91: 1575-7.

-
96. Van Esser S, Hobbelink M, Peeters P, Buskens E, Van der Ploeg I, Mali W, et al. The efficacy of “Radioguided Occult lesion localization” (ROLL) versus “Wire-guided Localization” (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: A randomized clinical trial-ROLL study. *BMC Surgery* 2008; 8:9.
97. Pedersen L, Gunnarsdottir K, Rasmussen B, Moeller S, Lanng C. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. *The breast* 2004; 13: 188-193.
98. Rosen P. Intraductal carcinoma. *Rosen’s breast pathology*. 2^o edition. Chapter 13. 311.
99. Swanson GP, Ryneerson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(5): 438-41.
100. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med* 2011; 52: 405-414.
101. Gray RJ, Pockaj BA, Karstaedt PJ, Roark MC. Radioactive seed localization of non palpable breast lesions is better than wire localization. *Am J Surg* 2004; 188: 377-80.
102. Monti S, Galimberti V, Triffiro G, De Cicco C, Peradze N, Brenelli F, et al. Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2928-31.

103. Van Esser S, Hobbelink M, Peeters P, Buskens E, Van der Ploeg I, Mali W, et al. The efficacy of “Radioguided Occult lesion localization” (ROLL) versus “Wire-guided Localization” (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: A randomized clinical trial-ROLL study. *BMC Surgery* 2008; 8:9.

104. Mariscal Martinez A, Solà M, Pérez de Tudela AP, Julian JP, Fraile M, Vizcaya S, et al. Radioguided localization of non palpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *Am J Roentl.* 2009; 193: 1001-9.

105. Van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Loo CE, Olmos RA, Oldenburg HS, et al. Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumor excision of nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 627-32.

106. Pilkington JP, Cortés M, García-Vicente A, González B, Delgado M, Cordero J, et al. Impact of radioguided occult lesion localization on the correct excision of malignant breast lesions: effect of histology and tumor size. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 197-203.

107. Pleijhuis RG, Graafland M, De Vries J, Bart J, S de Jong J, Van Dam G. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2717-30.

108. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184(5): 383-93.

109. Landheer M, Klinkenbijn J, Pasker P, Wobbes Th. Residual disease after excision of non-palpable breast tumours: analysis of tumour characteristics. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 824-28.

110. Acea B, Calvo L, Antolin S, Albaina L, Juaneda M, Santiago P, et al. Propuesta de una estrategia multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. *Cir Esp* 2012; 20: 626-633.

111. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Comm* 2001; 22: 579-586.

112. Krausz Y, Ikeda D, Jadvar H, Langleben D, Birdwell, Strauss H. Non-visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Comm* 2001; 22: 22-32.

113. Bajén MT, Benítez A, Mora J, Ricart Y, Ferran N, Guirao S, et al. Subdermal reinjection: a method to increase surgical detection of the sentinel node in breast cancer without increasing the false-negative rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 338-343.

114. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzo, et al. Risk of internal mammary lymph nodes metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198: 681-4.

115. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol* 2008; 19: 1553-60.

116. Noguchi M, Motomura K, Imoto S, Miyauchi M, Sato K, Iwata H, et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 31-40.

117. Bianchi S, Palli D, Ciatto S. Accuracy and reliability of frozen section in a series of 672 non palpable breast biopsies. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 199.

118. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2003; 79: S19-24.

119. Fernández A, Cortés M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A, et al. Gamma probe sentinel lymph node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Comm* 2001; 22: 361-366.

120. Piato J, Barros A, Pincerato K, Sampaio A, Pinotti J. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 118-120.

121. O-Hea B, Hill A, El-SHirbiny A, Yeh S, Rosen P, Coit D, et al. Sentinel lymph node biopsy in Breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423- 427.

122. Carlson RW, Alfred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 122-192.

123. Jones JL, Zabicki K, Christian RL, Gadd MA, Hughes KS, Lesnikoski BA, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. *Am J Surg* 2005; 190: 517-20.

124. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and Accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007; 109: 1255-63.

125. Shimazu K, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy before versus after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Surg Today* 2011; 41: 311-16.

126. Boughey JC, Suman V, Mittendorf E, Ahrendt G, Wilke L, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310: 1455-1461.

127. Newman E, Sabel M, Nees A, Schott A, Diehl K, Cimmino V, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* 2006; 14: 2946-52.

128. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the ST gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-29.

129. Duveken BY Fontein, Willemien van de Water, J. Sven D. Mieog, Gerrit-Jan Liefers, Cornelis JH van de Velde. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 417-424.

130. Iwase H, Yamamoto Y, Kawasoe T, Ibusuki M. Advantage of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in breast cancer treatment. *Surg Today* 2009; 39: 374-380.

131. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehn T, Fleige B, Hausschild, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609-18.

132. M. Muñoz. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2010; 29: 319-320.

8. ANEXO-INDICES

8.1. INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Características de las LNPM pendiente de tipificar.....	39
TABLA 2. Características de los pacientes con tumores no palpables de mama.....	41
TABLA 3. Estadificación prequimioterapia.....	42
TABLA 4. Tamaño tumoral prequimioterapia.....	43
TABLA 5. Gráfica de porcentaje de pacientes con CM en función de la respuesta tumoral a la quimioterapia.....	44
TABLA 6. Tamaño tumoral postquimioterapia.....	45
TABLA 7. Estadio postquimioterapia. Según anatomía patológica (pTN).....	45
TABLA 8. Anatomía patológica de las LNPM pendientes de tipificar.....	66
TABLA 9. Relación entre tipo histológico y tamaño tumoral respecto al estado de los márgenes de resección en la pieza quirúrgica de las lesiones malignas.....	68
TABLA 10. Relación entre el estado de los márgenes de resección y el resto del parénquima mamario	69
TABLA 11. Porcentajes de detección gammagráfica y quirúrgica del GC.	70
TABLA 12. Tipos histológicos del CM no palpable.....	71
TABLA 13. Bordes de resección en las tumorectomías SNOLL.....	72
TABLA 14. Comparación de resultados entre GC y LA.....	73
TABLA 15. Resultados de detección gammagráfica y quirúrgica del GC en pacientes tratadas con QTNA.....	74
TABLA 16. Tamaño tumoral y respuesta tumoral clínica post-QTNA.....	75
TABLA 17. Comparación de resultados entre GC y LA en CM post-QTNA.....	76

8.2. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Concepto del ganglio centinela.....	10
Figura 2. Vías de administración del radiofármaco.....	19
Figura 3. Identificación de la LNPM mediante mamografía y ecografía	48
Figura 4. Comprobación de correcta colocación de la aguja previa a la administración del radiofármaco mediante mamografía estereotáxica y ecografía	48
Figura 5. Administración intralesional del radiofármaco mediante mamografía esterotáxica y ecografía.....	49
Figura 6. Imágenes gammagráficas de la ROLL.....	50
Figura 7. Técnica ROLL: localización quirúrgica.....	52
Figura 8. Técnica ROLL: localización quirúrgica.....	53
Figura 9. Comprobación mamográfica de la pieza quirúrgica.....	53
Figura 10. Técnica ROLL y GC. Imágenes gammagráficas.....	55
Figura 11. Localización quirúrgica del GC.....	56
Figura 12. Técnica SNOLL. Imágenes gammagráficas.....	58
Figura 13. Técnica SNOLL. Imágenes gammagráficas.....	59
Figura 14. Imágenes gamagráficas ROLL: área extensa de marcaje.....	80

8.3. INDICE DE ABREVIATURAS

BCL-2	B-cell lymphoma
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
BRCA 1	Breast cancer 1
BRCA 2	Breast cancer 2
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
CM	Cáncer de mama
CMI	Cadena mamaria interna
CMLA	Cáncer de mama localmente avanzado
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CLIS	Carcinoma lobulillar in situ
FAC	Fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
GC	Ganglio centinela
GCs	Ganglios centinelas
H-E	Hematoxilina-eosina
IHC	Inmunohistoquimia
LNPM	Lesiones no palpables de mama
LA	Linfadenectomía axilar
MAA	Macroagregados de albumina

MCF	Microcalcificaciones
QTNA	Quimioterapia neoadyuvante
ROLL	Radioguided occult lesion localisation
ROI	Region of interest
S	Sensibilidad
SGC	Sólo ganglio centinela
SGD	Sonda gammadetectora
SNOLL	Sentinel node and occult lesion localisation
TFN	Tasa de falsos negativos
VPN	Valor predictivo negativo
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo



Universitat Autònoma de Barcelona