

DEPARTAMENT D'ANATOMIA I EMBRIOLOGIA  
HUMANA

ESTUDIO ECOGRÁFICO DE LA AFECTACIÓN  
GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE MAMA.

JAVIER BALLESTÍN VICENTE

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 7 d'octubre de 2010 davant un tribunal format per:

- Dra. Amparo Ruiz Torner
- Dr. Francisco Sánchez del Campo
- Dr. José Ramón Sañudo Tejero
- Dr. Tomás Hernández Gil de Tejada

Va ser dirigida per:  
Dr. Francisco Martínez Soriano

©Copyright: Servei de Publicacions  
Javier Ballestín Vicente

---

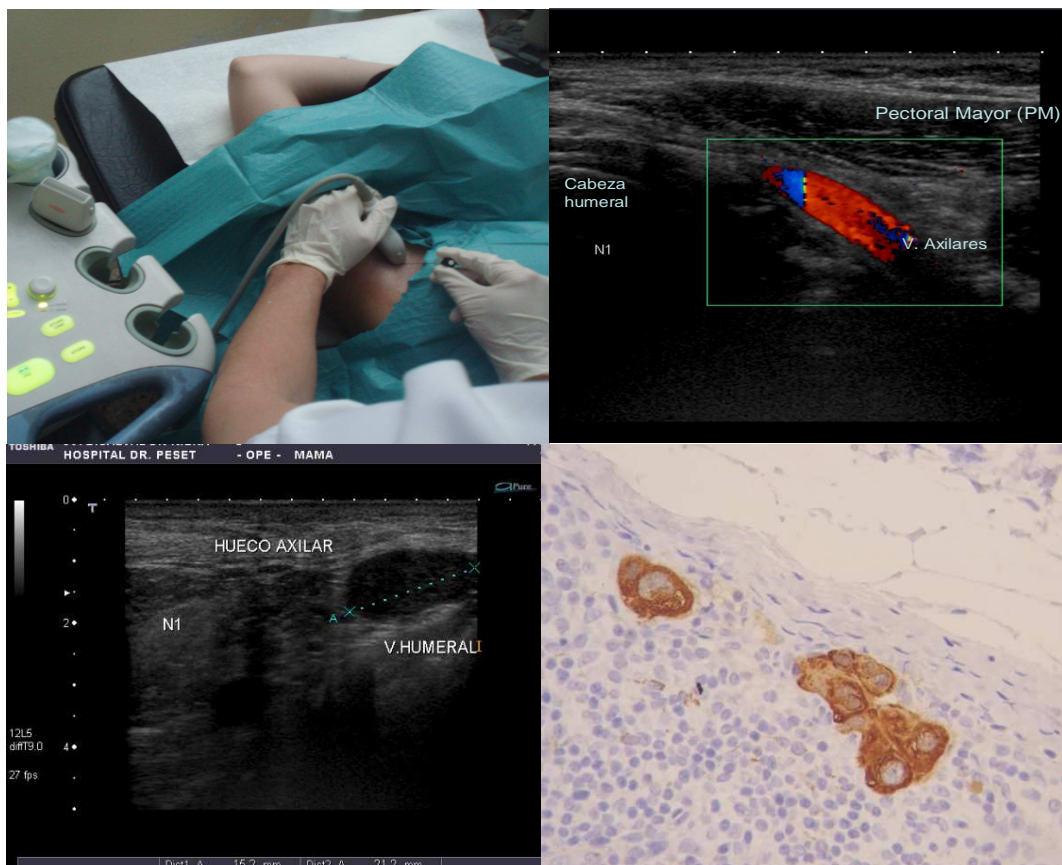
Dipòsit legal: V-3359-2011  
I.S.B.N.: 978-84-370-8003-1

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Arts Gràfiques, 13 baix  
46010 València  
Spain  
Telèfon:(0034)963864115



Facultad de Medicina  
Departamento de Anatomía y Embriología Humana

## ESTUDIO ECOGRÁFICO DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE MAMA



### TESIS DOCTORAL

Presentada por: **Javier Ballestín Vicente**  
Dirigida por: **Prof. Dr. Francisco Martínez Soriano**  
Valencia, 2010

UNIVERSIDAD DE VALENCIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA HUMANA

**ESTUDIO ECOGRÁFICO DE LA AFECTACIÓN  
GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE MAMA**

Memoria presentada por el licenciado en Medicina y Cirugía y  
Especialista en Radiodiagnóstico **Javier Ballestín Vicente**  
para optar al grado de doctor

D. Francisco Martínez Soriano, Catedrático del Departamento de Anatomía y Embriología Humana

CERTIFICA: que la presente tesis doctoral “Estudio ecográfico de la afectación ganglionar en el cáncer de mama” ha sido realizada en el Departamento de Anatomía y Embriología Humana por el licenciado en Medicina y Cirugía Javier Ballestín Vicente para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firma la presente en Valencia, Mayo de 2010

Fdo: Prof. Dr. Francisco Martínez Soriano

A mi familia, en especial a mi padre, por ayudarme en esta larga travesía.

A mi mujer, Petra, por su apoyo y su incansable “fast Doktor” y a Iris, por su energía vital y sus sonrisas

Al doctor Isidro Vizcaíno, inspirador de esta tesis doctoral, excelente persona y un ejemplo del significado verdadero del juramento hipocrático médico.

Al profesor Paco Martínez Soriano, tutor de esta tesis, que conocí en primero de carrera de Medicina y que despertó mi interés por la anatomía y la docencia.

A Sergio Fernández, por su altruismo, su esfuerzo y sus conocimientos en el campo de la estadística.

También quiero mostrar mi agradecimiento a mis compañeros del servicio de Radiodiagnóstico del hospital Dr. Peset, especialmente a Esther, Rosana y Pepa de la sección de la mama, a Lola de Medicina Nuclear, a Magda con su ayuda con la bibliografía, a los miembros del servicio de Archivos y al departamento de cirugía del hospital Dr Peset.

Por supuesto, recordar a mis nuevos compañeros en el hospital de Requena del departamento de Anatomía Patológica (Diego y M<sup>a</sup> Ángeles), de cirugía (Paco) y a mi Jefe (Ramón) y agradecerles sus consejos e indicaciones.

A las mujeres que sufren un cáncer de mama, por su fortaleza, a cuya curación espero aportar mi granito de arena y que son el verdadero objetivo de esta tesis.

## **PRÓLOGO**

El diagnóstico del cáncer de mama ha experimentado grandes avances en los últimos tiempos con una importante implicación tanto en su manejo terapéutico como en su pronóstico a largo plazo. Todo ello ha sido debido a una sensibilización de la población femenina sobre esta patología así como la generalización de la mamografía como método de cribado(1).

Por tanto, además de la exploración clínica tenemos en la actualidad herramientas muy precisas para el diagnóstico del mismo como pueden ser la mamografía, la ecografía o la resonancia nuclear, técnicas que además sirven para dirigir punciones de la tumoración, ya sea para el estudio citológico o anatomopatológico, obteniendo muchas veces el diagnóstico prequirúrgico de cáncer, lo cual permite plantear un tratamiento, ya sea quirúrgico o no, de forma más adecuada.

Sin embargo, para el estudio de la extensión ganglionar, considerado por la gran mayoría de autores como el principal factor pronóstico en el cáncer de mama, hasta hace unos pocos años solamente se utilizaba la palpación axilar del cirujano, una técnica que ha demostrado poseer una baja sensibilidad. Quizás a este hecho no se le daba mucha importancia porque se practicaba de forma rutinaria el vaciamiento axilar ganglionar completo con la consiguiente morbilidad.

Aproximadamente hace diez años comenzó a introducirse en los centros más avanzados la técnica del ganglio centinela en el estudio ganglionar del cáncer de mama como alternativa al vaciamiento ganglionar, técnica que se ha ido imponiendo gradualmente y que hoy en día está aceptada universalmente.

No obstante, la técnica del ganglio centinela presenta unas indicaciones muy precisas. Una de sus contraindicaciones más importantes es la afectación clínica de la axila, que como ya hemos mencionado anteriormente no goza de suficiente precisión.

Para conocer el estado de la axila través de otros medios diferentes a la exploración clínica se han ido probando diferentes técnicas de imagen como la mamografía, tomografía computarizada, radioisótopos, resonancia magnética o la ecografía.

De todas ellas, en los primeros estudios que estaban apareciendo en la literatura era la ecografía la que estaba obteniendo los mejores resultados. Dado que la ecografía axilar era una técnica que ya se estaba aplicando de manera sistemática en nuestro



centro, se decidió la realización de un estudio estadístico para corroborar si era cierto que la ecografía axilar, realizada de forma estandarizada y después de un período de aprendizaje, podía diagnosticar con suficiente fiabilidad la existencia de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico del cáncer de mama.

En caso positivo, se obtendría una herramienta de fácil disponibilidad y escaso tiempo de exploración añadido que permitiría en el mismo momento de la detección del cáncer de mama un estudio de la axila ya adecuado.

Además, al tiempo que se iba desarrollando el estudio, iban apareciendo nuevas publicaciones que apoyaban nuestra línea de actuación, y que reflejaban un interés creciente por esta exploración. A dicho estudio inicial se fueron añadiendo nuevas variables así como un aumento del tamaño de la muestra, lo que finalmente ha originado la realización de esta tesis doctoral.

# **1.ÍNDICE**

## 1. ÍNDICE

<b>1. ÍNDICE.....</b>	<b>8</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
2.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.....	11
2.2. HISTORIA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO.....	13
2.3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO HUMANO.....	29
2.4. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL GANGLIO LINFÁTICO.....	37
2.5. ANATOMÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO MAMARIO.....	43
2.6. FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO.....	47
2.7. ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA.....	51
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>67</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>70</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>72</b>
5.1. TIPO DE ESTUDIO.....	73
5.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	73
5.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO ECOGRÁFICO AXILAR.....	77
5.4. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS NORMALES Y METASTÁSICOS.....	97
5.5. LINFADENECTOMÍA Y TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	108
5.6. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LOS GANGLIOS AXILARES.....	112
5.7. RECOGIDA DE DATOS.....	116
5.8. HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS.....	120
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>121</b>
6.1. RESULTADOS ESTADÍSTICOS.....	122
6.1.1. Estudio de la fiabilidad de la ecografía para detectar infiltración ganglionar en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.....	122
6.1.2. Análisis estadístico descriptivo de los signos ecográficos presentes en los ganglios patológicos (verdaderos positivos).....	138
6.1.3. Análisis de los falsos negativos.....	148
6.1.4. Análisis de la ecografía axilar complementada con citología a través de la punción aspiración con aguja fina (PAAF).....	158
6.1.5. Análisis de los ganglios centinela.....	161
6.2. LIMITACIONES AL ESTUDIO.....	165
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>167</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>178</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>181</b>

## **2. INTRODUCCIÓN**

## **2.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA**

El cáncer de mama es, sin duda, uno de los cánceres más frecuentes con el que nos encontramos en la práctica médica. Para calibrar su importancia y su repercusión tanto en el ámbito médico como en el social podemos examinar los últimos datos epidemiológicos ofrecidos por la Consellería de Sanidad de la Generalitat valenciana(2).

Según estos últimos datos publicados por el sistema de información oncológico de la comunidad valenciana, la tasa de incidencia del cáncer de mama en el año 2003 fue de 84 casos por cada cien mil habitantes, siendo el tumor maligno más frecuente en mujeres, seguido por el de origen colorrectal y el de origen ginecológico. Su edad de presentación se sitúa aproximadamente en los 61 años. Es el tipo de cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia entre las mujeres, suponiendo 22 de cada 100 casos nuevos diagnosticados.

También si nos referimos a la mortalidad, fue el tumor que ocupó el primer puesto en causas de muerte por cáncer en mujeres, por delante del cáncer de origen colorrectal y del de pulmón.

Otro dato a tener en cuenta es la distribución de la mortalidad por edad en mujeres, afectando en un 19% a mujeres en la franja entre 30 y 54 años, un 43% a mujeres en la franja entre 55 y 75 años, y un 38% a mujeres de más de 75 años, por lo que es un cáncer cuya mortalidad alcanza a una importante cantidad de mujeres jóvenes y en edad adulta.

Respecto a la extensión tumoral, hay un 28% que ya presenta afectación ganglionar y otro 6% con metástasis en el momento del diagnóstico.

En la actualidad, debido a los programas de cribado y a las mejoras en el tratamiento, tanto quirúrgico como a nivel adyuvante, la tasa de supervivencia se sitúa en torno al 80% a los cinco años.

Entre las variables pronósticas respecto a la supervivencia, las más importantes son la afectación ganglionar, especialmente cuando existen más de 3 ganglios infiltrados, el presentar metástasis a distancia y el tener receptores estrogénicos negativos.

Todos estos datos epidemiológicos sobre el cáncer de mama son similares a países europeos de nuestro entorno.

## **2.2. HISTORIA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

### **MAMARIO(3-11)**

A través del repaso histórico de la patología mamaria desde la antigüedad hasta hoy puede ya vislumbrarse que en esta patología, además de los conceptos medicoquirúrgicos y su evolución tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de sus diferentes enfermedades, hay que añadir la peculiar idiosincrasia de la mama como órgano, considerándose la misma un elemento variable y único tanto para la propia mujer como para la sociedad.

De forma general puede decirse que la patología mamaria y en especial el cáncer de mama, se ha enfrentado a dos factores negativos importantes: el desconocimiento de su fisiopatología y del comportamiento biológico de la misma y, por otra parte, el pudor mal entendido de las mujeres, quienes han ocultado la enfermedad durante mucho tiempo, consultando con el médico en fases ya muy avanzadas.

Su función es, como en todos los mamíferos, producir y segregar leche para alimentar a las crías. Sin embargo, en la raza humana realiza otras funciones, siendo difícil afirmar si son primarias o secundarias, innatas o adquiridas.

La primera es que en la mujer su función es más que nutricional, llegando a ser catalogada como “maternal”. Gros diferencia entre la mama de los mamíferos del concepto seno en la mujer. Suya es la frase “La mujer cuando se humaniza se convierte en seno”.

Ya desde las venus prehistóricas se asocia la mama con la fecundidad, representando incluso el origen del universo en el mito de la Vía Láctea (la leche materna derramada por la diosa Hera) o en el de Isis (diosa egipcia de la maternidad).



Imagen 2.1. Isis: diosa egipcia de la maternidad. Imagen obtenida de la página web [www.egiptologia.org](http://www.egiptologia.org), por Rosa Thode. La Tierra de los faraones.

La mama ha estado ligada desde siempre al concepto de feminidad, como símbolo de belleza. Además, representa un órgano erótico, apareciendo plasmado dicho erotismo en diferentes muestras de arte e incluso en la moda femenina a través de los siglos.

También puede simbolizar sufrimiento por las enfermedades o los castigos que en ellas sufrían las mujeres. De hecho, su pérdida se consideraba un signo de inferioridad que probablemente también suceda en nuestros días. El caso más famoso es el de Santa Águeda, en el que la tradición cuenta que como castigo por rechazar los impulsos amorosos del gobernador romano de Catania le fueron amputadas ambas mamas, habiéndolas ella ofrecido posteriormente en una bandeja de oro a Dios, quien se las repuso milagrosamente. Por ello, Santa Águeda es la patrona de los cirujanos mamarios y protectora de todas las mujeres afectas de patología mamaria. Otras mujeres mártires castigadas de forma similar fueron Santa Bárbara, Santa Cristina o Santa Apolonia. Este cruel castigo también se recoge en algunos códigos medievales de justicia e incluso aparece ya en el famoso código de justicia del rey de Babilonia Hammurabi (2500 a.C.).



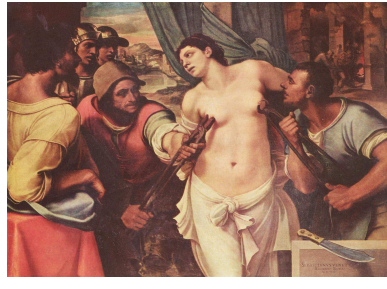


Imagen 2.2. El martirio de Santa Ágata por Sebastiano del Biombo. Imagen obtenida de la página web de la iglesia de Santa Ágatha en Los Ángeles (EEUU).

Otro aspecto a tener muy en cuenta es el que para la mujer la mama es fundamentalmente un órgano estético para sí misma mucho más que para los demás. De ahí la importancia tanto en el tratamiento conservador como en el reconstructivo.

Entrando ya en la historia de las afecciones mamarias existe un primer capítulo relacionado con la lactancia, donde se recogen tanto las formas y posturas para su administración en las diferentes culturas como diversas maneras de aumentar o inhibir la secreción, la sustitución de la leche materna o el tratamiento de las mastitis.

Sin embargo, donde mayor cantidad de documentos ha sido recopilada ha sido en el cáncer de mama; existen datos documentales que permiten asegurar que el cáncer de mama ya fue padecido por la civilización egipcia, etrusca, precolombina e incluso por los propios dinosaurios.

## **Antigüedad**

El archivo médico más antiguo del que se tiene constancia proviene del Antiguo Egipto, donde se han encontrado varios papiros dedicados a este tema, destacando el papiro de Edwin Smith, encontrado en Tebas en 1862.

Dicho papiro data aproximadamente del año 2500-3000 antes de Cristo (a.C.) y es un rollo de 5 metros que contiene 48 casos dedicados a la cirugía, hablando en lo referente a la mama sobre abscesos, traumatismos o heridas infectadas de la misma. El caso nº 45 se titula “Instrucciones en torno a tumores sobre las mamas” e informa al

explorador que una mama que contenga una tumoración caliente al tacto es un caso que no tiene tratamiento. Este tratamiento hace mención a las dos posibilidades disponibles por aquel entonces: quemar la lesión con fuego (cauterización) o a la extirpación mediante instrumentos cortantes. También hace mención de la dureza tumoral y de su crecimiento infiltrativo.

En el Papiro de Ebers, realizado con posterioridad (1500 a.C.), se describe por primera vez el cáncer de mama con metástasis axilares, mencionándose otra vez los tratamientos quirúrgicos empleados.

A pesar de lo primitivo de dichos métodos, transcurrirían al menos 2000 años para encontrar la primera innovación en el tratamiento del cáncer de mama.

## **Grecia clásica**

Herodoto describe el caso de la princesa Atossa, mujer del rey persa Darío quien padecía un cáncer mamario inflamatorio que ocultó durante mucho tiempo por pudor hasta que se le ulceró, siendo Demócenes el que consiguiera curarlo posteriormente.

Polomeo cuenta en el “Juramento del Cielo” que las amazonas mutilaban su propia mama derecha para poder tensar mejor el arco. Eros, el dios del amor, al ver semejante práctica, condenó a las amazonas a sufrir el doble de enfermedades en su única mama. Tal vez ésta sea la explicación de porqué se afecta con mayor frecuencia la mama izquierda que la derecha.

Hipócrates (460-377 a.C.) proporcionó el término de Karquinos o Karquinoma a la enfermedad tumoral causada como consecuencia del desorden entre la bilis negra, la bilis amarilla y la flema (teoría humoral). Atribuyó el origen del cáncer mamario al cese de la menstruación, propugnando que el cáncer oculto (no ulcerado) no debía tratarse ya que aceleraba la muerte, y sólo debían extirparse los tumores ulcerados. Describe un caso de una mujer con telorragia cuya muerte se produjo tras el cese de la misma. No existe constancia de ningún documento de él en que se recomendara un determinado tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama.

## **Período greco-romano (150 a.C.-500 d.C.)**

Leonidas, médico griego que trabajó en la escuela de Alejandría en el siglo I, es considerado como el autor de la primera intervención quirúrgica de la mama. Su método consistía en practicar una incisión en la piel en una zona sana, cauterizando después la hemorragia causada de forma iterativa hasta obtener la extirpación completa de la mama. Como cuidados postoperatorios, pautaba cataplasmas y dietas que evitasen las bebidas frías y los alimentos de digestión pesada.

Celso (25 a.C.-40 d.C.) ofrece la primera descripción clínica del cáncer de mama, describiendo la mama como uno de los lugares de localización de una hinchazón irregular con zonas duras y blandas, dilataciones y tortuosidades venosas, con o sin ulceración, delimitando cuatro estadios clínicos, que abarcaban desde la malignidad aparentemente simple o precoz hasta el cáncer ulcerado con excrecencias y de fácil sangrado. La forma precoz "*Cacoethes*" era la única que podía operarse; si no se trataba evolucionaba a cáncer no ulcerado, tributario únicamente ya de purgas, sangrías y aplicaciones locales, que iría evolucionado al cáncer ulcerado, de mala respuesta a la cirugía.

Galeno (121-201 d.C.) es considerado el médico clásico más importante tras Hipócrates. Nació en Asia Menor, estudió en Alejandría y ejerció en Roma. Estableció que el cáncer de mama escirro era producido por un cúmulo de humor espeso y lento (bilis negra), aconsejando tratamientos locales con belladona u óxido de zinc en los casos ulcerados y vitriolo azul en los ocultos. Sin embargo, si el tumor era voluminoso, lo único indicado era la cirugía. Consideraba que debía favorecerse la menstruación en las mujeres menores de 50 años con baños calientes, ejercicio, medidas dietéticas y masajes, proporcionando incluso medicamentos emenagogos para provocarla. Pensaba que los tumores sólo eran curables en estadios iniciales donde la cirugía podía extirpar todo el tumor, considerando sus ramificaciones como venas rellenas de bilis malsana. Recomendaba dejar sangrar un tiempo las venas así como exprimirlas para vaciarlas de la bilis oscura. La mayor parte de los postulados de Galeno permanecieron en vigor

hasta el siglo XVI, ya que la medicina posterior a él no generó ningún avance significativo.

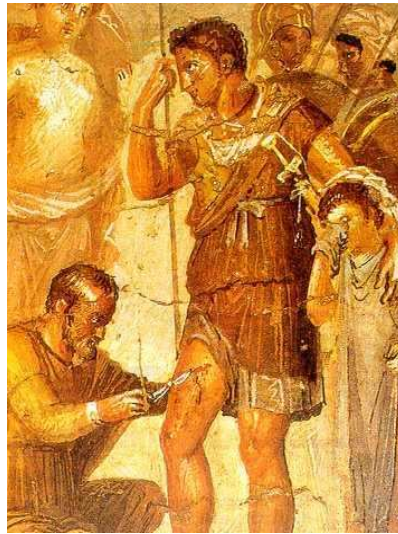


Imagen 2.3. Galeno curando a un gladiador. Imagen obtenida de Crisol Médico de la Península Ibérica en la Antigüedad, de Domingo Salazar García.

## Medievo

Durante este período permaneció vigente la medicina hipocrática apoyada en las ideas de Galeno, conservándose básicamente en los monasterios. De este periodo viene la costumbre de invocar a diferentes santos en función de cada enfermedad, siendo Santa Ágata la patrona de las enfermedades mamarias.

Rhazes (860-932) continuó la medicina hipocrática, indicando la escisión quirúrgica del cáncer de mama sólo cuando podía ser extirpado en su totalidad y se podía cauterizar la herida.

Avicena (980-1037), conocido como el “príncipe de los médicos”, fue médico jefe en el hospital de Bagdad, siendo el autor del *Canon médico*, traducido al latín por Gerardo de Cremona, que permaneció vigente durante siglos, en el que se recomendaba para el tratamiento del cáncer de mama una dieta de leche y la escisión con cauterio.

En España fue Abulcasis (1013-1106) la figura más representativa de esta época. Nacido en Córdoba, sostenía la teoría de que no debía quemarse el tumor directamente sino que primero había que extraer la sangre y posteriormente realizar una incisión circular sobre el tejido sano, dejando sangrar la herida, sin hacer una ligadura rápida. Tan sólo en caso de una extensa hemorragia debería practicarse dicha ligadura.

Lulio, gobernador en Baleares en el siglo XIII, renunció a su cargo y se hizo eremita al descubrir el cáncer de mama que padecía su amada Ambrosia de Castello. En aquellos tiempos se denominaba al cáncer de mama “Zaratan”, término proveniente del árabe saratan (cangrejo).

## **Renacimiento**

Vesalio (1514-1564) fue el primero en romper con la tradición galénica, siendo uno de los grandes especialistas en disección, abogó por la extirpación de la mama y del control de las hemorragias a través de ligaduras.

Ambroise Paré (1510-1590) ofrece una detallada descripción clínica del cáncer de mama, utilizando también las ligaduras en vez del cauterio o el aceite hirviendo. Usaba placas de plomo para comprimir las lesiones y así disminuir su aporte sanguíneo y, con ello, su crecimiento. Llegó a ser el cirujano particular de cuatro reyes franceses diferentes.

Bartolomé Carbol fue el primero que consideró que la mastectomía no era suficiente y que el pectoral subyacente también debía ser extirpado.

Miguel Servet (1509-1553) fue el primero que indicó que además de la extirpación del músculo pectoral debían extirparse los ganglios descritos por Paré, principios que más tarde serían recogidos en las técnicas de mastectomía moderna.



Imagen 2.4. Retrato de Miguel Servet. Extraído de la página web de [orders@leabooks.com](mailto:orders@leabooks.com)

Scultetus (1595-1645), famoso cirujano alemán de la época, practicó la intervención del cáncer de mama a través de grandes ligaduras situadas en la base de la mama para realizar la tracción de la misma y evitar la hemorragia, realizando posteriormente la hemostasia.

A principios del siglo XVII, Marco Aurelio Severino comienza a practicar una mastectomía radical, con extirpación de los ganglios linfáticos axilares. En esta época ya se intuye que los ganglios axilares son los órganos a los que primero se extiende el cáncer de mama. Este autor distingue por primera vez la evolución benigna o maligna de los tumores.

Gerard Tabor, en su tesis titulada “*Un nuevo método de extirpación del cáncer de mama*”, publicada en 1721, describía un instrumento parecido a una guillotina que simplificaba la intervención quirúrgica.

## **Siglo XVIII**

A principios del siglo XVIII comienza la era de la Ilustración, época en la que los cirujanos se hacen más científicos, separándose los oficios de barbero y cirujano, obteniendo estos últimos el título de medicina. John Hunter desarrollará la cirugía experimental y la patología quirúrgica en esta época.

Angelo Nannoni, cirujano florentino, fue el primer autor de un tratado sobre patología mamaria “*Tratatto chirurgico delle malattie delle mammelle*” (1746), donde hablaba de la posibilidad de diseminación del tumor a través de los vasos sanguíneos. Discípulos suyos serían Le Dran y Petit.

Esta idea de diseminación sanguínea del tumor se irá desarrollando, llegando a la conclusión de que el tumor mamario puede diseminarse por los vasos sanguíneos y linfáticos hacia los ganglios axilares, los pulmones, el cerebro y los huesos. Francoise Le Dran (1685-1770) será el primero que a esta diseminación la denomine metástasis. Él consideraba que el cáncer de mama en estadios iniciales era un proceso local, empeorando su pronóstico cuando aparecía la diseminación linfática, contradiciendo la teoría humoral de Galeno, vigente hasta ese momento.

Pieter Camper describió los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna y Paolo Mascagni, años más tarde, describió así mismo el drenaje linfático pectoral.

Petit (1674-1758), primer presidente de la academia francesa, fue quien más influyó en la evolución técnica de las intervenciones mamarias. En su “*Traité des Opérations*” estableció el criterio de que el origen del cáncer mamario estaba en los propios ganglios axilares, por lo que la mama, el músculo pectoral mayor y los ganglios axilares debían ser extirpados en todos los casos. Esta premisa fue la base de la mastectomía radical clásica desarrollada por el cirujano americano Halsted un siglo después.

## **Siglo XIX**

A lo largo de este siglo se produjeron dos grandes contribuciones a la cirugía y por ende a la cirugía mamaria, como fueron la introducción de la anestesia en 1846 por Morton y los principios de antisepsia por Lister en 1867.

A principios de este siglo apareció la técnica quirúrgica de Young, que trataba los cánceres mamarios mediante técnicas de compresión continua. Ello evitaba complicaciones como hemorragias e infecciones aunque no detenía el avance de la enfermedad. Arnott diseñaría un corsé con un balón de aire para comprimir la mama enferma.

Bell, en cambio, era partidario de extirpar toda la mama aun cuando el tumor primario fuera pequeño, pudiendo en estos casos respetar los pectorales y parte de la piel, realizando una disección axilar con incisión quirúrgica aparte. Esta técnica recuerda la cirugía conservadora en la actualidad.

Velpeau (1795-1867) publicó la primera gran monografía francesa sobre enfermedades de mama, en el que refería haber asistido hasta 1000 tumores de mama, obteniendo una mortalidad de sólo el 5%. Introdujo el término de carcinoma “*en coraza*” y, con la mayor resolución de los nuevos microscopios, distinguió tres tipos diferentes de cáncer: el escirro, el encefaloide y el fibroplástico.



Imagen 2.5. The Anatomy lesson of Doctor Velpeau (1795-1867) por Francois Feyen-Perrin. Imagen obtenida de la página web Allposters.com

Virchow (1821-1902) aplicó los conceptos celulares al estudio de la histología tumoral y su patogenia concluyendo que el crecimiento de los tejidos se realizaba por división de células preexistentes, y que el origen de todos los tumores malignos se debían a cambios heterólogos del tejido conectivo.

James Paget (1814-1899) publicó en 1874 en Londres su tratado llamado “*Enfermedad de la areola mamaria que precede al cáncer de la glándula mamaria*”. En él comunica una mortalidad operatoria del 10%.



Charles Moore (1821-1879) enunció dos principios quirúrgicos que consistían en que el tumor siempre debía ser extirpado por completo, nunca escindido, y que las recidivas se producían por diseminación centrífuga desde el tumor primario sin tener un origen independiente, como hasta entonces se creía.

Billroth, líder de la influyente escuela vienesa de la época, clasificaría los cánceres mamarios en cuatro tipos: medular, simple, escirro y coloide, y relacionaría cada tipo con un comportamiento clínico diferente. Introdujo el concepto de que el cáncer mamario debía ser diagnosticado desde el punto de vista patológico, proponiendo la mastectomía simple y extirpando los ganglios axilares únicamente cuando estuvieran aumentados de tamaño.

Durante mucho tiempo se pensó que el cáncer de mama tenía un comportamiento locorregional, teniendo su origen en la mama, desde donde se extendía hacia los ganglios axilares y de éstos, a través del torrente circulatorio, al resto del organismo. Fue Halsted (1852-1922) el principal impulsor de dicha teoría, favoreciendo la mastectomía radical. Para él la clave del éxito del tratamiento consistía en una extirpación total y rápida de todos los elementos de la mama, incluyendo el pectoral menor (más adelante también incluiría el pectoral mayor), los ganglios axilares y de la fosa infraclavicular y supraclavicular. Realizó su primera mastectomía en el hospital de John Hopkins de Baltimore en 1882. Sus resultados respecto a la supervivencia fueron muy superiores al resto de cirujanos de la época (70% a los 3 años y 34% a los 5 años), por lo que la mastectomía radical se convirtió en la operación habitual para el tratamiento del cáncer de mama. Era un modelo de cirugía oncológica que se mantuvo hasta la segunda mitad del siglo XX.

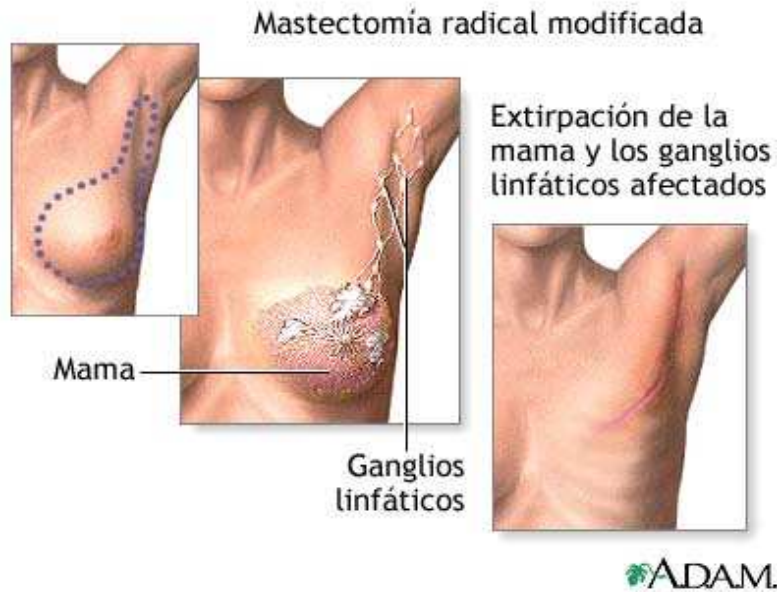


Imagen 2.6. Esquema de la técnica de mastectomía radical modificada de Halsted. Imagen obtenida de la página web lookfordiagnosis.com

## Siglo XX

Fundamentalmente en la primera parte de este siglo siguió perdurando la técnica radical de Halsted(12), aunque lentamente se fueron incorporando otros métodos no quirúrgicos para el tratamiento del cáncer de mama.

Gask y Keynes, tras el descubrimiento del radio por madame Curie, fueron los primeros en utilizar agujas de radio en el tratamiento de los tumores de mama inoperables, extendiéndolo más tarde a los cánceres locales. Keynes publicó en 1939 sus resultados del tratamiento con excisión local y agujas de radio, que presentaban una supervivencia similar a la mastectomía radical, pero con menor mutilación y linfedema del brazo.

Baclesse en 1960 propugnó que la tumorectomía seguida de radioterapia en estadios I y II presentaba resultados similares a la técnica de mastectomía clásica.

Respecto al tratamiento hormonal, su primer hito aparece cuando Beatson en 1896 practica una ovariectomía como tratamiento de un cáncer de mama avanzado. Dodds sugeriría el valor terapéutico de los estrógenos y los andrógenos, sintetizando el

estilbestrol como tratamiento hormonal. En los últimos años se han realizado diferentes estudios sobre el crecimiento tumoral, identificando receptores para la prolactina, los estrógenos o la progesterona, siendo dichos receptores marcadores de dependencia y respuesta hormonal, con un factor pronóstico asociado.

Paul Erlich consiguió en 1898 aislar el primer agente alquilante *Salvarsan*, acuñando el término quimioterapia. Desarrolló la mostaza nitrogenada. Más adelante, agentes análogos a dicha mostaza nitrogenada como el busulfán, la ciclofosfamida, el clorambucil o la fenilalanina serían introducidos en la práctica clínica, conservando plena vigencia en nuestros días. En 1956 se inició el estudio denominado “*Nacional Surgical Adjuvant Breast Project*” donde se analizaba de forma comparativa la eficacia del tratamiento basado en la cirugía frente a la radioterapia y a la quimioterapia. En 1981 el grupo de Milán representado por Bonadonna y Valagusa fue el primero en demostrar el aumento de la supervivencia producido por el tratamiento multidroga, quimioterápicos que actualmente siguen siendo parte básica del tratamiento del cáncer de mama.

En cuanto a las técnicas de imagen encontramos la primera referencia en un médico alemán llamado Salomón que en 1913 realizó radiografías de 3000 mamas amputadas correlacionando las imágenes con las historias clínicas de las pacientes. En 1927 sería Kleinschmidt también en Alemania quien escribió un texto donde se incluía la mamografía como método diagnóstico, que en aquel tiempo no fue aceptado. Gerhoson-Cohen de Filadelfia estudió los diferentes patrones tumorales en la mamografía, demostrando en 1948 su validez para el diagnóstico del cáncer de mama. Actualmente, es la primera prueba de imagen a realizar y es el pilar fundamental en el programa de cribado del cáncer de mama.

En 1895 Vizenz Czerny transplantó un gran lipoma para reemplazar la mama extirpada por un proceso benigno. Un año después Tansini comunicó la primera mastectomía radical con cirugía reconstructiva, utilizando un colgajo musculocutáneo del dorsal ancho. En 1954 se introdujo la esponja de alcohol de polivinilo, sin resultados satisfactorios habiendo de esperar hasta 1963 para que Cronin y Gerow utilizaran la silicona que, con pequeños cambios en su conformación, permanezca la prótesis mamaria con gel de silicona como pieza clave en la cirugía mamaria reconstructiva.

Desde el punto de vista de la cirugía, la primera tendencia consistió en ampliar el número de estructuras extirpadas en el tratamiento radical, incluyendo la cadena mamaria interna (Urban 1952), los ganglios supraclaviculares y mediastínicos (Wangesteen 1949) e incluso la amputación interescapulomamotorácica de Prudente en Sao Paulo, que se considera como la técnica más agresiva en la historia de la cirugía de mama.

Sin embargo, la aparición de estudios que igualaban la supervivencia de la mastectomía radical a la de cirugías más conservadoras junto a radioterapia (McWhirter, 1948), hicieron que las técnicas fueran paulatinamente haciéndose cada vez menos radicales. Así comenzaron las mastectomías radicales modificadas, bien conservando el pectoral mayor (técnica de Patey(13) y Dyson), o conservando ambos pectorales (técnica de Madden, Auchincloss(14). Además, se asocia la mastectomía tipo Patey con el vaciamiento axilar completo y la tipo Madden o Auchincloss al vaciamiento axilar externo, aunque muchos cirujanos que respetan ambos pectorales realizan el vaciamiento axilar completo(15).

Además, comienzan a seleccionarse los pacientes candidatos a cirugía(16, 17), estableciéndose contraindicaciones absolutas para la mastectomía (carcinoma inflamatorio, metástasis supraclaviculares, metástasis a distancia, metástasis axilares infiltrando los paquetes vasculonerviosos, edema linfático del miembro) y la realización de la triple biopsia, tomando muestras de la mama, el vértice de la axila y la cadena mamaria interna en el primer espacio intercostal; si alguna de estas dos últimas era positiva, el caso era considerado no quirúrgico.

A finales de la década de los 60 fueron Fisher(18) y Edwin quienes, a través de diversos ensayos clínicos, demostraron que los vasos linfáticos y los sanguíneos están estrechamente relacionados y que no son barreras efectivas para detener la propagación del tumor. También comprobaron que en los ganglios linfáticos existían células linfáticas capaces de destruir células tumorales por lo que, cuando en el estudio anatomopatológico no se encontraba afectación ganglionar podía deberse a este motivo y no a que estuvieran libres de enfermedad, por lo que ya podría haber diseminación a distancia pese a encontrar ganglios negativos. También pusieron de manifiesto la

importancia de factores biológicos de los huéspedes en el desarrollo de las metástasis y de la existencia de células tumorales latentes que más adelante podrían producir metástasis letales. Fueron los que acuñaron la teoría del cáncer de mama como enfermedad sistémica, una teoría radicalmente enfrentada a la de Halsted.

Actualmente se considera que ninguna de las dos teorías es completamente correcta sino que habría que plantearse una hipótesis intermedia, donde en muchos pacientes la invasión axilar precedería a las metástasis a distancia, que estos ganglios son barreras inefectivas frente a la diseminación del tumor, pero que no siempre que estos estén afectados debe existir diseminación sanguínea y que algunos pacientes con cáncer de mama presentan una enfermedad sistémica, pero no todos.

La cirugía conservadora se estableció definitivamente tras la publicación de un estudio por Veronesi y Salvadori(19) del hospital de Milán donde se igualaba la supervivencia en los tumores iguales o menores a 2 cm y axila clínicamente negativa entre los pacientes tratados con mastectomía radical clásica y la cuadrantectomía con márgenes de resección libres y vaciamiento ganglionar completo, seguida de radioterapia sobre el volumen mamario. Aquellos pacientes que presentaban afectación de ganglios linfáticos también recibían ciclos de quimioterapia compuesto de ciclofosfamida, metrotexato y 5-fluorouracilo (CMF). También se publicó un artículo del Medical Anderson Hospital de Houston donde se establecía que para estadios I y II la mastectomía radical y la cirugía conservadora con radioterapia obtenían resultados similares en tasas de supervivencia a los 5 y a los 10 años(20). Actualmente se considera que con el vaciamiento axilar externo (niveles I y II) y conservación del pectoral menor se obtienen los mismos resultados (técnica actual).

Finalmente fue en la reunión de los “*Nacional Institutes of Health Consensus*” en 1991 donde se terminó afirmando que el tratamiento conservador de la mama era el método apropiado en los estadios I y II, y preferible porque conservando la mama presentaba un índice de supervivencia similar a la mastectomía.

Charles M Gros (1910-1984) fue matemático, médico, radiólogo y cancerólogo, considerándose como el padre de la especialidad médica de la senología. Fue el creador en 1960 en el hospital de Estrasburgo del primer servicio médico del mundo dedicado al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mamarias. En 1976 crearía la Sociedad

Internacional de Senología, que hoy agrupa a más de treinta sociedades de diferentes nacionalidades.

Con el desarrollo en la última década de los programas de cribado se ha aumentado la tasa de detección tumoral en lesiones no palpables, experimentándose un descenso en la mortalidad del cáncer de mama.

Estudios realizados en los últimos diez años han demostrado que el drenaje del cáncer de mama sigue un orden escalonado, como propugnaba Halsted hace 150 años, y si el primer ganglio de la cadena hacia el que drena la linfa no está afecto, la probabilidad de que existan ganglios afectados más allá es menor del 5%, por lo que detectando y estudiando dicho ganglio puede no realizarse el vaciamiento ganglionar con la disminución de la morbilidad que ello comporta (paresias, parestesias, linforrea, linfedema crónico).

El factor pronóstico más importante es la existencia o no de afectación ganglionar por lo que hasta ahora se realizaba de forma sistemática el vaciamiento ganglionar, aunque actualmente ya aparece de forma creciente la técnica del ganglio centinela como parte del manejo quirúrgico del cáncer de mama.

Por tanto, en la actualidad el tratamiento conservador en el cáncer de mama se considera de elección, habiendo quedado reservados la mastectomía y el vaciamiento axilar para los casos más desfavorables(21).

## **2.3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO**

### **HUMANO(22-24)**

#### **1. Definición y funciones**

El sistema linfático consta de un líquido, la linfa, que fluye a través de los vasos linfáticos, determinados órganos y tejidos, y de la médula ósea roja. Esta última contiene las células madre de las que se originan los linfocitos. La composición del líquido intersticial y la linfa es, en lo fundamental, idéntica, y la diferencia entre ellos radica en su localización. Después de que el líquido recorra los espacios intersticiales y pase a los vasos linfáticos, su nombre cambia al de linfa. El tejido linfático es un tipo especializado de tejido conectivo que contiene numerosos linfocitos.

El sistema linfático desempeña tres funciones principales:

1. **Drenaje del líquido intersticial.** Los vasos linfáticos drenan el líquido intersticial excesivo de los espacios de los tejidos (aproximadamente el 10% del total del líquido intersticial).
2. **Transporte** de lípidos alimentarios, proteínas y macromoléculas. Los vasos linfáticos transportan los lípidos y vitaminas liposolubles (A, D, E y K) que se absorben en el tubo digestivo.
3. **Facilitación de la respuesta inmunitaria.** El tejido linfático inicia respuestas muy específicas, dirigidas contra microbios o células anormales. Los linfocitos, con ayuda de los macrófagos, reconocen células extrañas, microbios, toxinas y células cancerosas, y responden de dos formas principalmente. Los linfocitos T destruyen a los invasores causando su lisis o con la liberación de sustancias citotóxicas (que producen la muerte celular), mientras que los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, los cuales son proteínas que se combinan con sustancias extrañas específicas y las destruyen.

Todos los tejidos del cuerpo, con la excepción de los tejidos avasculares, el sistema nervioso central, la médula ósea roja o ciertas partes del bazo, tienen vías linfáticas que drenan el exceso de líquido directamente desde los espacios intersticiales.

Los vasos linfáticos se originan como capilares linfáticos, los cuales son conductos cerrados en un extremo que se localizan en los espacios intercelulares. Justo en el punto en que los capilares sanguíneos convergen y forman vénulas y venas, los linfáticos se unen y dan origen a los vasos linfáticos más grandes, similares a las venas en su estructura, si bien de paredes más delgadas y con más válvulas. A intervalos variables en dichos vasos hay estructuras de tejido linfático, los ganglios linfáticos. En la piel, los vasos linfáticos mencionados están en el tejido subcutáneo y generalmente acompañan a las venas, mientras que en las vísceras suelen seguir el trayecto de las arterias y formar plexos o redes alrededor de las mismas.

### Lymph Capillaries in the Tissue Spaces

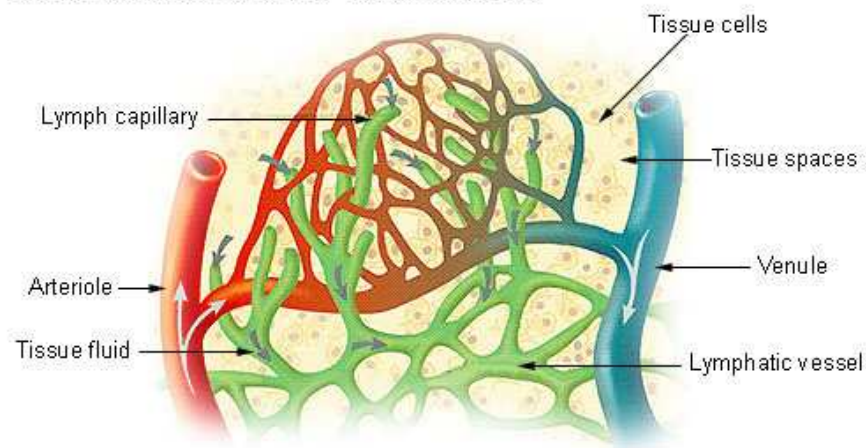


Imagen 2.7. Esquema extraído del libro Structure and function of the Human Body. 11th Ed. Thibodeau, Patton. Mosby, 2000

## 2. Estructura del sistema linfático

### a) Capilares linfáticos:

Estos capilares se encuentran en prácticamente todo el organismo (excepto en los tejidos mencionados anteriormente), con un diámetro poco mayor que los capilares sanguíneos (15-75 micras) y con una longitud de 0.5 milímetros (mm). La estructura especial de estos capilares permite que el líquido intersticial fluya al interior de los mismos, pero no hacia fuera. Los bordes de las células endoteliales que componen la pared de un capilar linfático están superpuestos; cuando la presión es mayor en el líquido intersticial que en la linfa, las células se separan ligeramente, como al abrirse



una válvula unidireccional, y el líquido entra en el capilar. Si la presión es mayor en este último, las células se adhieren estrechamente entre sí e impiden que la linfa regrese al líquido intersticial. Los filamentos de anclaje, dispuestos en ángulo recto al capilar, fijan las células endoteliales de éste al tejido circundante. La acumulación excesiva de líquido en los tejidos y el edema consecuente empuja dichos filamentos, lo cual agranda los espacios entre las células endoteliales y permite que fluya más líquido dentro del capilar linfático.

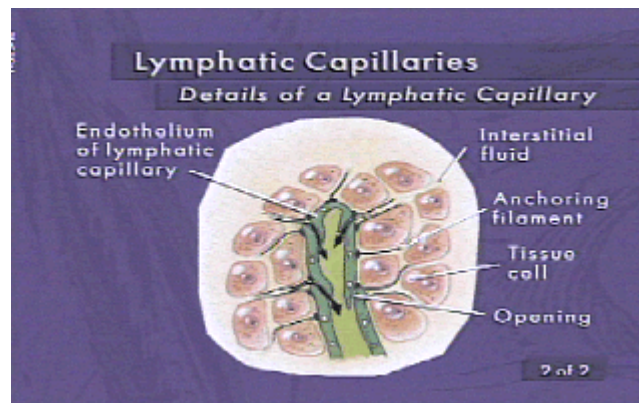


Imagen 2.8. Esquema de un capilar linfático. Obtenida de la página web de The Franklin Institute. 1996-2008.

#### b) Colectores linfáticos prenodales:

Su función es transportar la linfa desde los capilares hasta los ganglios linfáticos. En ellos, las paredes están más estructuradas, la membrana basal está más desarrollada y aparecen válvulas en su luz. La primera válvula se localiza donde se inicia el colector. Las uniones intercelulares se hacen más juntas y más impermeables a moléculas de gran tamaño. Son permeables al agua y a pequeñas moléculas.

En su pared se pueden distinguir tres capas diferentes:

- a) La **íntima**, formada por un endotelio, una membrana basal y una capa de tejido subendotelial. Presenta válvulas, que están formadas por un repliegue del endotelio con un eje conjuntivo. Las válvulas son más numerosas y cercanas que las venosas. En los espacios intervalvulares los vasos linfáticos están más dilatados. Las válvulas son semilunares y se colocan por pares a la misma altura. A medida que aumenta el tamaño del colector disminuye el número de válvulas y el espacio intervalvular aumenta.
- b) La **muscular** media, con células musculares de disposición helicoidal.

c) La **adventicia**, con fibras colágenas y elásticas. En ellas existen vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

Estos colectores a nivel de las extremidades constituyen dos grandes sistemas: el superficial o supraaponeurótico y el profundo o subaponeurótico. Ambos se localizan en vecindad a sus venas correspondientes y llevan un recorrido rectilíneo.

### **c) Los ganglios linfáticos:**

Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados que se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos, repartidos por todo el organismo.

En el cuerpo humano existen entre 500 y 1000 ganglios linfáticos. Todo vaso linfático debe pasar por un ganglio antes de desembocar en el torrente sanguíneo. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio, saliendo por el hilio las venas y los vasos eferentes. Por este mismo hilio entran las arterias y los nervios que se irán distribuyendo en el interior del ganglio a través de trabéculas.

En general, los ganglios se reúnen formando cadenas ganglionares, aunque en ocasiones pueden aparecer ganglios solitarios, como el ganglio preauricular o el ganglio tibial anterior. Teniendo en cuenta su localización podemos distinguir entre ganglios colectores, ganglios superficiales y ganglios profundos.

La estructura histológica y la fisiología específica del ganglio linfático serán descritas en el siguiente apartado.

### **d) Colectores postnodales:**

Salen del hilio de los ganglios y se dirigen a un nuevo grupo de ganglios, o bien a los grandes troncos linfáticos. Su estructura es similar a los colectores prenodales, con un aumento progresivo de la luz y del grosor de los mismos, a expensas fundamentalmente de la media y la adventicia. Poseen válvulas tricúspides.

**e) Troncos linfáticos:**

Drenan ya grandes regiones del cuerpo. Se unen a partir de la unión de diversos colectores postnodales, y a su vez forman, al fusionarse entre ellos, los conductos linfáticos. Su estructura es trilaminar y tienen abundantes válvulas. Al igual que los colectores, tienen nervios y vasos a nivel de la adventicia.

A nivel del tórax encontramos tres troncos:

A – *tronco yugular*, procedente de los ganglios cervicales profundos, que drenan los linfáticos de la cabeza y del cuello.

B – *tronco subclavio*, que recibe la linfa de los miembros superiores.

C – *tronco mediastínico*, que drena la cadena ganglionar de la mamaria interna, de las vísceras torácicas y de los espacios intercostales.

A nivel del abdomen también existen tres troncos principales:

A - *tronco lumbar derecho*.

B – *tronco lumbar izquierdo* que, junto al derecho, drena los ganglios de la mitad inferior del cuerpo.

C – *tronco intestinal*, que recoge la linfa abdominal y de las vísceras, vertiéndola al tronco lumbar izquierdo.

Los troncos lumbares se unen en la cisterna de Pecquet, donde se inicia el conducto torácico.

**f) Conductos linfáticos:**

Existen dos conductos colectores que no son simétricos: el conducto torácico y la gran vena linfática. La estructura es similar a las venas del mismo calibre, pero la media está más desarrollada y tiene más células musculares dispuestas longitudinal y circularmente. La adventicia está menos desarrollada, pero contiene los vasa vasorum y filetes nerviosos, como las venas.

**1- Conducto torácico:**

Es el colector más importante y recoge la linfa de todos los linfáticos del cuerpo excepto de la mitad derecha de tórax, cuello y cabeza, y brazo derecho. Se inicia a nivel de la parte superior del abdomen por fusión de los colectores linfáticos

infradiafragmáticos. En su origen existe una zona ensanchada: la cisterna de Pecquet. A nivel del tórax asciende entre la aorta y la vena ázigos y, posteriormente por el lado izquierdo del esófago, desembocando, a modo de cayado, en el ángulo venoso yugulosubclavio izquierdo. Su longitud es de 20 a 30 centímetros, y su diámetro de 3-5 mm. No tiene válvulas excepto en su trayecto distal.

## 2- Conducto linfático derecho:

También llamado gran vena linfática. Se forma por la unión de los troncos yugular, subclavio y broncomediastínico derecho. Drena la linfa procedente del miembro superior derecho y de la parte derecha de cabeza, cuello y tórax. Está situado en la parte anterolateral de la base del cuello, delante del músculo escaleno anterior, desembocando en el ángulo venoso yugulosubclavio derecho. Su diámetro es de 2 mm y su longitud de 15-20 cm. En el punto de desembocadura se observan uno o dos repliegues valvulares.

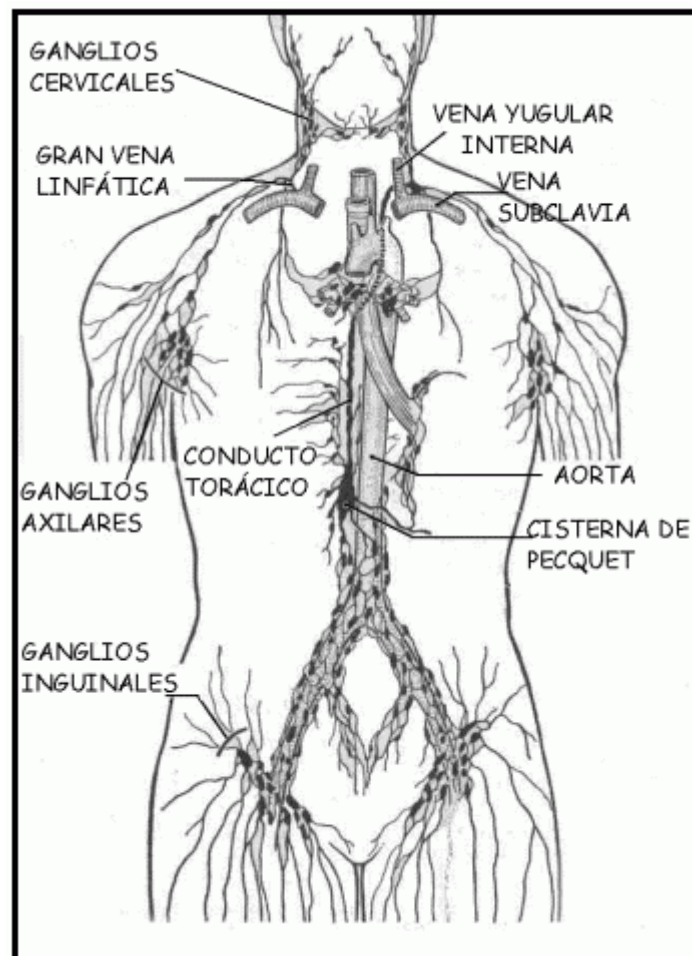


Imagen 2.9. Esquema de la anatomía del sistema linfático. Imagen obtenida de la página web de monografias.com

### 3. Composición y fisiología del sistema linfático

La linfa es líquido intersticial que penetra en los linfáticos. Por tanto, su composición es casi idéntica a la del líquido intersticial en la parte del cuerpo de la cual proviene. La concentración proteica del líquido intersticial en los tejidos periféricos es aproximadamente de 2 g/dl. Sin embargo, en determinados tejidos como en el intestino puede alcanzar hasta 3-4 g/dl o incluso 6 g/dl en el hígado, lo que hace que la linfa torácica alcance al mezclarse hasta 3-5 g/dl. También es una vía importante de absorción de lípidos, por lo que tras una comida copiosa en grasas, la linfa del conducto torácico puede alcanzar hasta el 1-2% de su composición en lípidos. Hasta microorganismos bacterianos pueden alcanzar los capilares linfáticos y llegar al sistema linfático acompañando a la linfa.

Aproximadamente fluyen a la hora 120 mililitros (ml) de linfa al sistema venoso en reposo. El ritmo del intercambio linfático viene determinado por dos factores: 1) la presión del líquido intersticial y 2) el grado de actividad del sistema linfático.

Los factores que aumentan la presión del líquido intersticial y, por ende, el flujo linfático son: presión capilar elevada, presión coloidosmótica plasmática reducida, aumento de las proteínas del líquido intersticial y aumento de la permeabilidad de los capilares. Todos estos factores hacen que el equilibrio del intercambio de líquido en la membrana capilar favorezca su movimiento hacia el intersticio, con lo que aumentan el volumen de líquido intersticial, la presión de líquido intersticial y el flujo de linfa a la vez.

En todos los conductos linfáticos existen válvulas, que permiten el flujo linfático desde los capilares linfáticos hacia el linfático colector. En los linfáticos mayores hay válvulas cada pocos milímetros, en los pequeños aún están más próximas entre sí. Estudios cinematográficos de vasos linfáticos han demostrado que cada vez que un vaso linfático es distendido por líquido, el músculo liso de su pared se contrae automáticamente. Además, cada segmento del vaso linfático entre válvulas sucesivas funciona como una bomba automática separada. Por lo tanto, el llenado de un segmento hace que se contraiga, y el líquido es impulsado a través de la válvula hacia el segmento linfático que sigue. En un vaso linfático grande, esta bomba linfática puede alcanzar presiones de hasta 25-50mm de Hg si se bloquea el flujo de salida del mismo.

Además de la acción de bomba causada por la contracción intrínseca de las paredes de los vasos linfáticos, cualquier factor externo que comprima el vaso linfático también originará su bombeo. En orden de importancia los factores son: contracción muscular, movimiento de las diversas partes del cuerpo, pulsaciones arteriales, compresión de los tejidos por objetos externos al cuerpo. Evidentemente, con el ejercicio el flujo linfático aumentará mucho, hasta 10-30 veces su actividad. Por otra parte, en periodos de inactividad, dicho flujo será casi inapreciable. Además, de la bomba linfática en los vasos linfáticos grandes, también existe una bomba linfática en los capilares linfáticos, debido a la peculiar configuración de los mismos. Serán los filamentos contráctiles de actinmiosina presentes en las células endoteliales de dichos capilares linfáticos quienes, a través de contracciones rítmicas, bombeen en primera instancia a la linfa, colaborando con el sistema de bombeo de los vasos linfáticos más grandes.

Por tanto, hay dos factores que determinan el flujo linfático que son la presión del líquido intersticial y la actividad de la bomba linfática.

## 2.4. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL GANGLIO LINFÁTICO(23, 24)

Los ganglios linfáticos son pequeños órganos dispuestos en grupos o cadenas que se localizan en lugares donde los vasos linfáticos que drenan una región anatómica convergen y forman vasos linfáticos más grandes, como pueden ser el cuello, las axilas, la ingle y la región paraaórtica.

Tienen principalmente dos funciones:

1- actúan por medio de sus células fagocitarias como filtros inespecíficos para materia particulada como son los microorganismos o el carbón, evitando que lleguen a la circulación general.

2- ofrecen un mecanismo por el que los linfocitos pueden interactuar con nuevos antígenos y con las células presentadoras de antígenos (CPA) en una interfase que se encuentra entre la linfa y la sangre. Tras el reconocimiento de un determinado antígeno por unos pocos linfocitos, los ganglios linfáticos facilitan la proliferación de las células activadas y la amplificación de la respuesta inmunitaria al formar clones de linfocitos.

Cuando están en reposo, miden apenas unos pocos milímetros, pero pueden experimentar un gran crecimiento ante las demandas funcionales.

Existen tres grupos de células funciones en el ganglio linfático:

a) **Las células linfoides**, que son los linfocitos de todos los tipos y subtipos, que la mayor parte entra vía sanguínea aunque una pequeña parte lo hace por el vaso linfático aferente dependiente de un determinado tejido.

b) **Las células inmunológicas accesorias**, que comprenden diversos macrófagos, tanto los que realizan la función de presentación de antígeno como los que fagocitan partículas.

c) **Las células del estroma**, que no poseen una función inmunológica activa, entre las que se encuentran las células endoteliales linfáticas y vasculares y los fibroblastos.

El ganglio linfático es un órgano de morfología arriñonada con una cápsula fibrocolagenosa desde la cual se extienden trabéculas fibrosas hacia el interior del ganglio para formar un armazón de soporte

La superficie convexa de la glándula está penetrada por vasos linfáticos aferentes, mientras que en el hilio se encuentra el vaso linfático eferente que transporta la linfa hacia los vasos linfáticos colectores de mayor tamaño. A su vez, estos vasos linfáticos drenan en ganglios más proximales o en cadenas de ganglios antes de entrar en la sangre, ya sea a través del conducto torácico o del conducto linfático derecho.

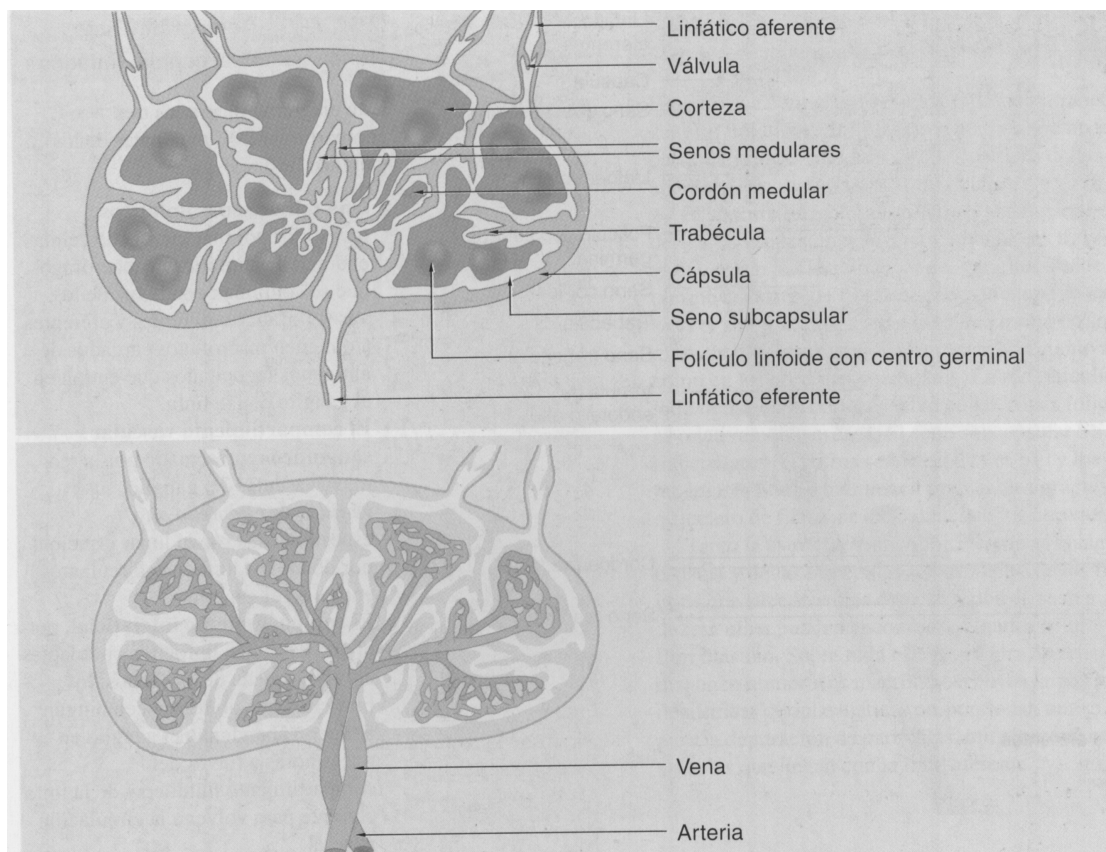


Imagen 2.10. Esquema de un ganglio linfático. Imagen obtenida del libro Principios de anatomía y fisiología. Tortosa. Grabowski. Novena edición. Editorial Oxford. México 2000.

Los ganglios tienen tres tipos de compartimentos funcionales:

a) Red de senos linfáticos tapizados por células endoteliales que se continúan con las luces de los vasos linfáticos aferentes y eferentes.

b) Red de pequeños vasos sanguíneos por donde entran los linfocitos circulantes al ganglio.



C) Un compartimiento parenquimatoso compuesto por corteza superficial, paracorteza y médula.

La integridad estructural del ganglio linfático se basa en un almacén de fibras reticulares que está unido a las trabéculas fibrosas. Estas fibras son más densas en el compartimiento parenquimatoso, aunque algunas fibras atraviesan el compartimiento linfático donde quedan completamente revestidas por células endoteliales.

Los senos de los ganglios linfáticos transportan linfa por toda la estructura ganglionar

Los linfáticos aferentes drenan en un seno subcapsular principal que discurre alrededor de la periferia del ganglio linfático. Desde este seno, los senos corticales pasan hacia la médula atravesando la masa de células corticales.

Dentro de la médula la característica dominante es una red de canales linfáticos interconectados que se denominan senos medulares, que convergen a nivel del vaso eferente linfático en el hilio.

La irrigación sanguínea también proporciona las necesidades metabólicas del ganglio linfático. Una o más pequeñas arterias entran en el ganglio a través del hilio y después se dividen en la médula en ramas que acaban desembocando en una red capilar que corresponde a los folículos corticales y a la paracorteza.

Dentro de la paracorteza, las vénulas postcapilares poseen un endotelio cúbico en el que existen receptores celulares especializados (receptores buscadores de linfocitos), quienes son reconocidos por los linfocitos circulantes, a los cuales facilitan el paso de los linfocitos desde la sangre hacia el interior del ganglio linfático. Las vénulas postcapilares se suelen describir como vénulas con endotelio alto (VEA).

Los vasos sanguíneos de la corteza superficial y de los cordones medulares no están especializados y no parece que permitan la salida de linfocitos. Las pequeñas venas que drenan el ganglio salen también por el hilio.

La corteza superficial del ganglio linfático contiene agregaciones esferoideas de linfocitos densamente teñidos (folículos linfoides). La población de linfocitos de los folículos consta principalmente de linfocitos B, pero también hay otras poblaciones menos numerosas de células T<sub>Helper</sub>, macrófagos y células accesorias.

Las células B entran en el ganglio linfático a través de las VEA de la paracorteza. En unas pocas horas muchas han migrado a la corteza superficial. Si se activan

comienzan a proliferar y permanecen en el ganglio linfático durante un período largo como células de memoria o células plasmáticas. En cambio, las células no activadas vuelven a entrar en la circulación general en unas horas y lo hacen a través del linfático eferente.

Los folículos primarios contienen principalmente células B intactas y algunas células de memoria. Por el contrario, los folículos secundarios contienen pocas células B intactas en la periferia y células B activadas en sus centros germinales.

Las células B activadas proliferan y maduran, y por tanto producen una gran proliferación de células idénticas que reconocen el mismo antígeno.

Las células B activadas del centro germinal colectivamente reciben el nombre de células centrales foliculares.

La proliferación y diferenciación de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es resultado al parecer de la interacción entre células B y T en la paracorteza. Las células plasmáticas emigran después directamente a los cordones medulares donde están convenientemente localizadas para segregar anticuerpos al linfático eferente.

En la corteza superficial se encuentran diversas células inmunológicas accesorias. Dichas células derivan de la médula ósea y llegan al ganglio linfático por el linfático aferente. Las células accesorias de la corteza superficial están implicadas en el procesamiento del antígeno: esto también es válido para las células accesorias de la paracorteza y de la médula.

Los principales tipos de células accesorias de la corteza superficial son:

- **macrófagos sinusales**, células muy fagocíticas de los senos subcapsular y cortical.
- **Células velo**, células derivadas de los monolitos cuyo nombre deben al aspecto de velo que adquieren con el microscopio de barrido; se localizan principalmente en los senos subcapsulares.
- **Macrófagos de cuerpo teñido**, con abundantes enzimas lisosómicos en su citoplasma.
- **Macrófagos de la zona marginal**, que constituyen un grupo morfológicamente diverso de células fagocíticas localizadas dentro del intersticio folicular.
- **Células foliculares dendríticas**, que poseen numerosas proyecciones finas ramificadas.

Las células foliculares dendríticas conservan los antígenos en su superficie durante muchos meses. Estas células presentan el antígeno directamente a las células B y carecen de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase II que normalmente se ve en otras células presentadoras de antígeno. Dichas células pueden visualizarse adecuadamente con técnicas inmunoquímicas para marcadores especiales de macrófagos.

La población de células de la paracorteza consta de linfocitos y células accesorias que constantemente están entrando y saliendo de la región.

Las células T dominan en la paracorteza, entran en el ganglio desde la sangre por las VEA y lo abandonan 6 a 18 horas después, saliendo por el linfático eferente.

Cuando se activan, las células T aumentan de tamaño y forman los linfoblastos. Estas células proliferan después y producen un clon ampliado de células T activadas. En una respuesta inmunológica en la que dominan las células T, la paracorteza puede expandirse hasta la médula, produciendo la denominada reacción paracortical. Las células T activadas se diseminan después por la circulación hasta llegar a la periferia, donde se manifiesta la mayor parte de su actividad.

Las células interdigitadas son prominentes en la paracorteza y son una forma de las CPA dendríticas, llamándose así por sus numerosas prolongaciones citoplasmáticas.

En la paracorteza también se encuentran macrófagos. Sus citoplasmas suelen tener vesículas de lípidos y detritus nucleares.

La médula del ganglio linfático contiene principalmente cordones medulares ricos en células, senos medulares anchos que separan estos cordones medulares, por donde la linfa se filtra desde la corteza hacia el hilio y también vasos sanguíneos en sus trabéculas de sostén.

Las células más comunes de los cordones medulares son las células plasmáticas y sus precursoras. Las células plasmáticas sintetizan el anticuerpo, el cual es transportado desde el ganglio a la circulación general por medio de la linfa eferente. Además, algunas células plasmáticas maduras probablemente emigran desde el ganglio.

Los macrófagos clásicos son el tipo de célula accesoria principal de la médula. Se localizan en los senos y obtienen soporte de las fibras de reticulina que atraviesan.

La linfa que drena al interior de un ganglio linfático a través de los linfáticos eferentes entra primero en el seno subcapsular y después se filtra a través del laberinto de sinusoides corticales para drenar en los senos medulares antes de salir del ganglio por los linfáticos eferentes.

Probablemente se capte alguna materia en forma de partículas de la linfa y sea eliminada por la actividad fagocítica de las células endoteliales sin evocar la respuesta inmunitaria.

Los antígenos son fagocitados y procesados por distintos tipos de CPA expuestos a la linfa.

Después se transfieren por las extensiones citoplasmáticas a lugares donde pueden ser encontrados por los linfocitos.

Los linfocitos que entran en un ganglio linfático con la linfa aferente constituyen menos del 10% de todos los linfocitos que entran en el ganglio, excepto en el caso de los ganglios mesentéricos, donde pueden llegar a constituir hasta el 30%. El resto de linfocitos entra por las vénulas con endotelio alto.

Los linfocitos activados pasan a través del endotelio del seno subcapsular y entran en los centros germinales de los folículos corticales.

Por tanto, para resumir las características fundamentales de los ganglios linfáticos:

- Su función es permitir la interacción entre el antígeno y las células linfoides.
- Son el lugar principal para la expansión de las células linfoides durante la respuesta inmunitaria
- Los folículos están compuestos por células B (células centrales foliculares)
- La paracorteza está compuesta por células T
- La médula contiene células plasmáticas y macrófagos
- La mayoría de los linfocitos entra en el ganglio desde vénulas con endotelio alto especializadas
- El endotelio procedente de los tejidos entra en el ganglio con la linfa que circula alrededor de una serie de senos

## **2.5. ANATOMÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO MAMARIO**

Las regiones mamaria y axilar contienen un retículo de conductos linfáticos que se anastomosan ampliamente por toda la piel, el tejido subcutáneo y el parénquima mamario. Existe también una densa colección de conductos linfáticos en la región subareolar de la mama, que se extienden periféricamente para formar un plexo de conductos linfáticos alrededor de la areola. A través de estudios mediante tinción de colorantes se ha demostrado que el flujo de la linfa a través de los vasos linfáticos valvulados es unidireccional, de superficial a profundo. Se ha venido aceptando que, en condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos en el plexo subareolar, discurren laterocranealmente para alcanzar la axila. En ella, los estudios halstedianos hicieron pensar que la afectación ganglionar podría llevarse a cabo de forma escalonada y progresiva desde los grupos periféricos más cercanos a la mama a los centrales y subclaviculares en el vértice axilar. En estudios más actuales se ha demostrado que sólo un 2% son metástasis en salto que rompen esta secuencia(25).

Sin embargo, en condiciones patológicas y como consecuencia de obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede circunvalar estos ganglios obstruidos, realizando una inversión del flujo, caminar con canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Igualmente, los linfáticos que siguen a las venas en su recorrido pueden vaciarse directamente en ellas sin pasar por los ganglios. Si el flujo linfático preferencial hacia la axila es observado en lesiones anterolaterales y superiores del tórax, el conocimiento del primer ganglio afecto de tumoración (ganglio centinela) podría resultar altamente representativo del estado axilar y por ello, en caso de ser negativo, hacer innecesaria el vaciamiento de la axila.

Las tres principales rutas de drenaje linfático desde la mama a los ganglios linfáticos regionales son: la axilar, la interpectoral y la mamaria interna(26).

1. **Ruta axilar:** Es la principal ruta de drenaje linfático de la mama y comprende clásicamente cinco grupos separados de ganglios.
  - a) **Ganglios mamarios externos.** Comprenden cuatro o cinco ganglios que se encuentran junto a la mama en su cara lateral y reciben drenaje de la mitad

lateral del parénquima mamario. Sus vasos linfáticos eferentes drenan al grupo central o pueden llegar directamente al grupo subescapular.

- b) **Ganglios inferiores a la vena axilar o humeral.** De cuatro a seis ganglios, reciben el drenaje linfático de la extremidad superior y drenan hacia los grupos escapular o central.
- c) **Ganglios escapulares inferiores o toracodorsales.** Se localizan a lo largo del curso de los vasos escapulares inferiores y toracodorsales. Estos ganglios están colocados más hacia atrás y hacia arriba que los ganglios mamarios externos.
- d) **Ganglios centrales.** Son tres o cuatro nódulos que recogen la linfa de los grupos precedentes, pero también de la glándula mamaria. Localizados junto a la vena axilar suelen tener una presentación superficial entre la piel y la fascia axilar, asequibles a la palpación.
- e) **Ganglios subclaviculares.** De seis a doce ganglios, por encima del borde medial del pectoral menor, en el vértice de la axila reciben el drenaje directa o indirectamente de todos los grupos linfáticos axilares Pueden drenar al sistema venoso central o al grupo de ganglios linfáticos supraclaviculares.
- f) **Ganglios pectorales.**

Los ganglios supraclaviculares están situados en la unión de la vena subclavia con la vena yugular interna y ya no se consideran exclusivamente ganglios axilares al recibir también linfa de otras regiones anatómicas diferentes. La afectación de este grupo linfático se consideraba ya metástasis a distancia (actualmente N3).

A estos grupos ganglionares clásicos se les han ido incorporando otros grupos, todavía más inconstantes, como puedan ser los del surco deltopectoral, paramamarios de Gerota, glandulares de Cruikshank y Kirmisson o de la séptima costilla (de Orts Llorca).

Desde el punto de vista quirúrgico, los ganglios linfáticos de la región axilar se describen por niveles. El nivel I define los ganglios linfáticos localizados lateralmente al músculo pectoral menor. Los ganglios linfáticos de nivel II se sitúan por detrás del músculo pectoral menor y los III se localizan mediales a dicho músculo. Los ganglios axilares obtenidos en el curso de una mastectomía radical modificada de Auchincloss o de una disección axilar aislada suelen incluir los del nivel I y II, a los que se añaden los del nivel III en la técnica de mastectomía radical y en la mastectomía radical modificada de Patey.

2. Ruta interpectoral: Los ganglios interpectoriales (ganglios de Rotter) reciben el drenaje linfático de la cara posterior de la mama a través de conductos que se originan en la región retromamaria y perforan el pectoral mayor. Estos ganglios interpectoriales drenan directamente en los ganglios subclaviculares, que también reciben conductos linfáticos procedentes de la mama por debajo de los músculos pectorales.
3. Ruta mamaria interna: Los ganglios situados a lo largo de los vasos mamarios internos reciben drenaje linfático de la mama (fundamentalmente de la mitad medial de la misma). Estos conductos linfáticos siguen el curso de los vasos perforantes a través del pectoral mayor. Los ganglios mamarios internos son más numerosos en los cuatro primeros espacios intercostales. Finalmente, drenan al sistema venoso central en el lado derecho a través del conducto linfático derecho y en el lado izquierdo a través del conducto torácico.

Por tanto, a través de las modernas técnicas de linfoescintigrafía, podemos concluir que la dirección preferente del drenaje linfático de todos los cuadrantes mamarios es hacia los ganglios axilares, siguiendo un dibujo sistemático a través de una supuestamente desorganizada masa de ganglios regionales. Existen rutas de drenaje alternativo, siendo la vía accesoria más importante la de la mamaria interna a la que suelen acceder lesiones superointernas de la mama.

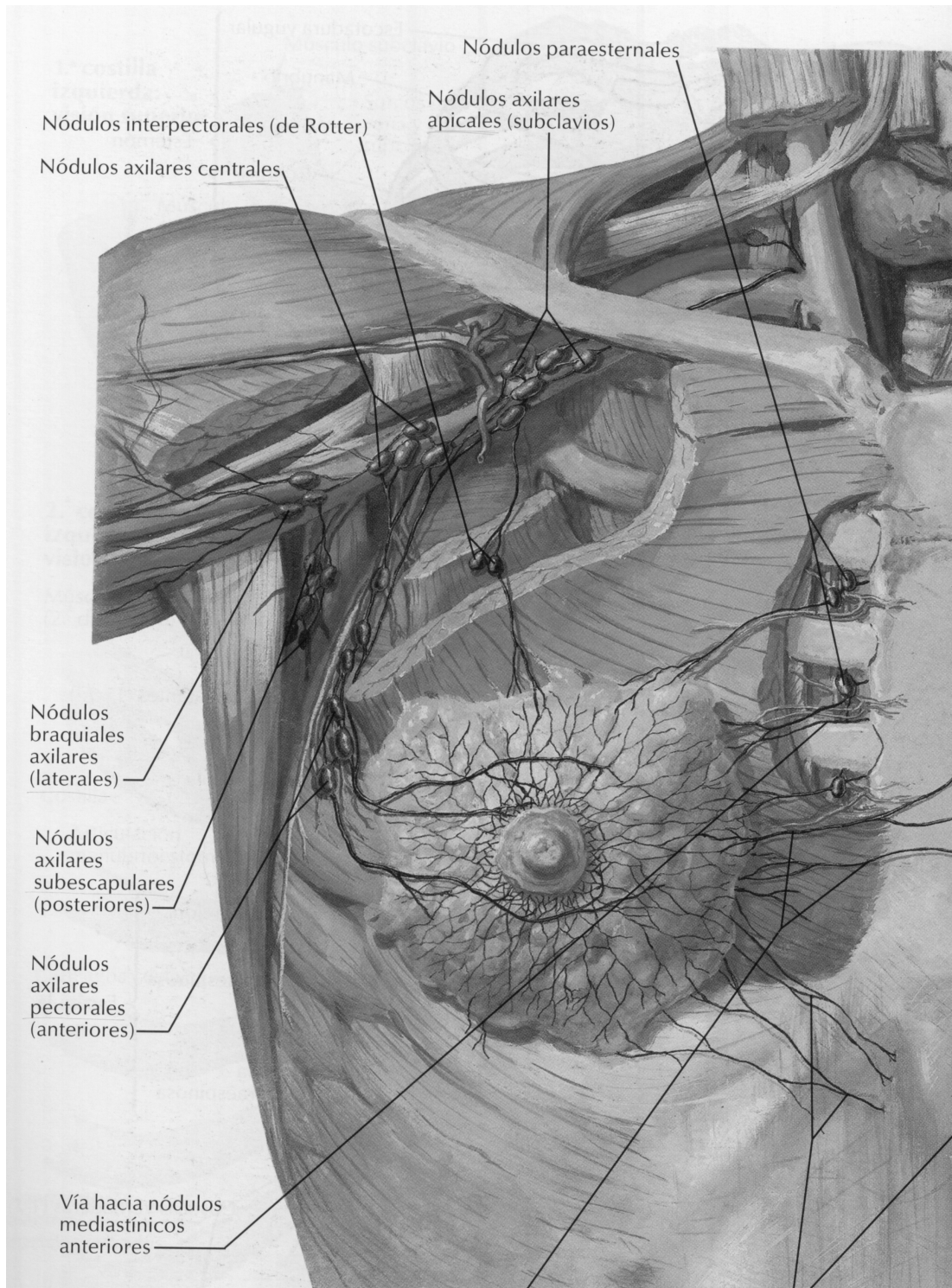


Imagen 2.11. Esquema de los vasos y nódulos linfáticos de la glándula mamaria. Atlas de Anatomía Humana. Netter. 2ª edición. ICON Learning Systems.



## **2.6. FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO(24)**

Un sistema linfático es suficiente cuando la capacidad de transporte es mayor que la carga de función linfática (cantidad de proteínas y agua que entra en el sistema linfático). Esta capacidad de transporte se puede definir como la cantidad de flujo que se puede transportar utilizando la capacidad motora linfática activa.

Földi, creador de la técnica de drenaje linfático que lleva su nombre, realiza la comparación entre el funcionamiento de los linfangiones con el del corazón. Según éste, cuando la carga linfática es mayor que la capacidad de transporte hablamos de una insuficiencia linfática de tipo dinámico. Ejemplos de este tipo encontramos en la hipoproteinemia, donde aumenta el líquido intersticial provocando una sobrecarga del sistema linfático, o también en casos de insuficiencia venosa crónica, en los que sólo se producirá edema cuando los linfáticos sanos presenten una sobrecarga superior a su capacidad.

En la insuficiencia linfática mecánica existe una carga funcional normal, pero el sistema linfático no puede evacuar las proteínas que salen de los capilares. Pueden darse formas combinadas en las que exista un sistema linfático enfermo y una carga aumentada. En este último caso, existirá insuficiencia en la válvula de seguridad (ver tabla 2.1).



Imagen 2.12. Linfedema secundario a cirugía por cáncer de mama. Imagen obtenida de Cuadernos de Cirugía, Universidad de Chile. Ed Valdivia Vol. 15 N° 1, 2001, pp. 107-115

	<b>Carga linfática (proteínas)</b>	<b>Carga linfática (agua)</b>	<b>Capacidad de transporte del sistema linfático</b>	<b>Flujo sanguíneo</b>	<b>Consecuencia</b>
<b>Insuficiencia mecánica</b>	Normal	Normal	Disminuida	Disminuido	Edema con concentración elevada de proteínas
<b>Insuficiencia hemodinámica</b>	Disminuida	Muy aumentada	Disminuida	Variable	Edema cardíaco
<b>Insuficiencia dinámica</b>	Normal	Muy aumentada	Normal	Moderadamente aumentada	Edema con concentración baja de proteínas
	Muy aumentada	Moderadamente aumentada	Normal	Moderadamente aumentada	Edema con concentración alta de proteínas
<b>Insuficiencia de válvula de seguridad</b>	Muy aumentada	Muy aumentada	Disminuida	Disminuida	Edema con concentración alta de proteínas más necrosis

Tabla 2.1: Insuficiencia de drenaje linfático según Földi

Cuando se produce una linfostasis, el organismo pone en marcha mecanismos de compensación, que podemos esquematizar de la siguiente manera:

- 1- Cuando existe un problema mecánico, la linfa se evacua por vías colaterales.
- 2- Se abren anastomosis linfovenosas intentando derivar la linfa.
- 3- Se forman anastomosis linfolinfáticas
- 4- Se realiza evacuación a través de los canales prelinfáticos, que comunican los capilares sanguíneos y los linfáticos.
- 5- Aumenta el número de monocitos en el intersticio, que se transforman en macrófagos que absorben las proteínas y las diluyen.

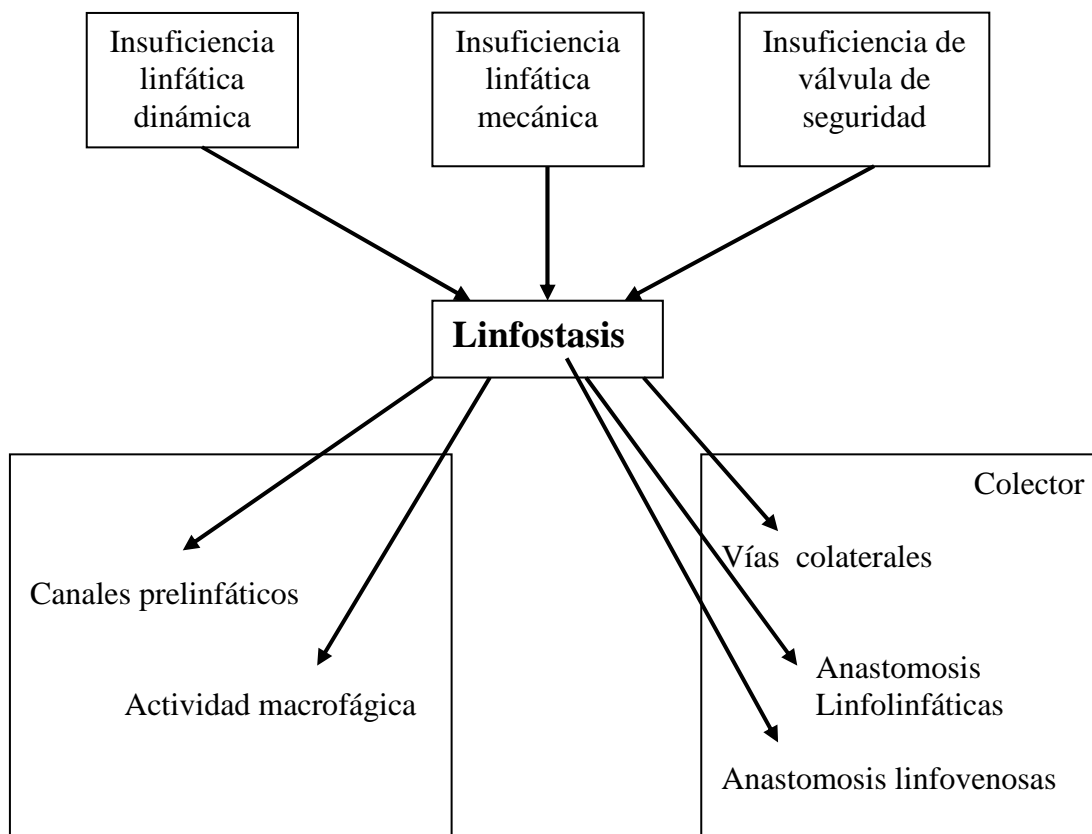


Tabla 2.2. Linfostasis: mecanismos de compensación

Cuando fallan los mencionados mecanismos de compensación se produce un edema, llamado linfedema, con una acumulación de líquido y de proteínas plasmáticas

con tendencia a la fibrosis debido a su alta concentración proteínica. El linfedema puede considerarse, por tanto, un cúmulo anormal de líquidos tisulares que no pueden ser drenados por los linfáticos.

Si la linfostasis y el linfedema persisten, se produce una degeneración de la pared de los colectores linfáticos, llegando a causar la desaparición de la motilidad linfática, que a su vez provocará el aumento de la linfostasis.

Según Kinmoth(27), en un 23% de los linfedemas existe un factor precipitante del mismo. Los factores desencadenantes más frecuentes son los traumatismos, seguidos de las infecciones y los embarazos. Otros factores que pueden desencadenar insuficiencia linfática son los bloqueos de las vías linfáticas causados por la cirugía, radioterapia o parásitos que obstruyan el tránsito linfático. Un linfedema puede ser debido también a una insuficiencia valvular, que puede ser primaria, pero que en ocasiones es secundaria a una obstrucción proximal que provoca una dilatación distal con una incompetencia valvular.

Por tanto, aplicando estos conceptos al edema linfático secundario a la cirugía y/o radioterapia ganglionar axilar en el tratamiento del cáncer de mama este edema se manifestaría como un hinchazón intermitente progresivo del miembro superior, siendo resultado del desequilibrio producido en el balance entre la filtración capilar y el drenaje linfático, lo que llevaría a la colección de fluidos y proteínas en el espacio intersticial y extravascular del correspondiente miembro afecto. La incidencia del linfedema varía ampliamente en función del estudio publicado desde el 49% de Petrek et al hasta el 27% de Hinrichs et al(28). Un problema en su diagnóstico consiste en el período de latencia desde la intervención, que en algunos casos llega a años, a la aparición de dicho linfedema. Existen varios métodos de diagnóstico y seguimiento, siendo probablemente el más extendido la medición de la circunferencia del brazo teniendo en cuenta determinadas referencias anatómicas con una cinta métrica. En su tratamiento son fundamentales los ejercicios de fisioterapia quedando el tratamiento quirúrgico por microcirugía(29) para los casos más rebeldes.

## **2.7. ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA**

A partir de la primera mitad del siglo XX los clínicos y cirujanos de la mama se dieron cuenta que no todos los cánceres mamarios tenían el mismo pronóstico ni requerían el mismo tratamiento. En 1904 el médico alemán Steintal propuso una división del cáncer de mama en tres estadios pronósticos: tumores pequeños localizados en la mama (estadio I), tumores de mayor tamaño que también afectaban a los ganglios axilares (estadio II) y tumores que invadían los tejidos adyacentes a la mama (estadio III). Haagensen y Scout crearían posteriormente el Sistema de Clasificación Clínico de Columbia, que constaba de 4 estadios, donde los 3 primeros correspondían a los estadios propuestos por Steintal y el último cuando ya existían metástasis a distancia.

El sistema TNM fue desarrollado por Pierre Denoix a partir de 1942, y representa un sistema de estadiaje que intenta clasificar los tumores en función de los atributos morfológicos que se pensaba que influían en mayor medida en el pronóstico: tamaño del tumor (T), presencia y extensión de la infiltración ganglionar axilar (N) y existencia de metástasis a distancia (M). En dicho sistema se basaron las primeras clasificaciones clínicas, tanto la propugnada por la Internacional Union Against Cancer (UICC) como del American Joint Comité on Cancer (AJCC), las cuales fueron unificadas en el año 1987.

En la actualidad se está utilizando la sexta edición del Manual de estadiaje del cáncer de la AJCC que se representa a continuación(30, 31):

### **Tumor primario (T)**

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
<i>Tis(CDIS)</i>	Carcinoma Ductal in situ
<i>Tis(CLIS)</i>	Carcinoma Lobulillar in situ
<i>Tis(Paget)</i>	Enfermedad de Payer en el pezón sin tumor primario
T1	Tumor igual o menor de 2 cm en su mayor dimensión
<i>T1mic</i>	Microinvación menor o igual a 1mm en la mayor dimensión
<i>T1a</i>	Tumor mayor de 1 mm pero igual o menor a 5 mm
<i>T1b</i>	Tumor mayor de 5 mm pero igual o menor a 10 mm

<i>T1c</i>	Tumor mayor de 10 mm pero menor o igual a 20 mm
T2	Tumor mayor de 2 cm pero menor o igual a 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con invasión de pared torácica o piel
<i>T4a</i>	Extensión a la pared torácica sin incluir al músculo pectoral
<i>T4b</i>	Edema o ulceración de la piel, o nódulos cutáneos satélites
<i>T4c</i>	T4a + T4b
<i>T4d</i>	Carcinoma inflamatorio

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

Nx	Ganglios axilares no valorables
N0	No existe afectación de ganglios axilares
N1	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijas o “en bloque” o metástasis en arteria mamaria interna sin evidencia en ganglios axilares
<i>N2a</i>	Ganglios axilares fijos o “en bloque” ipsilaterales
<i>N2b</i>	Ganglios clínicos en arteria mamaria interna sin evidencia de metástasis ganglionar axilar
N3	Metástasis en ganglios axilares infraclaviculares ipsilaterales o en arteria mamaria interna asociados a ganglios axilares ipsilaterales o ganglios supraclaviculares aislados o con afectación de otro territorio ganglionar
<i>N3a</i>	Metástasis en ganglios infraclaviculares y axilares ipsilaterales
<i>N3b</i>	Metástasis en ganglios de la arteria mamaria interna y axilares
<i>N3c</i>	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

### **Ganglios linfáticos regionales por anatomía patológica (pN)**

pNx	Ganglios linfáticos no valorables
pN0	No existencia de metástasis ganglionares por histología, sin evaluación de células tumorales aisladas

<i>pN0(i-)</i>	No metástasis por histología, con técnicas inmunohistoquímicas negativas
<i>pN0(i+)</i>	Células tumorales aisladas detectadas por histología o por inmunohistoquímica, de tamaño menor a 2 micras
<i>pN0(mol-)</i>	No metástasis por histología, con técnicas moleculares negativas
<i>pN0(mol+)</i>	No metástasis por histología con técnicas moleculares positivas
<b>pN1</b>	<b>Metástasis en uno a tres ganglios axilares, y/o en arteria mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por la técnica del ganglio centinela sin ser clínicamente aparente</b>
<i>pN1mi</i>	Micrometástasis mayor de 2 micras pero menor de 2 mm
<i>pN1a</i>	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares
<i>pN1b</i>	Metástasis en ganglios de arteria mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por el ganglio centinela pero no clínicamente aparente
<i>pN1c</i>	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en los ganglios de la arteria mamaria interna con enfermedad microscópica detectada en el ganglio centinela, sin ser clínicamente aparentes
<b>pN2</b>	<b>Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de la arteria mamaria interna clínicamente aparentes sin afectación axilar</b>
<i>pN2a</i>	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (mayor de 2 mm)
<i>pN2b</i>	Metástasis clínicamente aparente en territorio de arteria mamaria interna sin existencia de afectación ganglionar axilar
<b>pN3</b>	<b>Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios clínicamente aparentes de arteria mamaria interna con afectación axilar, o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas en arteria mamaria interna, o supraclaviculares</b>
<i>pN3a</i>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares
<i>pN3b</i>	Metástasis en los ganglios de la arteria mamaria interna clínicamente aparentes en presencia de 1 o más ganglios axilares o en más de tres ganglios axilares y en la arteria mamaria interna con metástasis microscópicas detectadas por el ganglio centinela
<i>pN3c</i>	Metástasis en los ganglios supraclaviculares ipsilaterales

**Metástasis a distancia (M)**

Mx	Metástasis a distancia no valorable
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

No obstante, en la continua evolución de los sistemas de estadiaje y pronóstico, algunos expertos están empezando a considerar la necesidad de incluir en el sistema TNM de la mama otros factores como serían el grado histológico, la existencia de receptores hormonales y la presencia de factores genéticos como el oncogen HER2, como se puso de manifiesto en el XXVII Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria realizado en Gijón en octubre del 2008.

Aún así, en la actualidad se sigue considerando a la afectación axilar como el principal factor pronóstico del cáncer de mama.

Históricamente, la evaluación de la axila ha sido clínica y llevada a cabo por los cirujanos, antes de realizar la cirugía del tumor mamario. Como se refleja en el TNM actual, todavía se encuentran conceptos como metástasis ganglionares clínicamente aparentes, aunque en esta última clasificación ya haya sido reflejada la evaluación de los ganglios axilares a través de la técnica del ganglio centinela.

Durante el último siglo toda intervención quirúrgica llevaba consigo el vaciamiento axilar completo, que se consideraba como parte de la intervención curativa.

Posteriormente se ha demostrado que la cirugía agresiva con vaciamiento ganglionar completo no presentaba una disminución de la supervivencia significativa respecto a una cirugía más conservadora, siendo esta última la que se ha ido imponiendo(19-21). No obstante, sí que era importante conocer el estado de los ganglios axilares, tanto para planificar un tratamiento como para tener un factor pronóstico de dicho cáncer. La linfadenectomía axilar se hizo menos radical (realizándose únicamente el vaciamiento de los niveles I y II) aunque seguía presentando una importante morbilidad, tanto aguda como crónica. Por ello, empezaron a desarrollarse técnicas de imagen que pudieran evaluar con suficiente fiabilidad el estado de la axila y evitar el vaciamiento ganglionar axilar con su consiguiente morbilidad en aquellos casos en que no existiera infiltración ganglionar (N<sub>0</sub>).



El primer método de evaluación de la axila es **clínico**. Consiste en la palpación por parte del cirujano de la misma, intentando discernir si los ganglios están aumentados de tamaño o producen una distorsión de la arquitectura normal axilar.

Sin embargo, existen varios estudios que muestran la falta de sensibilidad de dicha exploración, llegando a no detectar hasta el 50% de los casos donde sí existe afectación.

En el estudio de Black(32) se realizó una comparación entre ganglios con y sin depósitos tumorales llegando a la conclusión de que el límite mínimo para palpar una adenopatía era de 15mm y que quizás las adenopatías metastásicas eran más fácilmente palpables al estar infiltradas por células tumorales, lo que les proporcionaba mayor consistencia que las normales.

En un estudio posterior de Hartveit(33) se concluyó que lo que el cirujano palpaba era el depósito tumoral en el ganglio, y que dependía de qué proporción de tejido linfático normal quedaba.

Todos estos estudios presentaban una baja sensibilidad, con un alto porcentaje de falsos negativos y falsos positivos.

La **mamografía** es una técnica radiológica esencial para el diagnóstico del cáncer de mama. Respecto a su uso para valorar la axila, algunos ganglios axilares pueden visualizarse en las proyecciones mamográficas normales y existen algunos signos que permiten diferenciar entre ganglios normales y patológicos.

Los ganglios normales presentan una moderada atenuación y un hilio central graso. En cambio, los ganglios patológicos tienen una densidad mayor que los normales y desaparece su hilio graso. Además, cambia su morfología externa, pasando de una forma arriñonada u ovalada a otra redondeada.

Sin embargo, solamente se visualiza una parte de la axila en las mamografías y los hallazgos son muy poco específicos por lo que la mamografía no sirve como técnica de evaluación axilar(34).

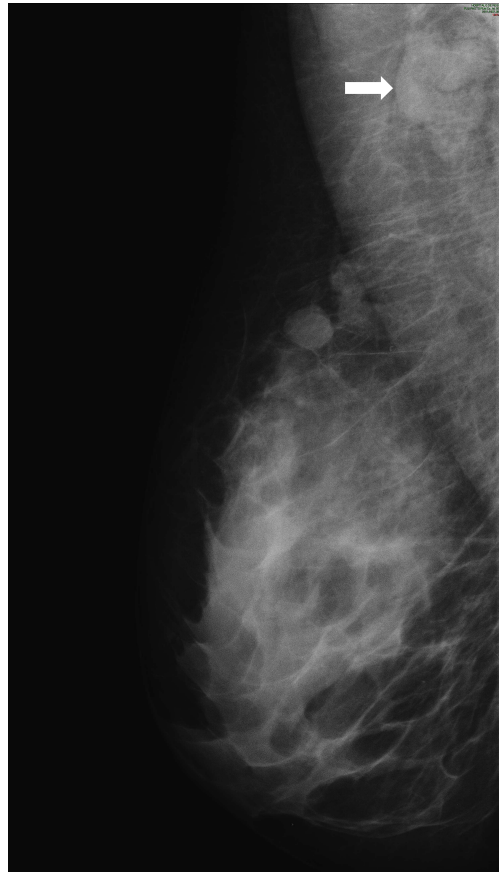


Foto 2.1. Se visualiza a nivel del hueco axilar varias adenopatías agrupadas (flecha blanca) de densidad partes blandas, tamaño aumentado, morfología redondeada y con pérdida del centro graso que correspondieron a adenopatías metastásicas por cáncer de mama.

La **tomografía computarizada** (TC) de la axila no se utiliza como una técnica aislada de estudio de afectación ganglionar axilar, sino en combinación con la TC torácica, para evaluar metástasis pulmonares o mediastínicas, o para discernir si existe invasión local de la pared torácica.

Los ganglios axilares se ven como estructuras arriñonadas o redondeadas de densidad partes blandas, rodeados por tejido graso, de menor atenuación, dispuestos a lo largo del eje que forman los vasos axilares(35).

Se utilizan como criterios de malignidad la pérdida del hilio graso, la morfología redondeada y el aumento de tamaño, sin estar incluida la captación de contraste por las adenopatías(36). Se ha realizado algún estudio para evaluar su sensibilidad y especificidad, aunque no se ha instaurado de forma rutinaria.

La TC como método de estadiaje axilar complementario en el cáncer de mama podría utilizarse en un subgrupo específico de pacientes, aquellos que tuvieran signos de invasión de la pared torácica o metástasis pulmonares cuya respuesta al tratamiento

podiera monitorizarse con la realización periódica de una TC pulmonar y que de forma añadida valorara simultáneamente la axila(37).

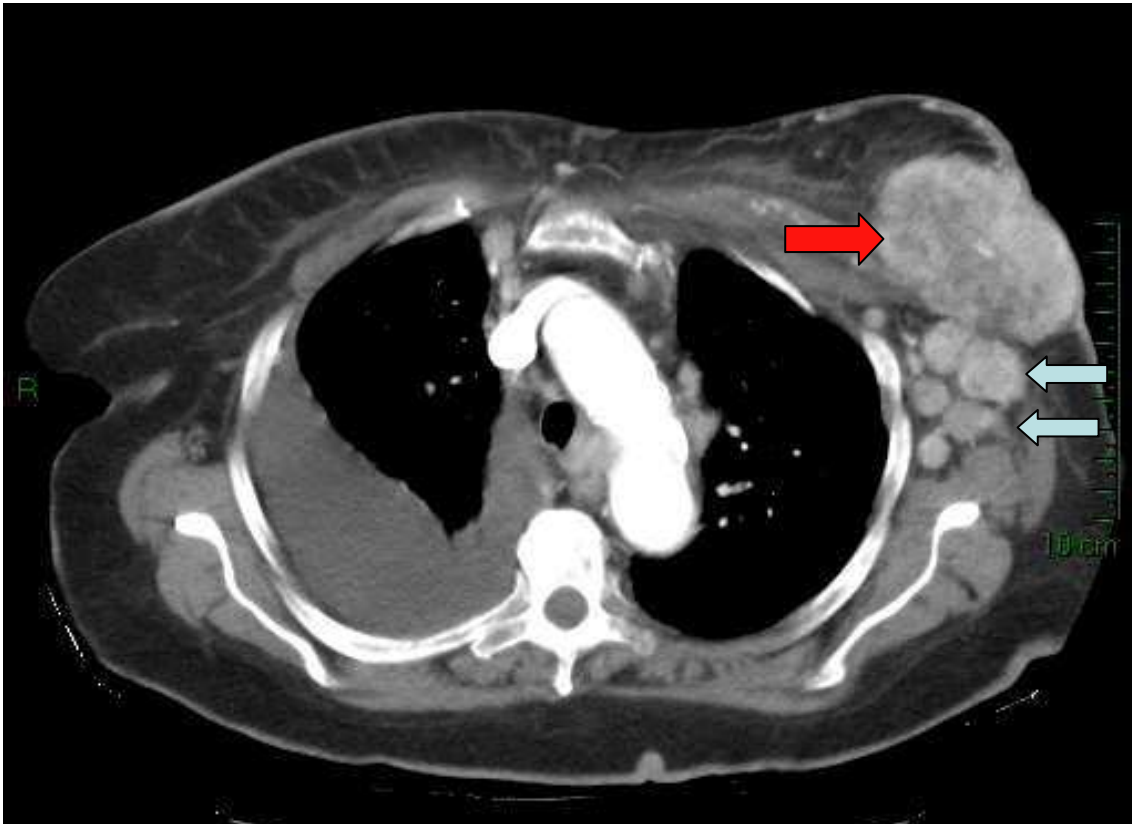


Foto 2.2. Paciente con cáncer de mama extenso en mama izquierda (flecha roja) y adenopatías axilares metastásicas (flechas azules). También se observa derrame pleural derecho y adenopatías mediastínicas.

La **resonancia magnética** (RM) también ha sido estudiada como posible técnica de evaluación de la axila. A lo largo de estos últimos años se han ido presentando diferentes estudios sobre este punto, que llegan a presentar una sensibilidad del 90% y una especificidad del 82%(38).

No obstante, la RM axilar presenta varios problemas, como su todavía escasa disponibilidad en muchos centros, la casi imposibilidad de realizar biopsias ganglionares guiadas por RM, la necesidad de utilizar una antena de superficie específica para la misma o que todavía existan falsos positivos.

Los criterios que utiliza son el tamaño, la densidad mayor que la de partes blandas, y la curva de captación de gadolinio por los diferentes ganglios, que cuando son patológicos presentan una curva de captación similar a las neoplasias mamarias. La

RM tiene la ventaja de ser multiplanar, por lo que se pueden visualizar los 3 planos del espacio (axial, coronal y sagital) con una gran resolución.

Otra aplicación de la misma puede ser cuando exista una adenopatía metastásica axilar de mama y el resto de pruebas sean negativas(39). Recientemente ha sido introducida como la técnica de elección en el cribado de las pacientes de alto riesgo por cáncer hereditario de mama(40).

Además, en el caso de realizar una RM mamaria por una determinada causa, se puede evaluar la axila al mismo tiempo sin necesidad de repetir el estudio y pudiendo aprovechar el gadolinio tanto para valorar las curvas de captación del tumor mamario como de los ganglios axilares(41).

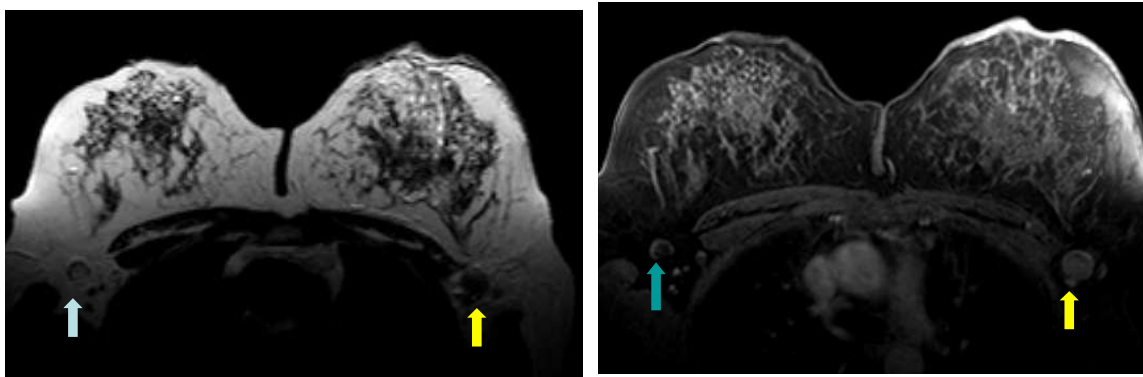


Foto 2.3. RM mamaria: Paciente con carcinoma inflamatorio de mama. En la imagen de la izquierda se visualiza en secuencia T2 una adenopatía normal en la axila derecha, con hilio graso respetado (flecha azul) y una adenopatía sospechosa de malignidad en la axila izquierda (flecha amarilla), mientras que en la imagen de la derecha se observa en secuencia T1 con contraste de gadolinio y supresión grasa la captación patológica que presenta el ganglio axilar izquierdo (flecha amarilla).

Otra técnica de imagen que se intentó utilizar para el estudio axilar fue la **Tomografía de Emisión de Positrones (PET)**, pero dado su alto coste y su escasa disponibilidad sólo se aplica en casos concretos, no habiéndose extendido su uso(42).

La **ecografía axilar** ha sido considerada desde la introducción de ecógrafos de alta resolución como la primera técnica de imagen a realizar para evaluar la axila tras la detección de un cáncer de mama(43).

No obstante, pese a su amplia disponibilidad en los diferentes departamentos de radiología de la mama, no se ha instaurado como una exploración rutinaria ni se ha descrito adecuadamente una sistemática de exploración.

En los últimos años han ido apareciendo diversos estudios donde se describían los diferentes signos ecográficos sugestivos de malignidad y una evaluación de la sensibilidad y especificidad de los mismos, con una sensibilidad entre el 70-90% y una especificidad por encima del 90%, resultados que se analizarán en el capítulo de discusión.

Además, si se correlaciona la palpación con la imagen ecográfica, pueden diferenciarse entre ganglios patológicos u otras lesiones como puedan ser tejido mamario aberrante, hematoma, lipoma, teratoma, tumores nerviosos o aneurismas calcificados(44).

Los signos ecográficos de infiltración ganglionar son el tamaño, la relación entre el eje mayor y el menor del ganglio, la pérdida del hilio graso o el engrosamiento uniforme o focal de la corteza linfoide, signos que serán explicados con mayor detalle en el capítulo de material y métodos.

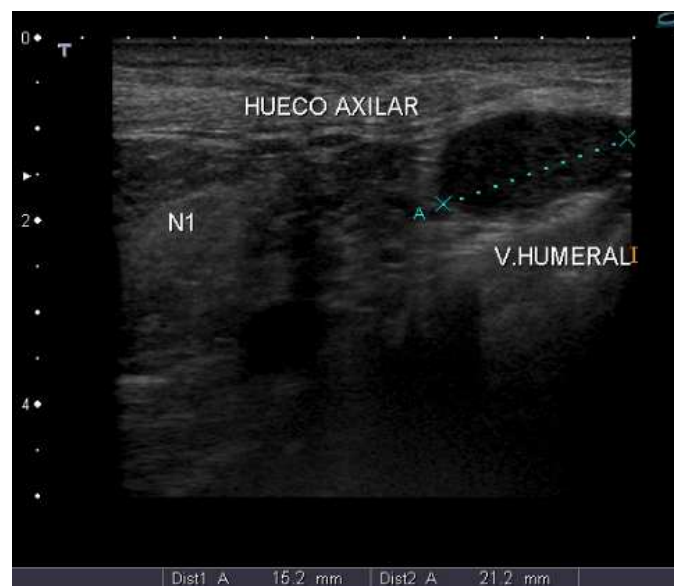


Foto 2.4. Ecografía axilar en el primer nivel de Berg, donde se localiza una adenopatía sospechosa de malignidad.

A la ecografía axilar se le han unido dos exploraciones complementarias: el estudio Doppler y la punción guiada por ecografía.

El **estudio Doppler** de los ganglios, con o sin contraste ecográfico, se basa en la angiogénesis tumoral, que origina unos patrones vasculares diferenciados entre un ganglio normal y otro patológico(45-47). Se ha descrito un patrón vascular sugestivo de

benignidad que consiste en un flujo central hiliar único o en un flujo vascular periférico, y otro sugestivo de malignidad que presenta un flujo central de tipo multifocal o radial no hiliar. No obstante, se observó que había un alto grado de solapamiento entre los diferentes patrones vasculares por lo que su utilidad es limitada en la actualidad.



Foto 2.5. Adenopatía metastásica a nivel de la arteria mamaria interna que presenta flujo Doppler central no radial y periférico nodular (patrón indeterminado)

Respecto a la **punción con aguja fina (PAAF) o gruesa (BAG) guiada por ecografía(48-50)**, es un complemento a la propia técnica de la ecografía, que además, en aquellos casos en los que la muestra es adecuada y permite el diagnóstico de metástasis ganglionar por citología o histología, evita el paso intermedio del ganglio centinela pasando directamente al vaciamiento ganglionar.

Dicha técnica depende de una buena selección de las adenopatías que deben ser puncionadas y de una técnica adecuada, tanto durante el protocolo de punción y aspiración como en el procesamiento de la muestra citológica en el servicio de anatomía patológica.

Esta técnica también será evaluada con tratamiento estadístico en nuestro estudio y cuya aplicación es cada vez más frecuente en hospitales de nuestro entorno.

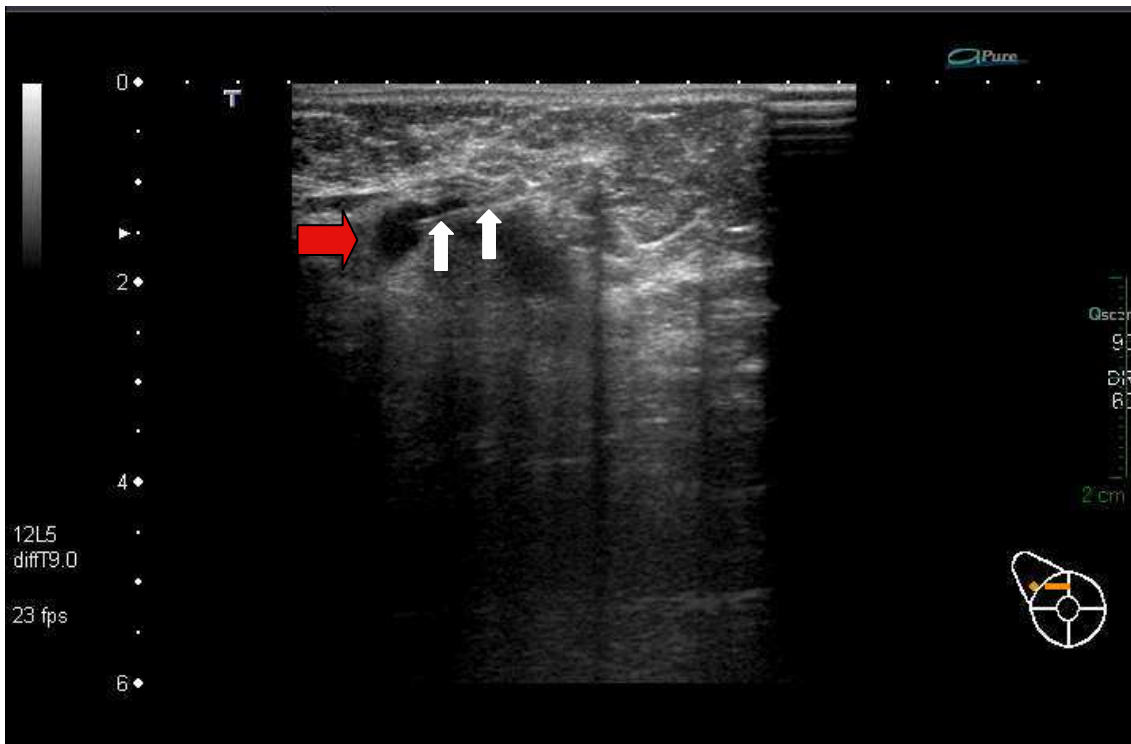


Foto 2.6. Toma de biopsia con control ecográfico de una adenopatía con engrosamiento nodular asimétrico de la cortical (flecha roja) sugestivo de malignidad. La aguja de toma de biopsia está señalada por las flechas blancas.

En la actualidad están apareciendo nuevas posibilidades para la ecografía axilar en el cáncer de mama, todavía en estudio. Una de ellas sería la utilización de contrastes ecográficos, que permitiría a través de alteraciones en la distribución del flujo vascular ganglionar y de parámetros espectrales e índices de resistencia y pulsatilidad, añadir un signo ecográfico más de infiltración metastásica, llegando al punto de poder definir con exactitud qué parte del ganglio estaría afectada, que sería donde se practicaría la PAAF ecodirigida(51, 52).

Otra línea novedosa de investigación sería la combinación de la técnica del ganglio centinela y de la ecografía axilar intraoperatoria, que disminuiría la tasa de falsos negativos que en la actualidad presenta la técnica del ganglio centinela(53).

La **técnica del ganglio centinela** (GC), que combina técnicas de imagen de medicina nuclear con cirugía mínimamente invasiva es una nueva modalidad de estadiaje ganglionar axilar que en determinados supuestos clínicos, cada vez mayores, se considera la técnica de elección(54-56).

Estos supuestos incluirían a aquellos cánceres de mama infiltrantes cuyo tamaño fuera igual o menor a 20 mm (T1) o a cánceres de mama intraductal con necrosis (variedad comedociana, de alto grado) o en intraductales extensos (mayores de 3 cm) con axila clínicamente negativa(2).

La técnica está basada en el concepto que describió por primera vez Cabanas(57) en el cáncer de pene, donde el sistema linfático de un órgano drenaría primero en una estación ganglionar a la que llamó ganglio centinela, y de allí se extendería hacia otros ganglios. El concepto se aplicó posteriormente al melanoma cutáneo(58) y fue en 1994 cuando el grupo de Giuliano(59) lo aplica por primera vez al cáncer de mama.

Posteriormente han sido muchos otros grupos(60-63) los que han comprobado el elevado valor predictivo de la técnica (>97.5%).

La técnica se basa en la hipótesis de la diseminación secuencial por la que un tumor maligno primario de mama drenaría inicialmente hacia un determinado ganglio linfático, ubicado en un grupo ganglionar regional concreto. El ganglio centinela sería ese ganglio que recibiría las primeras células malignas desprendidas del tumor primario maligno. En el cáncer de mama se ha descrito que la mayor parte de las veces este ganglio centinela se encuentra en la parte inferior de la axila, cercano o justo detrás de la parte lateral del músculo pectoral mayor(64, 65). Por tanto, se asume que si ese primer ganglio (GC) está libre, lo está todo el sistema linfático regional (N0), mientras que si está infiltrado por células tumorales pueden haber otros ganglios afectados, por lo que se pasaría a realizar el vaciamiento ganglionar completo.

Por ello, la función fundamental de esta técnica es poder conocer el estado ganglionar axilar con precisión sin necesidad de realizar un vaciamiento ganglionar completo(66).

Para poder localizar y analizar dicho ganglio centinela, se inyectará una partícula de pequeño tamaño, marcada con un isótopo radiactivo y a veces también junto a un colorante en proximidad al tumor mamario primario y se dejará transcurrir un tiempo para que el material inyectado difunda a través de las redes linfáticas. Gracias a estas sustancias podremos localizar el ganglio centinela, ya sea a través de la realización de una gammagrafía preoperatoria o bien ya intraoperatoriamente, visualizando el trayecto del colorante o detectando el isótopo radiactivo a través de una sonda detectora de radiaciones gamma. Una vez localizado y extirpado quirúrgicamente dicho ganglio centinela se procederá a su estudio anatomopatológico.



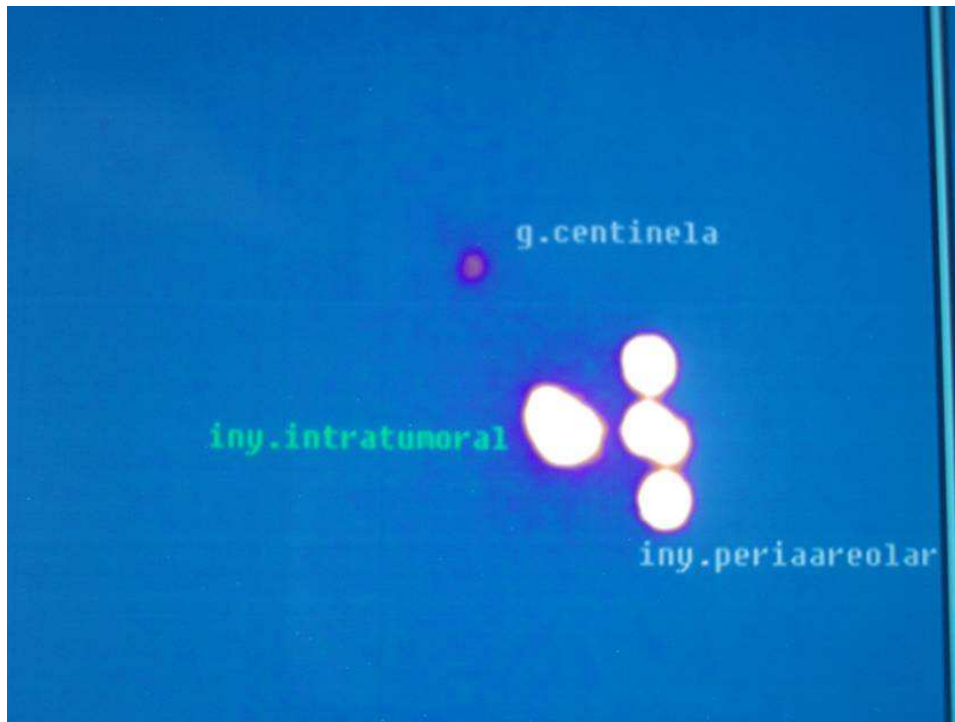


Foto 2.7.Linfografía realizada 30 minutos después de la inyección del marcador radiactivo donde se observan diferentes focos de emisión de radiación gamma que corresponden a los lugares de inyección del radioisótopo y al ganglio centinela adonde se ha dirigido a través de los vasos linfáticos.

La gran ventaja que presenta esta técnica es que permite conocer el estado de la axila sin producir la gran morbilidad que presenta el vaciamiento ganglionar axilar.

No obstante, esta técnica también presenta unos criterios de exclusión, como son el cáncer de mama mayor de 20 mm, la presencia de una o varias adenopatías clínicamente palpables o por técnicas radiológicas, el cáncer multifocal o multicéntrico, el embarazo o la lactancia, la cirugía o radioterapia previa y los cánceres intraductales de pequeño tamaño (se asume que no han sobrepasado la membrana basal).

Además, esta técnica presenta un porcentaje de falsos negativos, aceptándose hasta un 5% de los mismos. Los errores de este procedimiento pueden ser debidos a la extirpación de un ganglio que no sea el centinela o a fallos en el marcaje, localización y extirpación del ganglio centinela(67).

Factores anatómicos y errores en la técnica pueden suceder en las tres disciplinas médicas implicadas en la misma: medicina nuclear, cirugía y patología. La mayor parte de los mismos se debe a falta de experiencia, lo que se va corrigiendo con la práctica.

Los errores más comunes en la parte de medicina nuclear son la dosis de

radiactividad, la cantidad de material inyectado y la técnica y lugar de inyección, teniendo en cuenta que la realización previa de una biopsia puede dejar una cavidad estanco donde no difundiría el material inyectado o una zona de inflamación que bloquearía los canales linfáticos.

Causas quirúrgicas serían el tiempo transcurrido entre la inyección y la operación, el realizar la técnica justo después de haber realizado la tumorectomía, la presencia de un tumor multifocal o la quimioterapia preoperatoria.

Respecto a la parte de anatomía patológica, el error más común es el realizar una técnica histopatológica inadecuada para detectar las (micro)metástasis.

También han aparecido estudios que describen unos subgrupos de pacientes con unas determinadas características anatómicas que muestran mayor tasa de falsos negativos con la técnica del ganglio centinela. Los grupos donde se han descrito este fenómeno son aquellos que presentan un elevado índice de masa corporal y por tanto, mayor cantidad de tejido graso en la mama o aquellas mujeres de mayor edad que sufren una involución grasa fisiológica mamaria(68). La causa de esta mayor tasa de falsos negativos parece encontrarse en que el aumento de tejido graso periganglionar produce una disminución del flujo linfático normal.

Además, se ha descrito otro problema con esta técnica. Cuando el ganglio centinela está completamente infiltrado, se produce un bloqueo del flujo linfático hacia él, desviándose hacia otro ganglio que inicialmente no era el ganglio centinela. Por tanto, cuando se haga la técnica del GC, el material marcado se dirigirá hacia ese segundo ganglio, dando un resultado erróneo de GC libre de enfermedad.

Así mismo, también se ha observado que cuando existe una extensión tumoral extraganglionar o cuando hay varios ganglios afectados de forma masiva se produce un aumento en la tasa inadecuada de detección de radiactividad, lo que produce los falsos negativos(69).

Precisamente estos últimos supuestos serían los que más fácil podrían detectarse con ecografía, lo que evitaría la realización de la técnica del GC y además, la posibilidad de que el resultado de la misma fuera erróneamente negativo.

Por último, no se debe olvidar que si bien las tasas de morbilidad de la técnica del ganglio centinela se han reducido ampliamente, aún existen complicaciones asociadas a la realización de esta técnica y también hay descritas en la literatura casos de alergia a los colorantes.

El **vaciamiento ganglionar axilar** en el cáncer de mama ha sido una indicación sistemática clásica en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama:

- Permite estadiar con precisión la afectación axilar, con una implicación fundamental sobre la elección del tratamiento o de la combinación de los mismos.

- Se evita también con esta intervención ese pequeño porcentaje de metástasis saltatorias en los niveles de Berg que con el vaciamiento ganglionar sí serían correctamente diagnosticadas.

- También se considera el principal factor pronóstico de supervivencia a 5 y 10 años, con dos grupos de pacientes claramente diferenciados; aquellas que no presentan infiltración ganglionar y las que sí. Además, entre estas últimas, permite subclasificarlas respecto al pronóstico en función al número de ganglios afectos (a mayor número de ganglios afectos, menor supervivencia).

- Otra función que cumple es proporcionar un adecuado control de la enfermedad en la axila, con un pequeño porcentaje de recidivas (0.25-1.4%)(70).

- Por último, producía clásicamente una influencia en el aumento de la supervivencia, concepto que está siendo cuestionado y revisado en la actualidad, ya que se ha comprobado que cuando los ganglios son negativos no mejora dicha supervivencia y cuando son positivos muchas veces existen ya metástasis a distancia.

Sin embargo, en los últimos años ha ido apareciendo una tendencia a la cirugía conservadora, tanto para el tratamiento quirúrgico del tumor mamario como para la linfadenectomía selectiva de la axila ya que, si bien se acepta hoy en día esta intervención cuando existen evidencias de que hay infiltración ganglionar, en otros muchos casos se realizaba la misma siendo el resultado anatomopatológico negativo, con la consiguiente morbilidad que la intervención supone para la paciente.

En la actualidad, se realiza el vaciamiento axilar, ya sea de los dos primeros o de los tres niveles de Berg en los supuestos en los que la enfermedad se encuentra localmente avanzada o existe infiltración ganglionar, ya sea por la técnica del ganglio centinela o por otras técnicas de imagen o sospecha clínica.

Como se ha comentado anteriormente, el problema de esta técnica es la morbilidad que conlleva. Diferentes estudios han analizado dicha morbilidad, dividiéndola en aguda y crónica, y en física y psicosocial.

Dentro de las complicaciones físicas, se han realizado diferentes estudios(71-73), con diferentes períodos de latencia desde el momento de la intervención hasta el

momento de la valoración de las complicaciones, llegando en algunos casos a producirse la aparición de síntomas relacionados con la linfanedectomía mucho tiempo después de la intervención quirúrgica.

Entre las manifestaciones precoces encontramos la linforrea, el linfocele, la infección de la herida, el dolor, problemas de movilidad con el hombro o trastornos sensitivos.

Dentro de las manifestaciones tardías la complicación más frecuente es la de sensación de adormecimiento del miembro superior afecto, que afecta más a aquellas pacientes jóvenes y fumadoras. Otra muy frecuente es el dolor en el miembro, también más frecuente entre las pacientes jóvenes. Edema del miembro (linfedema) también es una complicación que aparece con frecuencia (10-30%), describiéndose casos en los que ha aparecido hasta 30 años después de la intervención quirúrgica(74), más frecuente así mismo en pacientes jóvenes, con un alto índice de masa corporal y que han llevado un tratamiento combinado de radioterapia. Por último, un porcentaje cercano al 10% también ha presentado limitación de la movilidad de brazo y hombro.

Dentro del grupo de morbilidad no física se encuentran secuelas psicológicas como la frustración por la alteración de la imagen y la pérdida de independencia, distrés, depresión o ansiedad.

Respecto a las secuelas sociales(28), dicha morbilidad tiene un impacto grande en la relación con la familia y los amigos, así como en el puesto de trabajo y en las actividades recreativas, con una mujer que intenta evitar el contacto con el miembro afecto, esconderlo y, en el caso del trabajo, perder o renunciar a la actividad laboral por no ser capaz de realizar más los movimientos que realizaba antes. Ello también afecta a la realización de deportes o a la práctica de aficiones. Otra actividad fundamental de la mujer que se deteriora especialmente son las relaciones sexuales, con disminución en la frecuencia y en el grado de satisfacción al realizarlas. El dolor que las mujeres sienten también es un factor que incide en ese discomfort en la sexualidad.

La existencia de esta gran morbilidad asociada al vaciamiento ganglionar ha desarrollado diferentes técnicas quirúrgicas menos agresivas como puedan ser el vaciamiento axilar por endoscopia(75, 76) o, como hemos comentado anteriormente, el ganglio centinela(77, 78).

# **3. HIPÓTESIS DE** **TRABAJO**

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Para el desarrollo de esta tesis doctoral nos hemos basado en una hipótesis principal y, a partir de la misma, hemos desarrollado otras hipótesis secundarias derivadas de esta primera hipótesis.

#### **Hipótesis principal**

La ecografía axilar, tanto sola como complementada con la punción citológica ecodirigida, realizada de forma protocolizada y conociendo los hallazgos ecográficos tanto de normalidad como de patología es una técnica de imagen capaz de evaluar de forma fiable la existencia de afectación ganglionar axilar (estadiaje) en el momento del diagnóstico del cáncer de mama y que, en caso de demostrarse a través de estudios estadísticos, dicha técnica podría ocupar un lugar en el algoritmo diagnóstico de dicho cáncer de mama.

Por tanto, para analizar este primer punto, se ha realizado un estudio estadístico independiente de cada técnica, con un primer análisis de la ecografía estudiando únicamente los signos ecográficos de las adenopatías sospechosas con posterior comprobación anatomopatológica, incluyendo un análisis descriptivo de los hallazgos más comunes, y un segundo estudio en el que la ecografía se complementa con la punción ecodirigida con aguja fina de la adenopatía sospechosa de malignidad y posterior análisis citológico de la muestra obtenida.

#### **Hipótesis secundarias**

De nuestros datos ya obtenidos en el anterior trabajo de investigación y de otros estudios anteriores se deriva que con el estudio axilar por ecografía existe una tasa significativa de falsos negativos.

Por tanto, se creará un subgrupo de análisis estadístico de dichos falsos negativos para estudiar si presentan alguna característica común que permita su identificación antes o durante la realización de la ecografía.

Además, dado que a la mayor parte de falsos negativos se les practica la técnica del ganglio centinela, donde se demuestra su afectación metastásica, también se va a analizar si dichos ganglios centinela presentan algún aspecto común o característico que impida su detección por la ecografía.

## **4. OBJETIVOS**



#### **4. OBJETIVOS**

El objetivo principal de esta tesis doctoral es comprobar a través de un análisis estadístico si la ecografía axilar sola primero y después complementada por la punción ecodirigida es una técnica fiable en el estadiaje ganglionar del cáncer de mama y si, una vez conocidos sus resultados, estos justifican que la ecografía axilar tenga un lugar en el algoritmo diagnóstico del cáncer de mama.

Como objetivos secundarios tenemos:

- Describir un protocolo sistemático de exploración por ecográfica del drenaje linfático mamario, basado en los niveles quirúrgicos de Berg, utilizados en el vaciamiento ganglionar reglado practicado por los cirujanos de la mama, no presente todavía en la literatura.

- Enumerar y analizar los diferentes signos ecográficos sugestivos de afectación ganglionar así como la frecuencia con que aparecen, y que signo o combinación de signos son los que presentan mayor fiabilidad.

- Evaluar, una vez realizado el análisis estadístico principal, las posibles causas de los falsos negativos y en que subgrupo de pacientes son más frecuentes, así como las características especiales que presenta el ganglio centinela y que dificultan su detección con la ecografía.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **5.1. TIPO DE ESTUDIO**

El estudio realizado fue de tipo descriptivo retrospectivo, ya que se analizaron los resultados de las diferentes técnicas de imagen y aspectos relacionados a través de la revisión de las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama que cumplían los criterios de selección.

## **5.2. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Dado que los diferentes objetivos del estudio han necesitado de distintas muestras de pacientes y en unos períodos de tiempo no coincidentes ya que algunos de estos objetivos han surgido durante el desarrollo de la tesis, se ha diferenciado cada objetivo en el apartado de material y métodos para su mejor comprensión.

### **5.2.1. Fiabilidad de la ecografía axilar en el cáncer de mama.**

Para el estudio de dicho objetivo se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama realizado en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset de Valencia entre enero de 2002 y diciembre de 2004 con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Cáncer de mama infiltrante comprobado con resultado histopatológico.
- Existencia de un estudio de imagen ecográfica con su correspondiente informe radiológico sobre el estado ganglionar axilar en la historia clínica realizado en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset.
- Existencia de un informe anatomopatológico sobre la presencia o ausencia de afectación metastásica de los ganglios axilares, ya fuera tras la exéresis de dichos ganglios por vaciamiento ganglionar o por la realización de la técnica del ganglio centinela.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Lesiones mamarias no cancerígenas.
- Pacientes operadas en otros centros o que se habían negado a la intervención quirúrgica.
- Pacientes que entre la ecografía axilar y el vaciamiento ganglionar habían recibido ciclos de quimioterapia.
- Pacientes con historia clínica incompleta.

#### **5.2.2. Análisis de los falsos negativos de la ecografía axilar.**

Para dicho análisis se seleccionaron de la muestra utilizada para el estudio de la fiabilidad de la ecografía axilar aquellos casos donde la ecografía fue negativa pero en el estudio anatomopatológico axilar sí se comprobó que existía infiltración ganglionar.

Por tanto, presentaría los mismos criterios de inclusión y exclusión que el apartado anterior.

#### **5.2.3. Estudio de los signos ecográficos de los pacientes con ecografía positiva y comprobación anatomopatológica (verdaderos positivos).**

Para el mismo se seleccionaron aquellos casos de la muestra utilizada para el estudio de la fiabilidad de la ecografía axilar que tenían tanto un estudio de imagen como un resultado patológico positivo. No obstante, en algunos casos donde constaba un informe ecográfico positivo no se pudo obtener las imágenes, por lo que se decidió ampliar la representatividad de la muestra con otros casos recogidos desde el 2000 al 2002 en los que se disponía de una ecografía positiva con iconografía que permitiese el análisis de los signos ecográficos así como un informe patológico positivo de las mismas.

#### **5.2.4. Estudio de la fiabilidad de la ecografía axilar complementada con la punción con aguja fina.**

Para analizar la ecografía más punción con aguja fina del ganglio sospechoso y su posterior estudio citológico, se procedió a seleccionar dentro de las pacientes a las que se les había diagnosticado un cáncer de mama desde agosto del 2007 hasta julio del

2008 en el Hospital Peset de Valencia, a aquellas a las que, tras la realización protocolizada de la ecografía axilar, se les había detectado ganglios axilares con signos ecográficos sugestivos de malignidad, y a las que, por medio de una punción guiada por ecografía de dichos ganglios, se había obtenido material para su estudio citológico.

La elección de este período de tiempo ha sido motivada porque fue a partir de agosto del 2007 cuando empezó a realizarse esta técnica de forma protocolizada en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital Peset.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cáncer de mama infiltrante comprobado con resultado histopatológico.
- Existencia de un estudio de imagen ecográfica con signos sospechosos de malignidad con su correspondiente informe radiológico así como la realización de una punción con aguja fina de dicho ganglio realizado en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset.
- Existencia de un informe citológico sobre la presencia o ausencia de células tumorales en el aspirado citológico.
- En caso de negatividad del estudio citológico, el resultado anatomopatológico de los ganglios axilares ya fuera tras la exéresis de dichos ganglios por vaciamiento ganglionar o por la realización de la técnica del ganglio centinela.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Lesiones mamarias no cancerígenas.
- Pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama con una ecografía axilar normal.
- Pacientes operadas en otros centros o que se habían negado a la intervención quirúrgica, no habiéndose obtenido un resultado citológico o anatomopatológico definitivo.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes con una citología negativa a las que no se les había realizado la técnica del ganglio centinela o la linfadenectomía axilar.

### 5.2.5. Análisis de los ganglios centinela.

Por último, para evaluar si existía alguna característica especial en los ganglios centinela que impidiese su visualización por ecografía (*último objetivo*), se seleccionaron pacientes a las que tras el diagnóstico del cáncer de mama se les había realizado la técnica del ganglio centinela durante el año 2005 tras descartar afectación axilar de forma clínica y ecográfica, tanto aquellos que presentaban tras el estudio anatomopatológico infiltración ganglionar como los que no, evaluando tanto el tamaño del ganglio como la extensión de la infiltración que presentaban.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cáncer de mama infiltrante comprobado con resultado histopatológico.
- Pacientes con un estudio ecográfico axilar protocolizado negativo en las que se había realizado posteriormente la técnica del ganglio centinela en el servicio de Medicina nuclear y Radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset durante el año 2005.
- Existencia de un informe anatomopatológico sobre la positividad o negatividad de la infiltración ganglionar donde también se reflejara tanto el diámetro mayor del o de los ganglios centinela como, en caso de ser positivos, el tamaño y las características de la metástasis ganglionar.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Lesiones mamarias no cancerígenas.
- Pacientes con cáncer de mama en las que no se hubiera realizado la técnica del ganglio centinela o en las que ésta hubiera sido fallida.
- Pacientes operadas en otros centros o que se habían negado a la intervención quirúrgica, no habiéndose obtenido un resultado anatomopatológico definitivo.
- Pacientes a las que se le hubiera realizado la técnica del ganglio centinela pero no se hubieran reflejado los datos previamente descritos en el informe patológico.

### **5.3. MATERIAL Y MÉTODOS. PROTOCOLO DE ESTUDIO ECOGRÁFICO AXILAR**

Como se ha mencionado anteriormente, el modelo halstediano ha recuperado plena vigencia y hoy en día es el modelo aceptado frente al propugnado por Fisher de considerar al cáncer de mama como una enfermedad sistémica desde su inicio.

Por tanto, el primer lugar donde van a dirigirse las células tumorales metastásicas será a los ganglios regionales. Además, lo harán de forma escalonada, pasando por los diferentes niveles ganglionares axilares de forma predecible, en función de la localización del tumor en la mama, basándose en este mismo principio la técnica del ganglio centinela.

Basándonos en estos hechos, aplicaremos este modelo en niveles de diseminación ganglionar para nuestra exploración ecográfica. El primero que describió estos niveles fue Berg(79), en 1955, quien los dividió de forma esquemática en 3 niveles en función de su situación respecto al músculo pectoral menor siendo el nivel I lateral al mismo, el nivel II posterior o anterior al mismo (ganglios interpectoriales de Rotter) y el nivel III medial a dicho músculo pectoral menor(80).

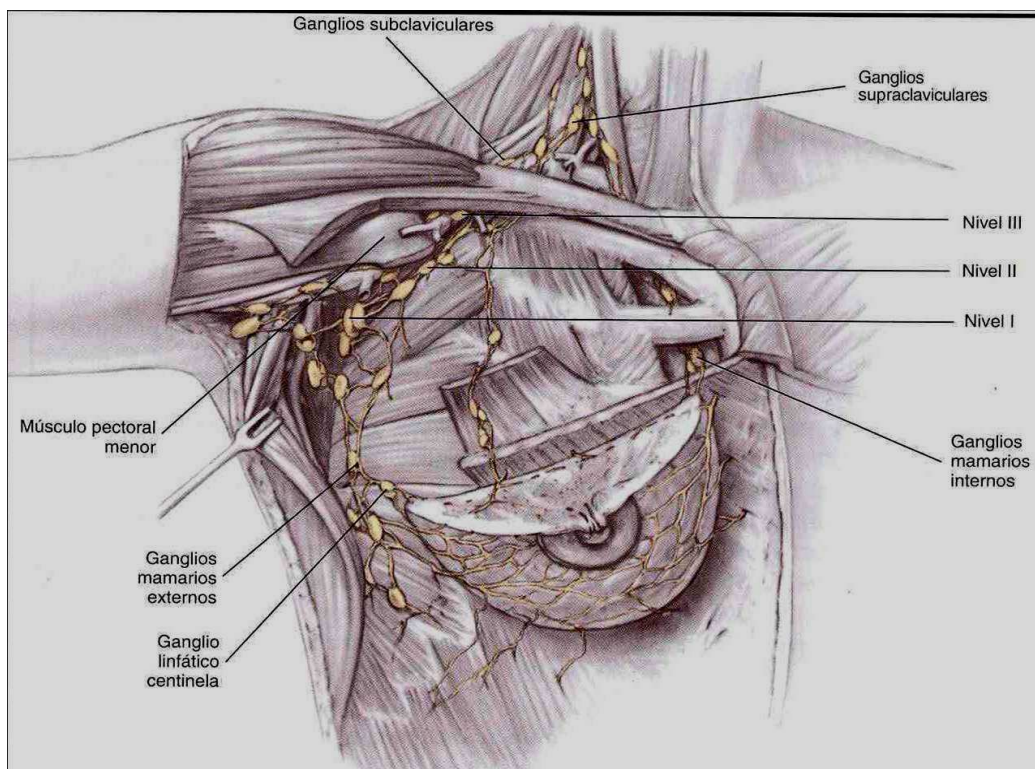


Figura 5.1. Esquema del drenaje ganglionar mamario. Extraído del Libro Cirugía de las enfermedades benignas y malignas de la mama. Bland y Copeland. 2ª Edición. Editorial McGraw-Interamericana.

Los cirujanos de la mama utilizan actualmente dicho esquema a la hora de realizar el vaciamiento axilar para el estadiaje mamario, extirpando generalmente los niveles 1 y 2 de Berg.

Posteriormente, sucesivos estudios han confirmado la afectación escalonada de cada nivel de forma ascendente(25), de manera que si encontramos un ganglio tumoral en el nivel 2 o 3, casi con total seguridad se puede asumir que el nivel I también estará infiltrado(79, 81). Por lo tanto, a medida que se vaya encontrando un nivel más alto afectado, disminuye la supervivencia de forma significativa (por ejemplo, el tener el nivel 3 afectado disminuye la supervivencia a 5 años del 83 al 58%)(82, 83).

Para realizar nuestro estudio se utilizó un ecógrafo de la compañía General Electric, modelo RT 3600, con un transductor lineal de alta frecuencia de 10 MHz, con el que se realizó la ecografía axilar a las 150 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. Posteriormente dicho ecógrafo se estropeó, utilizando un Ecógrafo Toshiba Aplio XV con transductor lineal de 8 Mhz para realizar las últimas exploraciones destinadas a buscar el ganglio centinela y analizar las causas que producen el que generalmente éste no pueda ser visualizado por ecografía, así como el estudio que combinaba la ecografía axilar con la punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Cada estudio ecográfico axilar duraba aproximadamente 10 minutos y se realizaba inmediatamente a continuación de haber detectado el cáncer de mama.

El estudio era realizado por un radiólogo experto dedicado durante 10 años al estudio por imagen de la patología mamaria, tanto benigna como maligna.





Foto 5.1. Ecógrafo Toshiba Aplio XV

La posición de la paciente durante la exploración ecográfica para el nivel I era decúbito supino en la camilla, con el brazo a explorar semielevado, con una abducción de  $120^\circ$  y una rotación externa de  $45^\circ$ , con semiflexión del codo, en posición oblicua anterior sobre el lado a explorar, mientras que para explorar el nivel II, III, supraclavicular y de la arteria mamaria interna era con la paciente en decúbito supino y el brazo en aducción, con la cara interna del mismo en contacto leve con la parte lateral del tórax.



Foto 5.2. Posición de la paciente para explorar el nivel axilar I



Foto 5.3. Posición de la paciente para explorar el resto de niveles

A continuación se va a mostrar con la ecografía cada nivel de exploración, haciendo una correlación a través de esquemas anatómicos de las principales estructuras de referencia para su mejor comprensión, así como las diferentes secciones y planos obtenidos para el estudio de los mismos.

a) Nivel I:

Para explorar dicho nivel se recomienda empezar por la parte superior del hueco axilar, localizando la cabeza humeral y los vasos humerales. Desde aquí, se dirige el transductor hacia el pilar axilar anterior, siguiendo el recorrido de los vasos axilares, hasta alcanzar el borde lateral del músculo pectoral menor, para descender lateral a la glándula mamaria.



Foto 5.4. Posición para explorar ecográficamente la parte superior del nivel I.

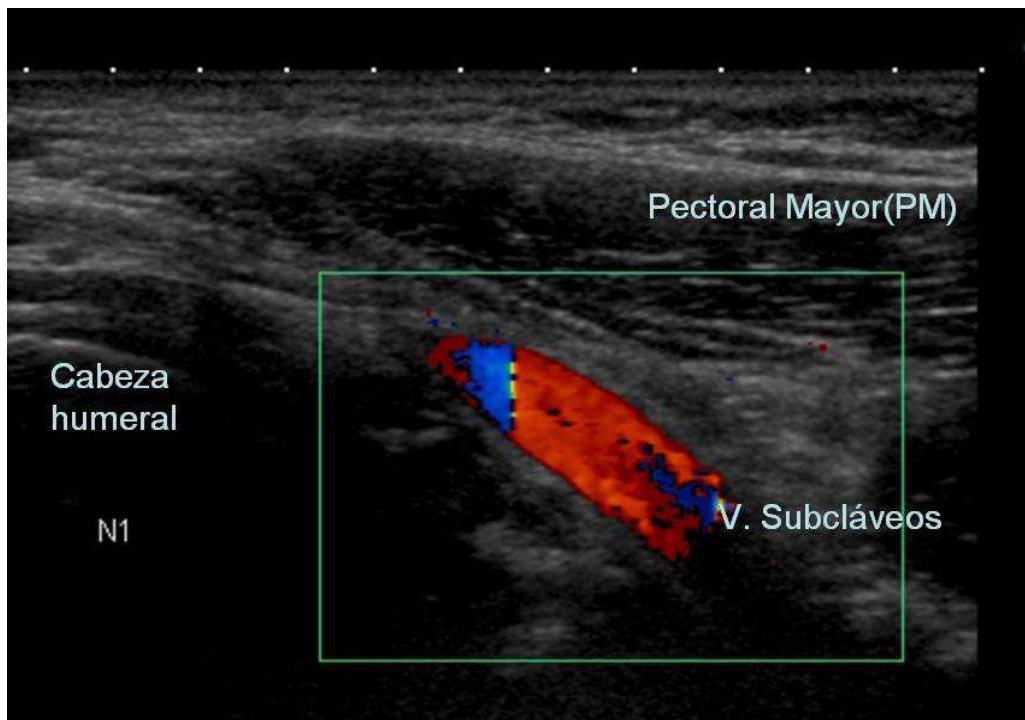


Foto 5.5. Correlación ecográfica de la porción superior del nivel I.

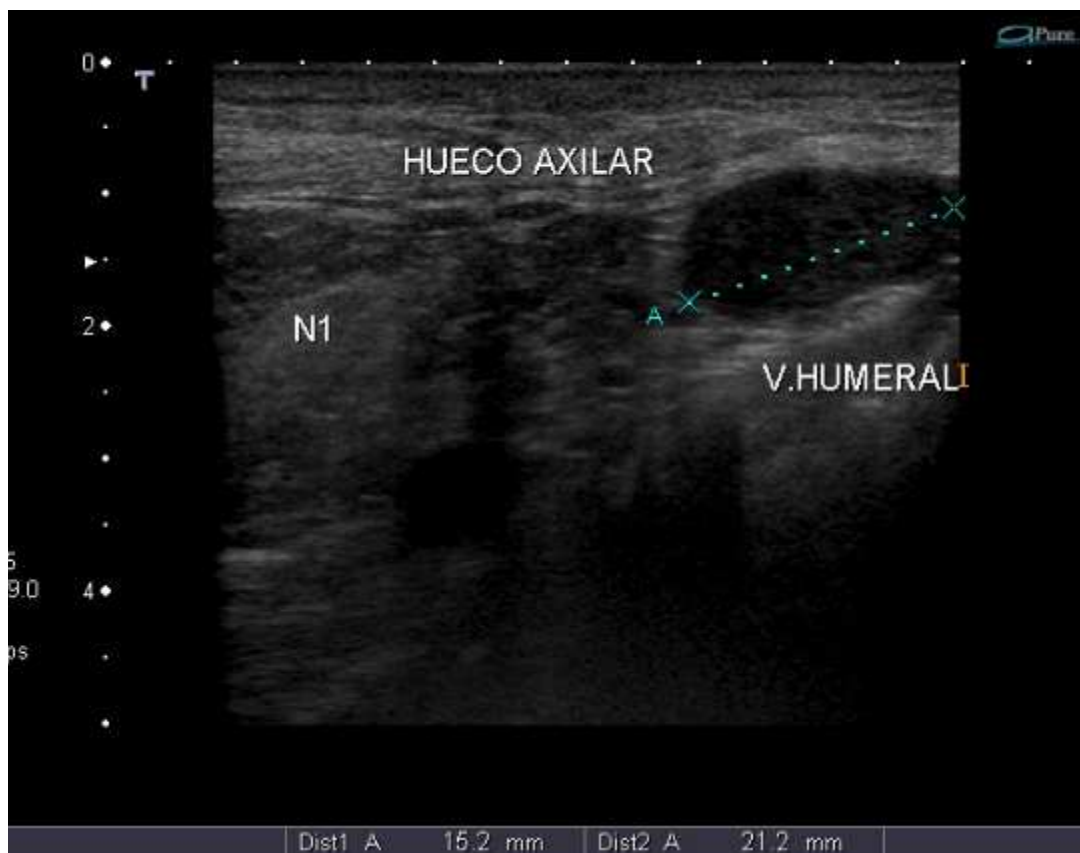


Foto 5.6. Se visualiza una adenopatía metastásica en el nivel I superior de Berg, en el hueco axilar, adyacente a los vasos humerales.

Para visualizar mejor esta parte más inferior del nivel 1, es recomendable utilizar una bolsa de gel o suero fisiológico para mejorar la resolución de las estructuras superficiales. El límite medial de esta parte más inferior lo conformará el borde glandular mamario externo, y se extenderá la zona explorada lateralmente hasta la porción media de los arcos costales correspondientes.



Foto 5.7. Exploración de la parte inferior del nivel I

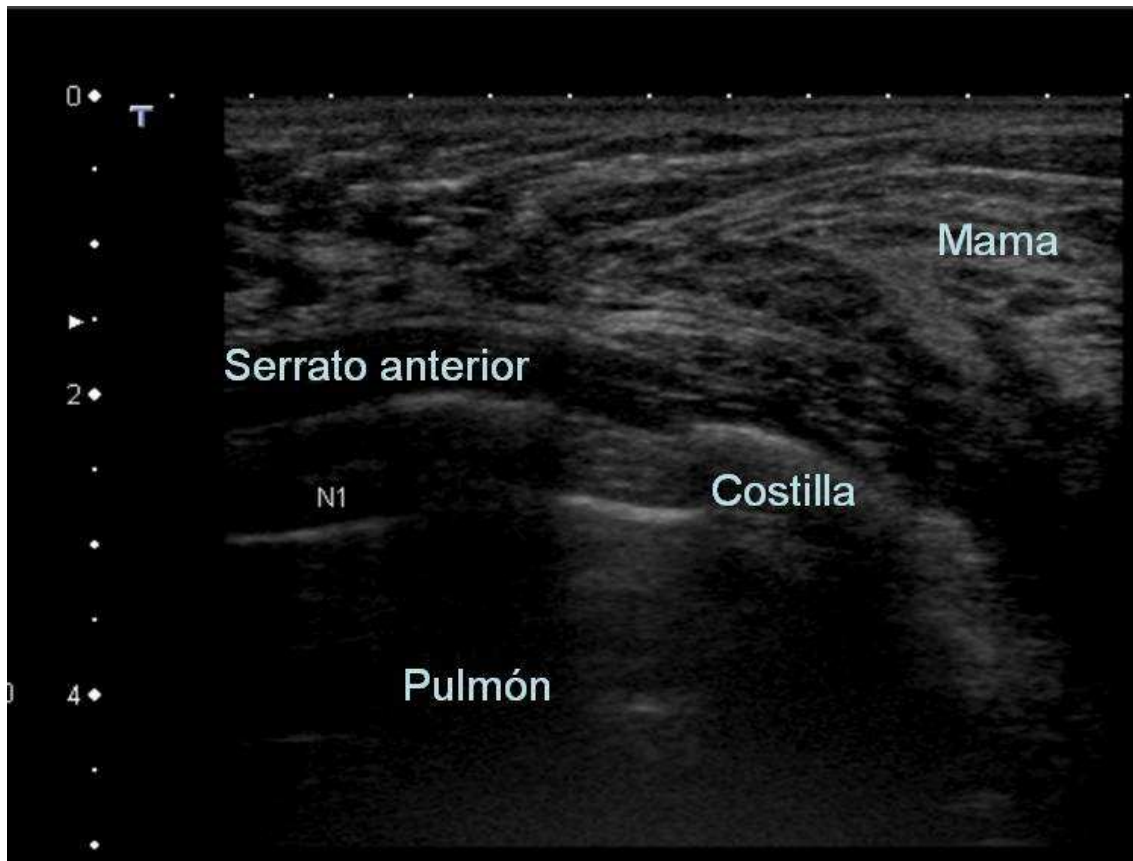


Foto 5.8. Correlación ecográfica del nivel I inferior

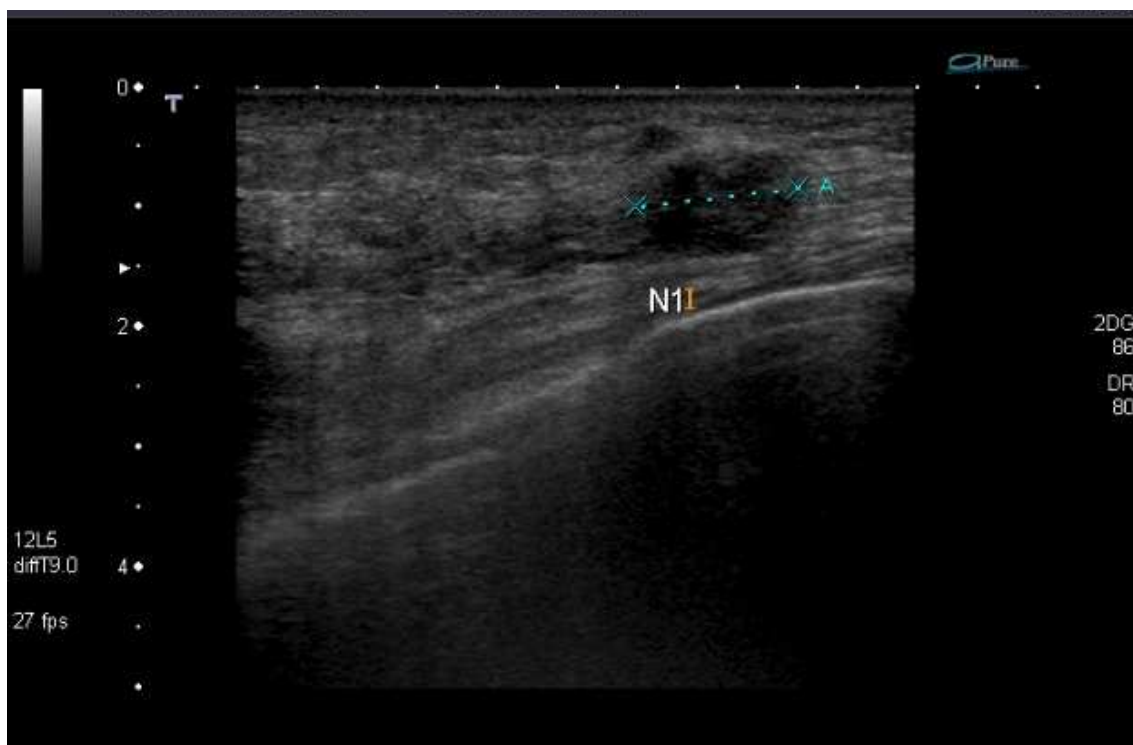


Foto 5.9. Se observa en la parte más inferior del nivel I, lateral a la glándula mamaria, una adenopatía metastásica de aspecto heterogéneo.

b) Nivel II:

Para explorar este nivel volveremos a localizar los vasos axilares en la parte superior del hueco axilar y colocaremos el transductor en el borde lateral del músculo pectoral menor. Desde este punto, y tomando como guía los vasos axilares evaluaremos los diferentes ganglios. Además, descenderemos inferiormente por el músculo pectoral menor para evaluar también los ganglios interpectorales (cuyo ganglio más representativo es el ganglio de Rotter) y los retropectorales.



Foto 5.10. Colocación del transductor en la evaluación del nivel II

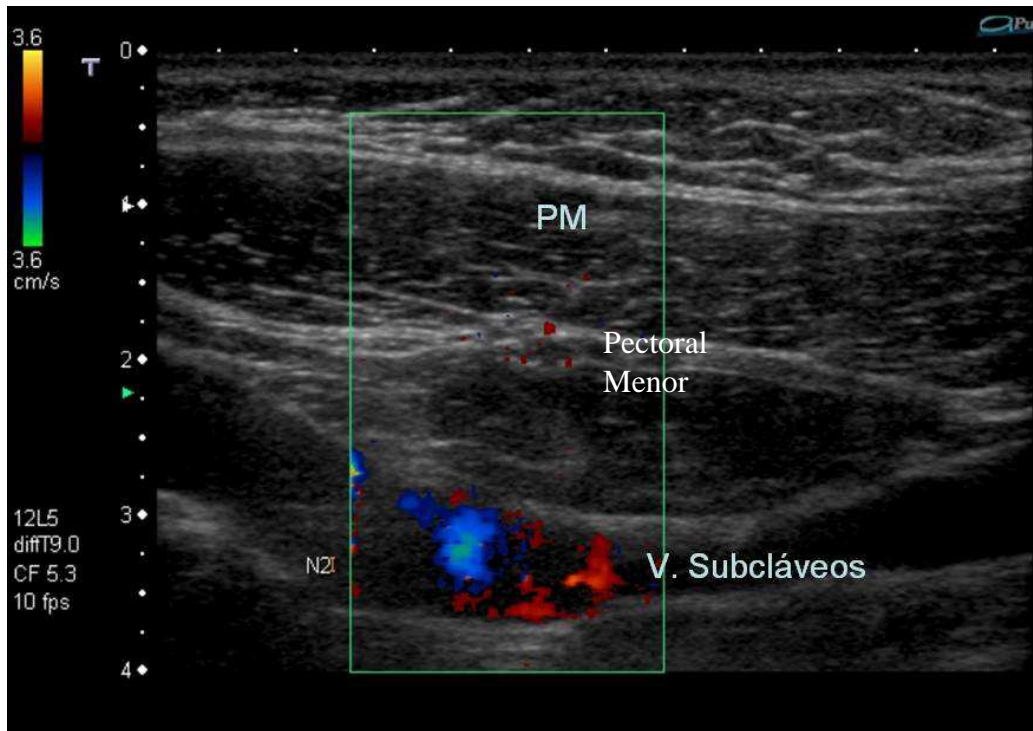


Foto 5.11. Corte ecográfico transversal a través del nivel II.



c) Nivel III

Este nivel corresponde al grupo ganglionar subclavicular, y cuya exploración se realiza situando el transductor inferior a la clavícula, en situación transversal, siguiendo los vasos ya subclavios, desde el borde medial del músculo pectoral menor hasta la entrada de los mismos a la cavidad torácica, en una localización inferior al músculo pectoral mayor.



Foto 5.12. Exploración ecográfica del nivel III (subclavicular)

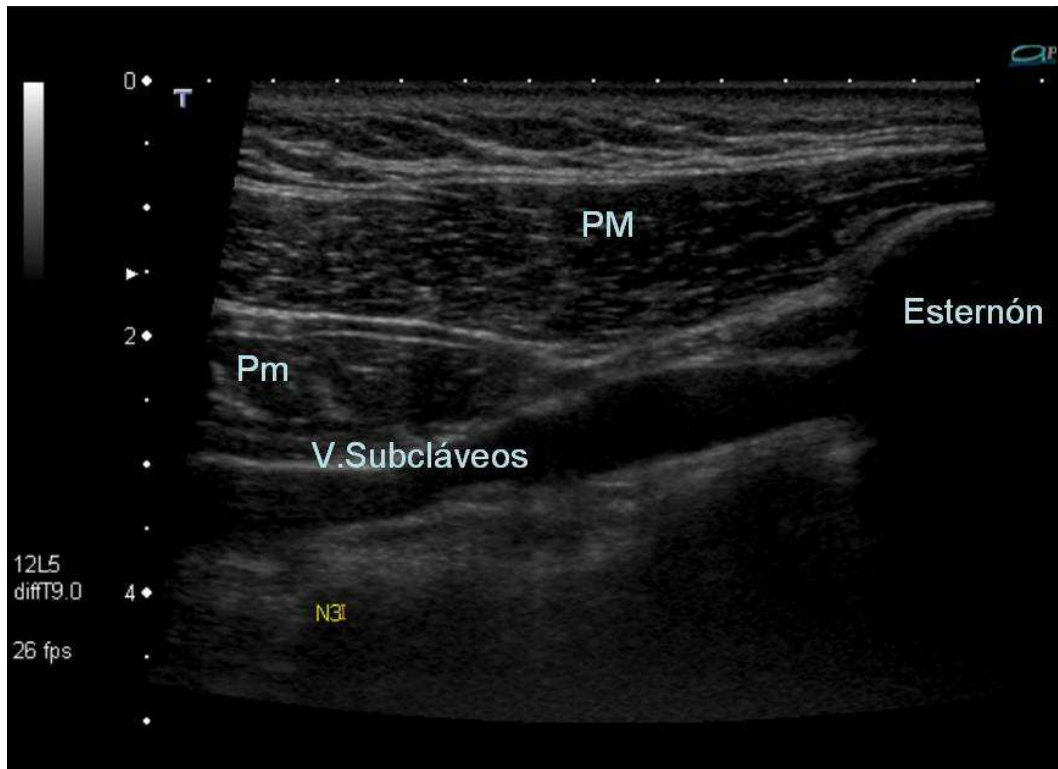


Foto 5.13. Corte transversal medial al músculo Pectoral menor (nivel III)

d) Nivel de la Arteria Mamaria Interna:

Para evaluar dicho nivel se sitúa el transductor adyacente al esternón, en un plano sagital, y se busca una estructura hipoecoica filiforme, pulsátil, inferior al plano que forman las costillas, descansando sobre la pleura pulmonar, que corresponde a la arteria mamaria interna. Será sobre ella, en una situación intercostal, donde deberán evaluarse las adenopatías de este nivel.



Foto 5.14. Transductor en localización sagital paraesternal (nivel Art. Mamaria Interna)

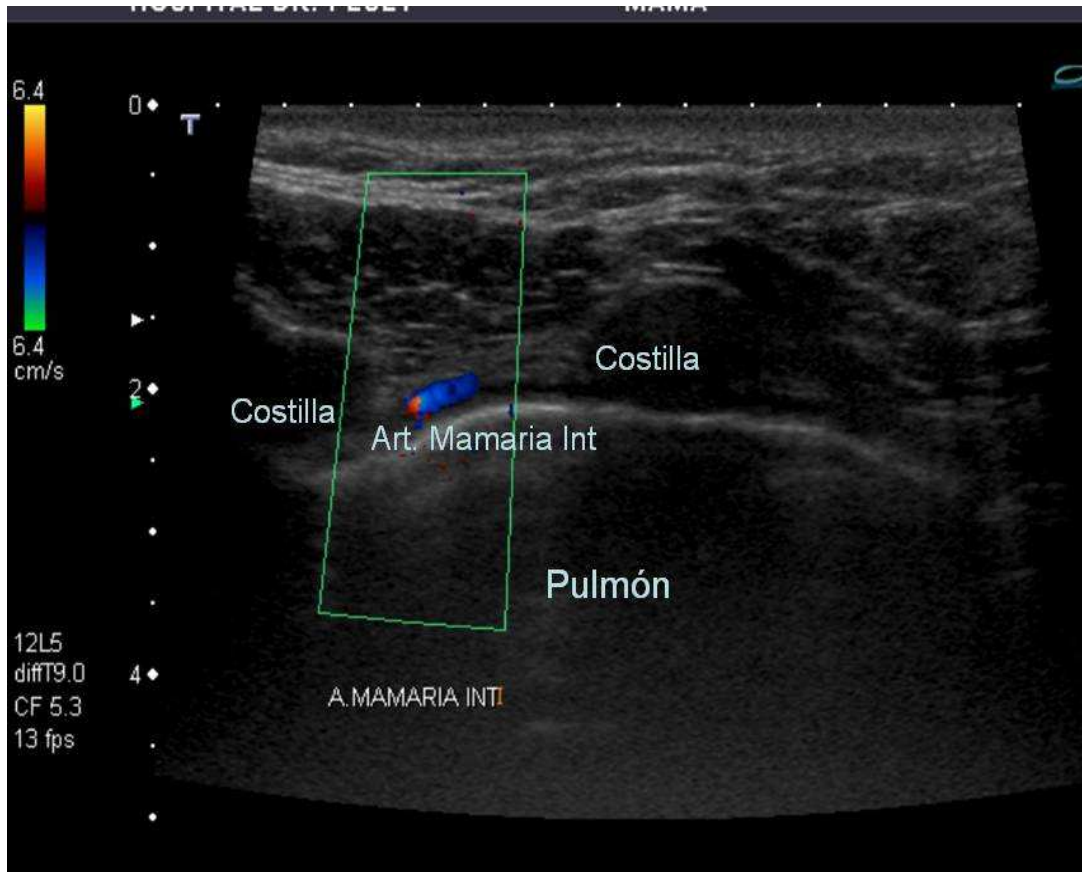


Foto 5.15. Corte sagital paraesternal sobre A. Mamaria Interna.

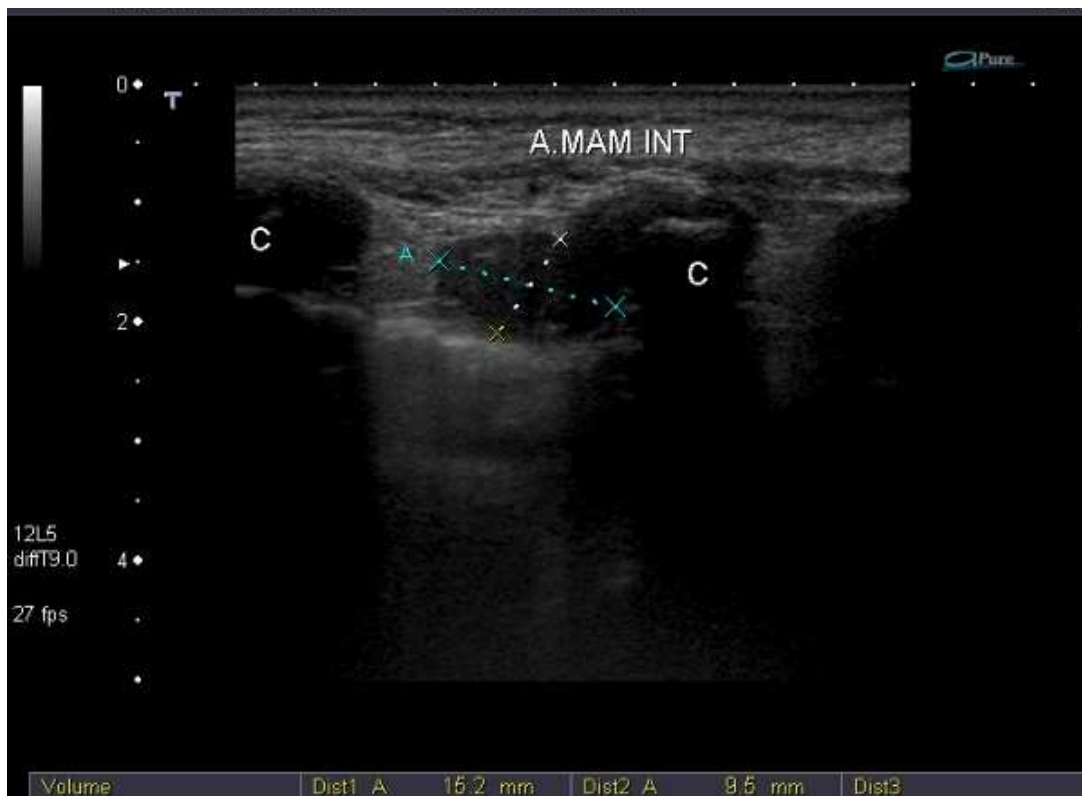


Foto 5.16. Adenopatía metastásica localizada a nivel de la arteria mamaria interna, paraesternal, localizada entre dos costillas (C), en la unión costoesternal.

e) Nivel Supraclavicular:

Para evaluar este último nivel que, cuando estaba infiltrado se consideraba clásicamente como metástasis a distancia (m1) y que actualmente se clasifica como N3, colocaremos el transductor por encima de la clavícula y realizaremos cortes ecográficos tanto en sentido sagital como coronal, teniendo como límite anterior la clavícula y posterior el músculo trapecio, siguiendo los vasos subclavios en sentido medial hasta su unión con la vena yugular y la arteria carótida común (troncos braquiocefálicos).

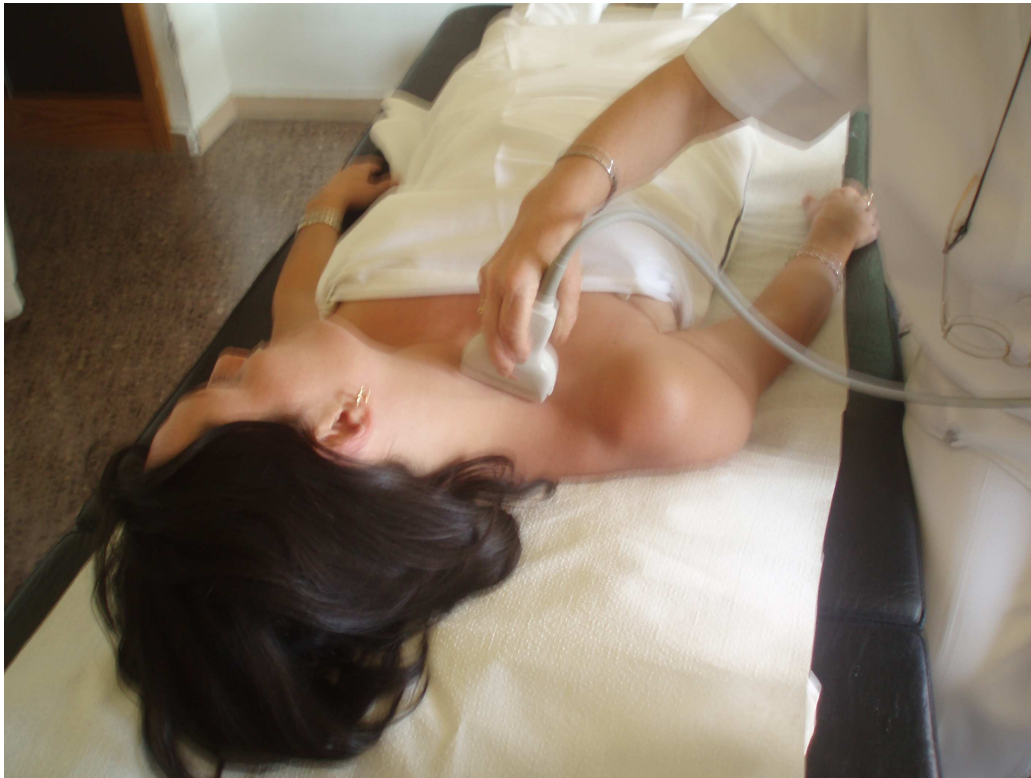


Foto 5.17. Transductor en posición transversal a nivel supraclavicular

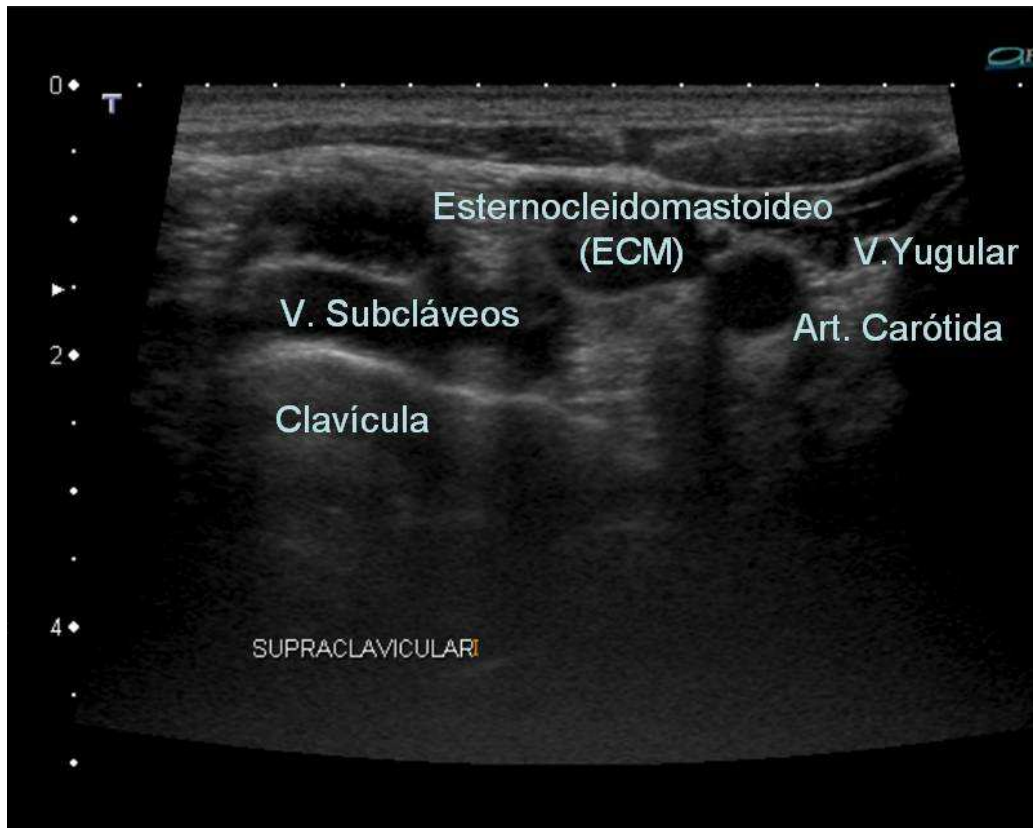


Foto 5.18. Corte coronal ecográfico del hueco supraclavicular con las diferentes estructuras que lo conforman

Como se ha comentado anteriormente, esta exploración sistematizada requiere aproximadamente 15 minutos, y permite evaluar de forma precisa la existencia de ganglios axilares. Una vez localizado un determinado ganglio axilar debemos diferenciar si es benigno o sospechoso de malignidad a través de los diferentes signos ecográficos que se describen en el siguiente apartado.

En el último estudio se realizó un análisis estadístico combinando las técnicas de la ecografía axilar con la PAAF axilar. La primera parte de la exploración ecográfica axilar sería exactamente igual a la que se acaba de explicar. En un segundo tiempo y una vez analizados los diferentes niveles axilares, en el caso de haber encontrado una adenopatía sospechosa de malignidad acorde a los criterios ecográficos previamente descritos, se procedería a realizar la PAAF de la misma.

Para ello, la paciente se colocaba en la situación de exploración previamente descrita en función de en que nivel estuviera la adenopatía a puncionar, buscando la máxima comodidad y seguridad para la técnica. A continuación se colocaba un desinfectante yodado en la piel de la axila, limitando el campo quirúrgico con un paño estéril, preferentemente fenestrado.

El transductor del ecógrafo se aislaba con una funda estéril dispuesta a tal efecto, colocándose el radiólogo guantes estériles. Para la punción se utilizaba una chiba de 22 Gauge (G) de grosor, de diferente longitud (9, 11, 13 cm) en función de la profundidad de la adenopatía sospechosa.



Foto 5.19. Instrumental para la PAAF. Aguja chiba de 22G, jeringuilla con sistema de aspiración por vacío, guantes estériles, gel de ultrasonidos estéril y portaobjetos para realizar las extensiones.



Foto 5.20. Punción de la adenopatía sospechosa axilar con chiba de 22G con control visual ecográfico

Una vez localizada con la ecografía la adenopatía e introduciendo la aguja en el mismo plano de sección de la ecografía para ver el trayecto de la aguja de punción, ésta se dirigía hacia la parte más sospechosa de dicha adenopatía. Cuando se comprobaba a través de la imagen ecográfica que la punta se encontraba en el interior de la zona sospechosa del ganglio, se procedía a aspirar las células del mismo, a través de un sistema de vacío producido por una jeringuilla de aire acoplada a la chiba de punción.

Se realizaban varios pases para obtener la mayor cantidad de células, puncionando en otra zona del ganglio que también presentase signos de malignidad, y pudiendo obtener muestra citológica de otras adenopatías que también mostrasen signos de metástasis, repitiendo el proceso previamente descrito.



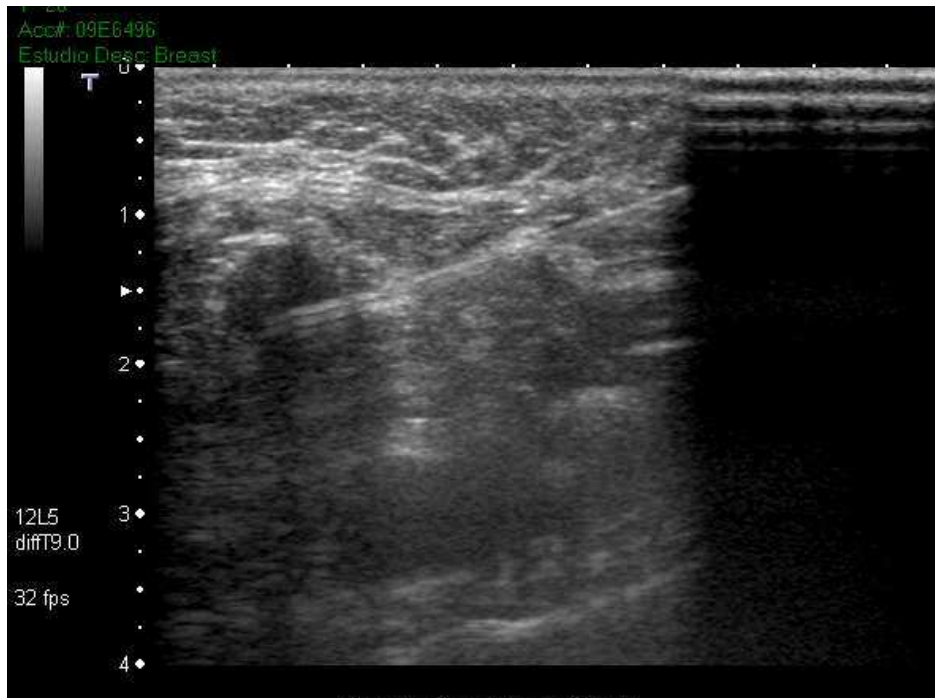


Foto 5.21. Se observa por ecografía cómo la chiba atraviesa el ganglio axilar sospechoso (hipoecoico). Posteriormente, se procederá a la aspiración del material puncionado.

El material que se obtiene con la PAAF se extiende en varios portaobjetos, fijándose posteriormente con alcohol de 96°, remitiéndolo adecuadamente identificado al servicio de anatomía patológica. Para el proceso de tinción se utiliza la técnica de Papanicolaou, que combina el uso de la hematoxilina como colorante nuclear y la eosina para el citoplasma(84).

Una vez correctamente procesada la muestra, será el anatomopatólogo quien realice el informe citológico sobre la positividad o negatividad de la citología obtenida por la PAAF.

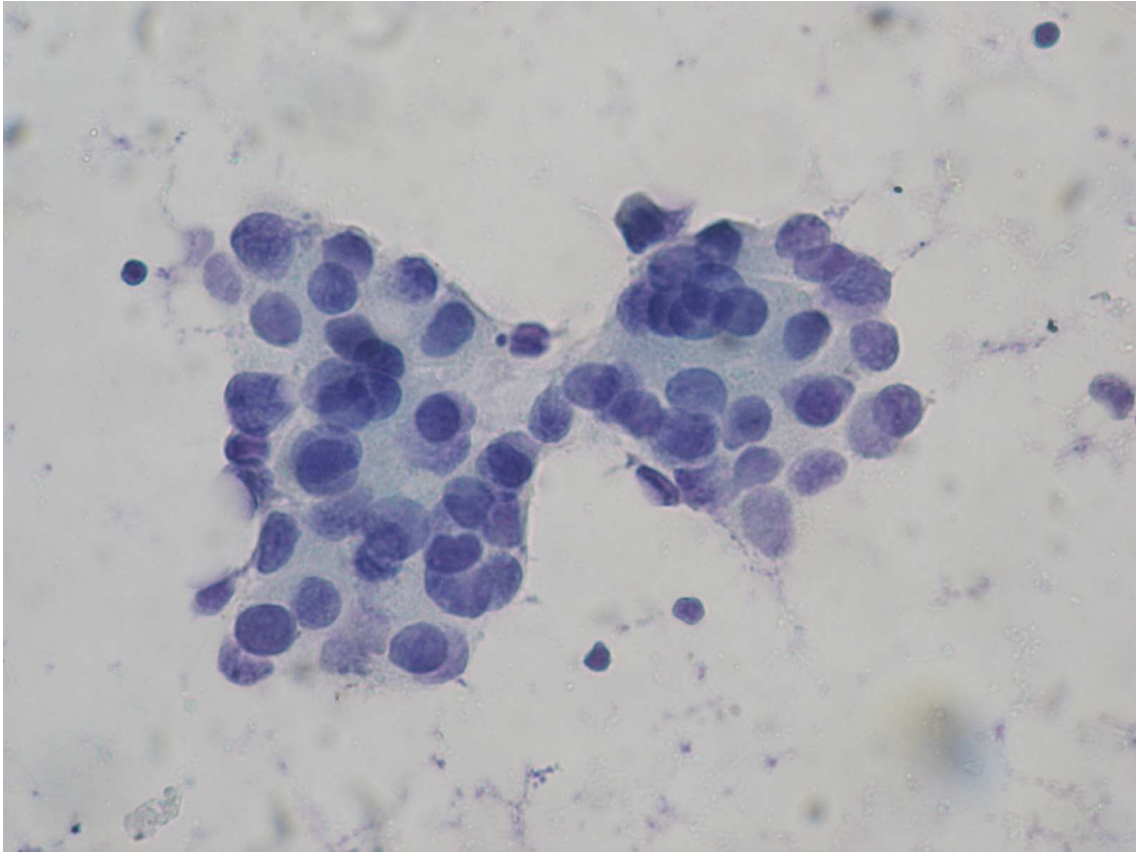


Foto 5.22. Material citológico de una PAAF ganglionar axilar tras su tinción con Papanicolaou, donde se observa celularidad tumoral así como algún linfocito aislado normal (población linfoide normal residual).

#### **5.4. MATERIAL Y MÉTODOS. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS NORMALES Y METASTÁSICOS.**

El ganglio linfático axilar normal se define en ecografía(85) como una estructura ovoidea compuesta de una capa periférica hipoeoica uniforme en forma de C que mide aproximadamente 2mm de grosor, que corresponde al tejido linfoide, y una parte central más hiperecogénica que corresponde al hilio graso y donde se localiza la arteria y vena aferente, así como el inicio del linfático eferente(86). Algunas veces también se pueden observar lobulaciones suaves en la capa periférica hipoeocogénica cortical, que se considerarán normales(87).

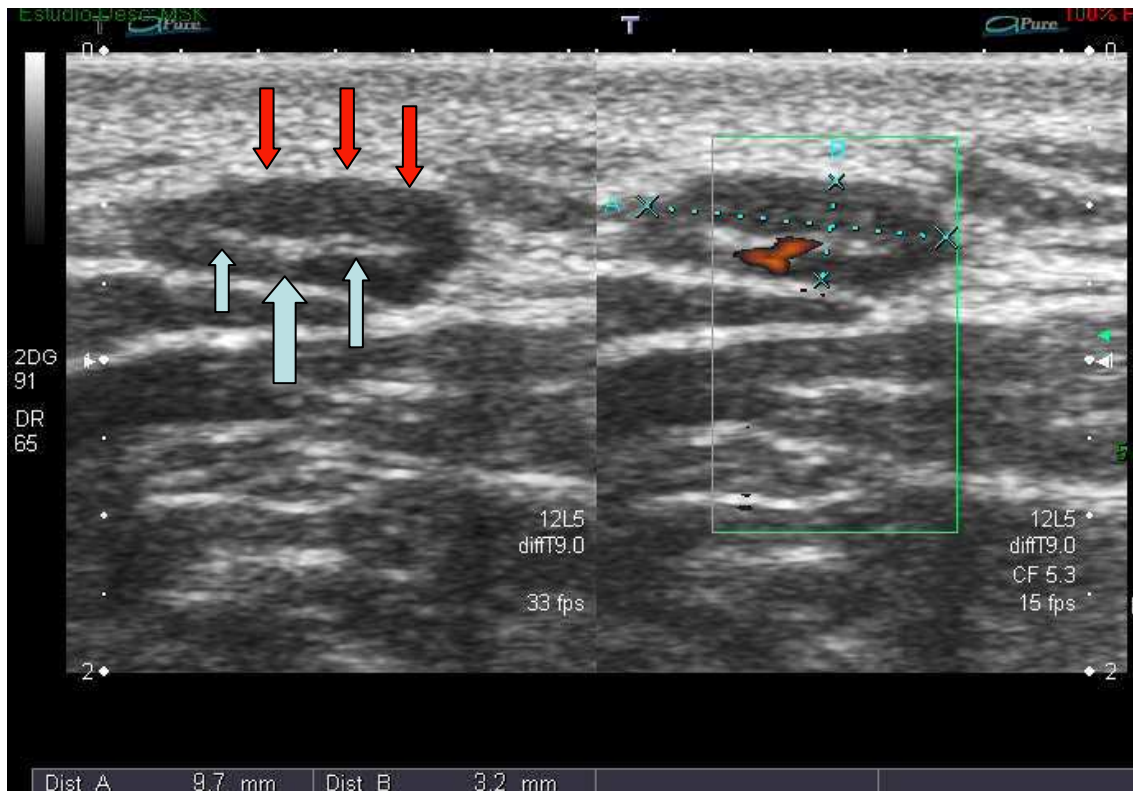


Foto 5.23. En la imagen ecográfica se observa una adenopatía normal, con una zona cortical periférica hipoeoica homogénea en cuanto a tamaño y morfología (flechas rojas), y una zona central hiperecogénica correspondiente al hilio ganglionar(flechas azules). En la imagen ecográfica con técnica de Power-Doppler se visualiza cómo la vasculatura es central (vena eferente) y que el tamaño de la adenopatía es menor de 10 mm y que su morfología es ovoidea, con una relación entre su diámetro mayor y menor mayor de 1.5 (en este caso sería de 3).

Se han utilizado diferentes signos ecográficos que difieren de este modelo de normalidad para sugerir la existencia de infiltración metastásica en el ganglio. Tras revisar la literatura al respecto y la propia experiencia, se han descrito los siguientes signos:

### 1. Tamaño:

Éste es sin duda uno de los criterios más debatidos(81, 88-90). Se consideraba clásicamente que cuando el eje mayor del ganglio medía más de 10 mm, era sugestivo de metástasis. Sin embargo, en un estudio posterior realizado por Obwegeser(91) se cuestionó dicho criterio, ya que en ganglios menores de 5 mm (muchas veces no visibles por ecografía) aparecía infiltración tumoral en el 10% de los casos, estando la tasa en ganglios entre 5 y 20 mm en un 20% y para aquellos ganglios mayores de 20 mm en un 40%, por lo que no se encontraba un claro punto de corte respecto al tamaño, considerándose más bien progresivo el aumento de probabilidad de infiltración en función del tamaño del ganglio axilar analizado. No obstante, la mayor parte de los autores siguen considerando adecuado situar el punto de corte en 10 mm, siempre que se acompañe de otros signos más precisos. Éste es un criterio objetivo.

Con ganglios visualizados menores de 5 mm, también existe algún autor que recomendaba realizar directamente una PAAF guiada por ecografía, al ser muy difícil evaluar los parámetros ecográficos de benignidad o malignidad.

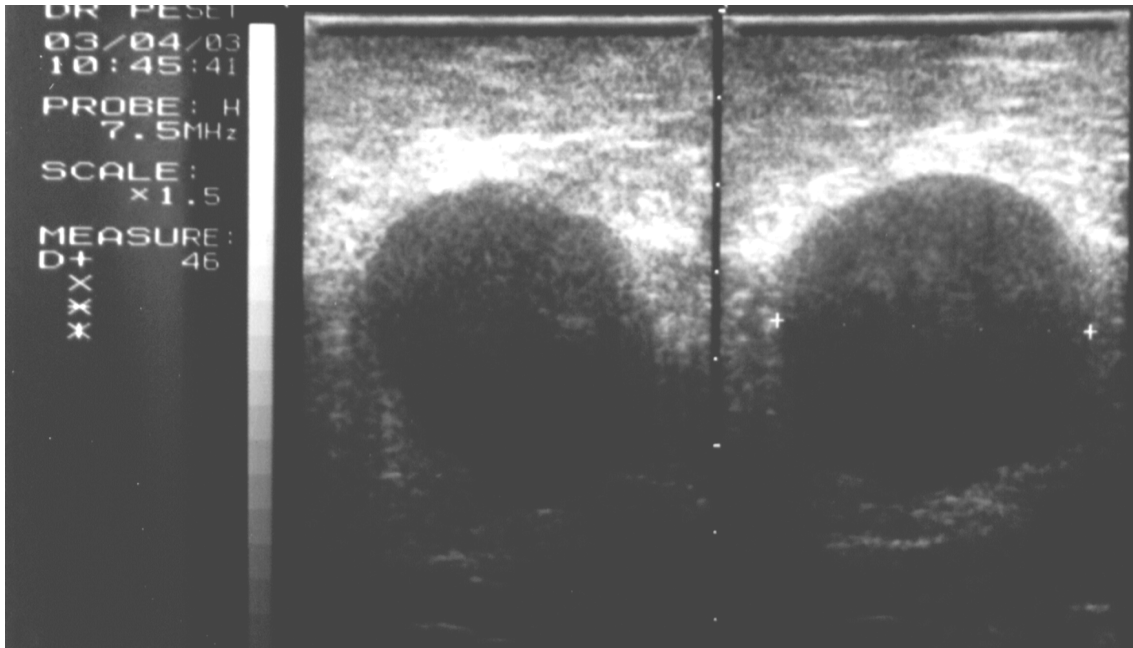


Foto 5.24. Gran adenopatía metastásica en cáncer de mama con un eje mayor de 46mm.

2. Forma:

Como se ha explicado anteriormente, se considera normal una forma ovoidea, siendo patológica una forma redondeada(86, 88, 92). Para definir dicha forma de un modo cuantitativo y objetivo, se divide el eje mayor por el eje menor del ganglio axilar estudiado, considerándose redondeado (sugestivo de malignidad) cuando dicho mayor es igual o menor a 1.5.

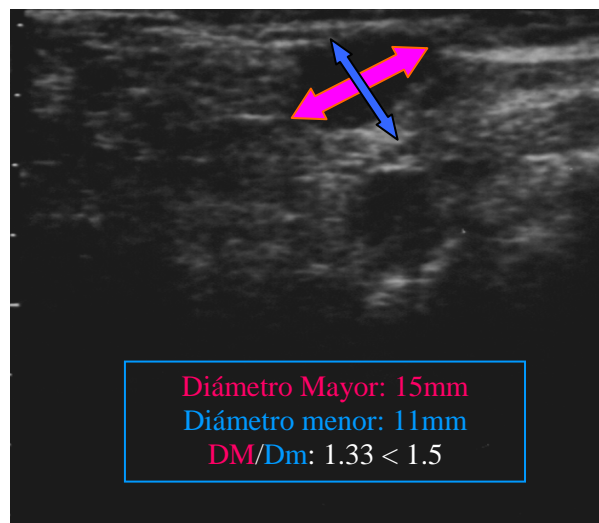


Foto 5.25. La relación entre el eje mayor y menor de la adenopatía axilar mostrada es menor de 1.5. Además, dicha adenopatía presenta una obliteración completa del hilio graso central.

3. Centro hipoecoico con obliteración del hilio ganglionar:

Este signo ha sido considerado por muchos autores como el más específico de afectación ganglionar. Se considera que cuando el hilio graso hiperecogénico está obliterado y aparece una hipoecogenicidad marcada en la mayor parte del ganglio (70-80% del mismo), existe infiltración metastásica. El término hiperecogénico o hipoecogénico se aplica en comparación con la ecogenicidad que presenta la grasa que circunda al ganglio.

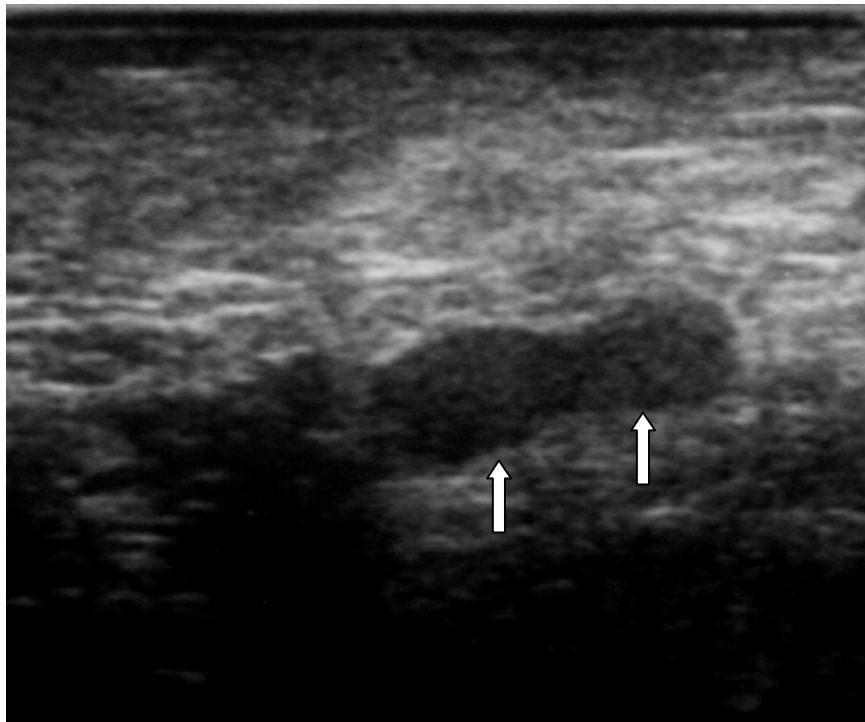


Foto 5.26. La ecografía axilar de una paciente con cáncer de mama muestra dos adenopatías con pérdida completa del hilio graso por infiltración tumoral.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con la edad algunos ganglios sufren una involución grasa hiliar, por lo que el hilio hiperecogénico puede desaparecer para dar

lugar a un centro hipoeoico similar al originado en las metástasis, que en este caso sería debido a la infiltración grasa.

Para evitar dicho error, De Feu et al(92) describieron el signo de la línea T, que correspondería al tejido fibrovascular que anteriormente formó el hilio ganglionar y que se visualizará como una banda en anillo hiperecogénica, que quedaría situada entre el hilio con infiltración grasa hipoeoico y la cortical linfoide normal hipoeoica. Por tanto, la visualización de esta banda T sería un signo de benignidad.

Otro dato a destacar es que la hiperecogenicidad del hilio graso ganglionar no es debida a la grasa (que debería verse hipoeoica), sino al tejido fibroelástico de sostén y las paredes de los vasos ganglionares. Por tanto, confiere mayor ecogenicidad un mayor número de vasos (con más paredes vasculares) que no vasos de mayor tamaño pero en menor cantidad.

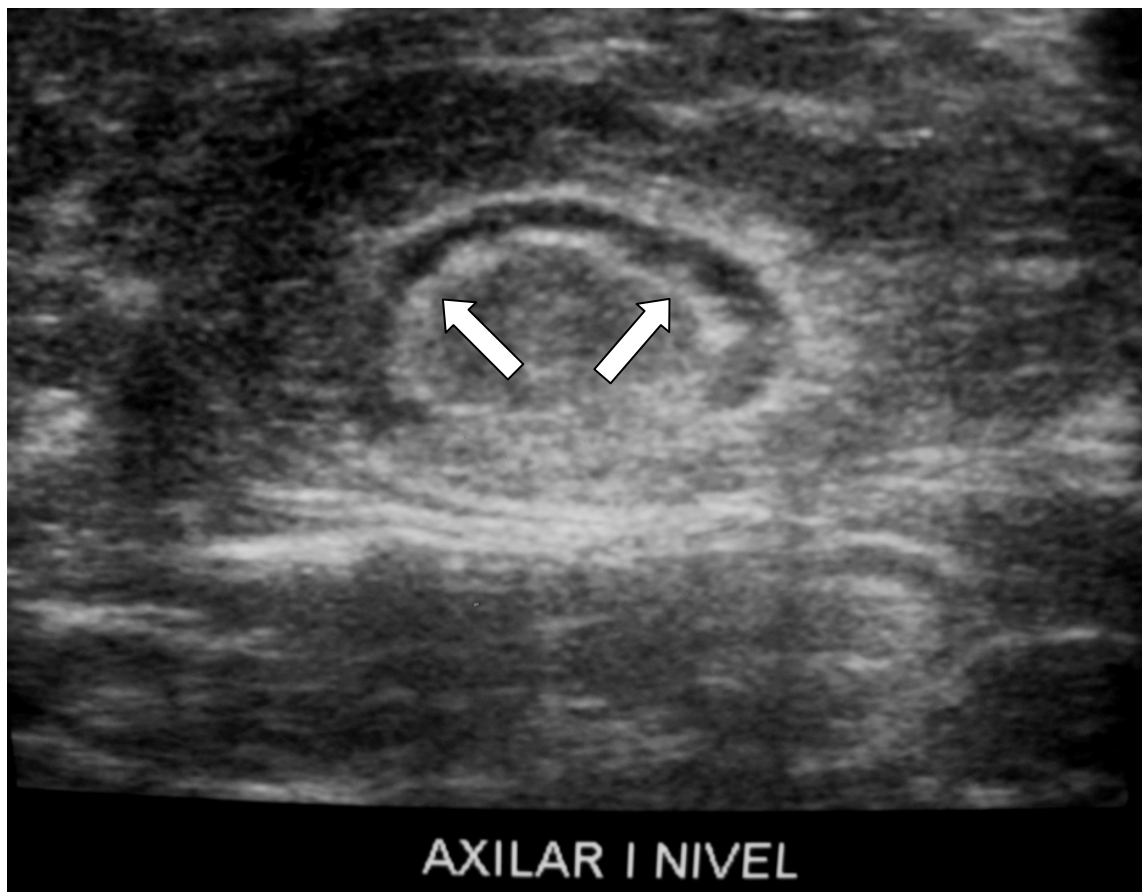


Foto 5.27. La imagen ecográfica muestra una adenopatía con infiltración central grasa que ha provocado la compresión lineal del tejido fibrovascular hiliar, que se observa como una línea (línea T) que separa la cortical linfática de la grasa central (flechas).

4. Engrosamiento difuso cortical:

Se visualiza un ensanchamiento continuo del córtex hipoeoico, que será normal si es menor de 2 mm y sugestivo de malignidad cuando supere los 3 mm(86, 87, 92, 93). Vassallo(93) introduce otra forma de medición del mismo que consiste en dividir la medida de la cortical por el diámetro menor del ganglio, siendo sugestivo de malignidad cuando era mayor de 0.5.

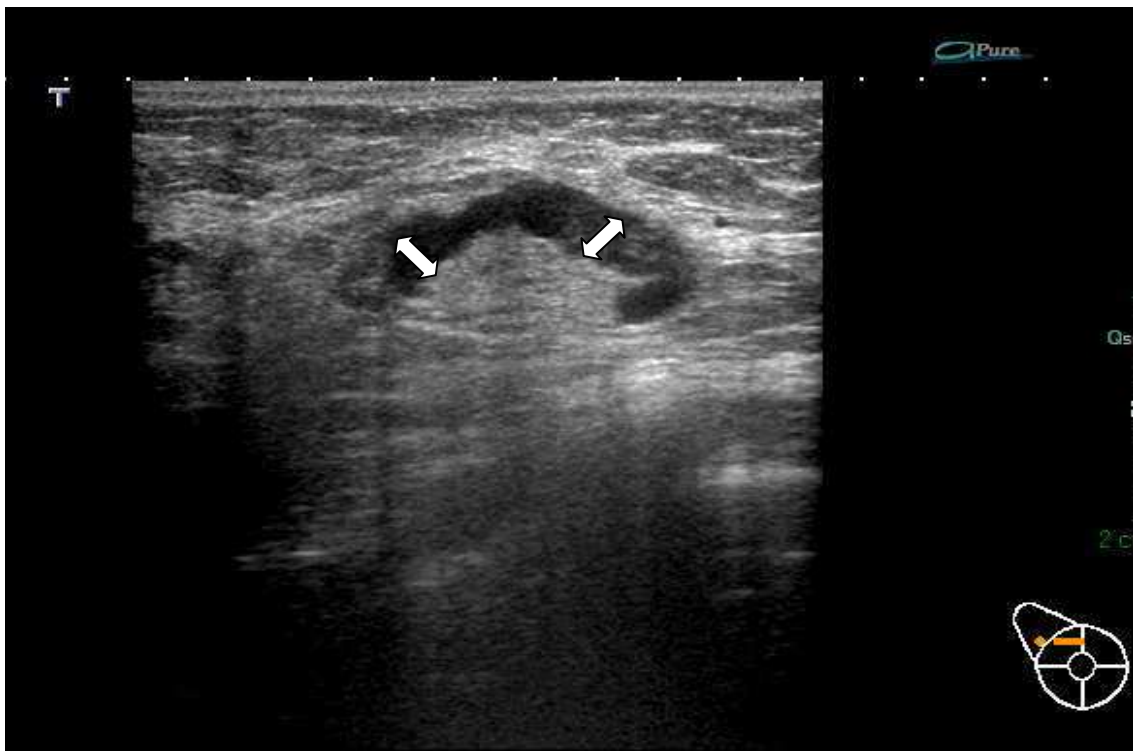


Foto 5.28. En la imagen ecográfica axilar se observa una adenopatía tumoral que presenta engrosamiento de gran parte de la cortical del ganglio (aproximadamente 5 mm).

5. Engrosamiento nodular cortical:

Este signo representa una metástasis parcial localizada en la corteza ganglionar, que puede definirse como un aumento nodular de la misma mayor de 3 mm o, según los criterios de Vasallo, cuando el córtex ganglionar era en el punto más ancho más de dos veces mayor que en el punto más estrecho del mismo. No obstante, dada la facilidad de la medida de los 3 mm, es la que se ha impuesto en los diferentes estudios, y la que se ha utilizado en nuestro estudio.





Foto 5.29. Adenopatía axilar en paciente con cáncer de mama que presenta un engrosamiento nodular mayor de 3 mm en una parte de su cortical.

#### 6. Diferenciación respecto a la grasa circundante:

A veces, la infiltración ganglionar metastásica produce una desestructuración completa de las estructuras axilares, lo que produce una imposibilidad casi completa para diferenciar la grasa de las adenopatías infiltradas. Es una imagen que a veces se observa en lo que los cirujanos denominan “axila congelada”.

En otros casos, especialmente en personas mayores donde la proporción de grasa axilar es mayor, los ganglios patológicos se verán mejor por presentar una interfase más clara con la grasa

7. Número de nódulos visualizados:

Se ha visto en diferentes estudios que a mayor número de ganglios visualizados, existe mayor posibilidad de que exista afectación ganglionar metastásica(81, 89).

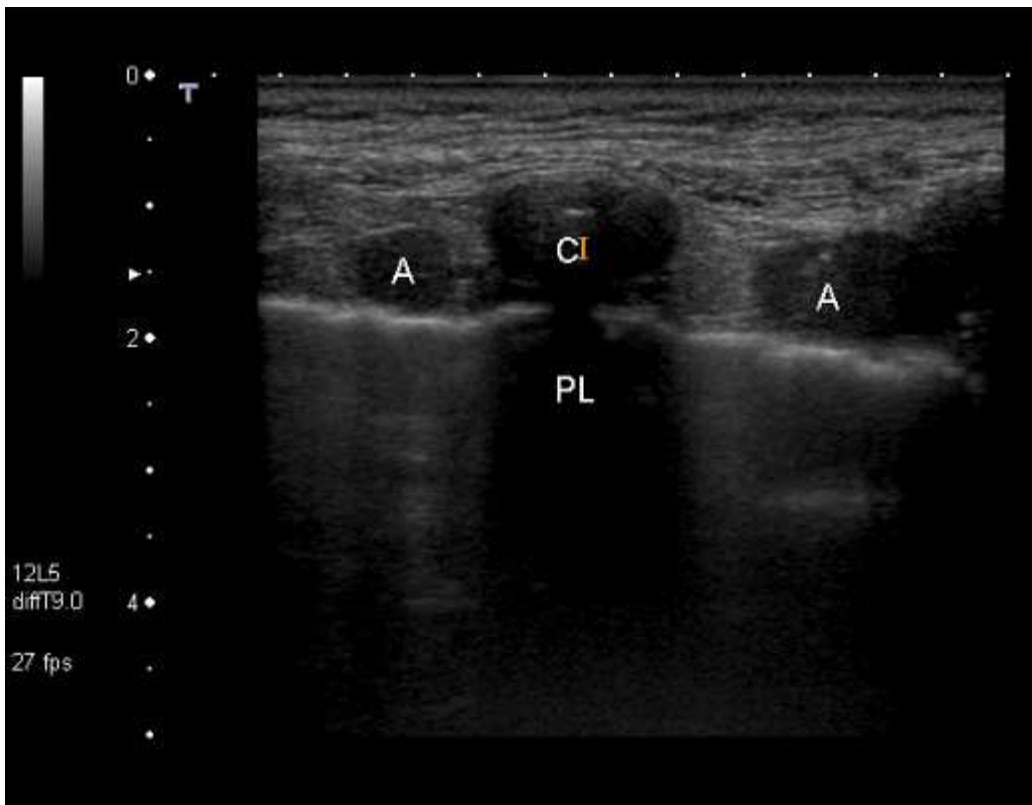


Foto 5.30. Paciente con cáncer de mama que presentaba múltiples adenopatías (A) metastásicas en diferentes localizaciones. En esta imagen se observan dos a nivel de la arteria mamaria interna.

8. Calcificaciones:

Como la metástasis ganglionar es, en definitiva, tejido mamario tumoral, puede formar microcalcificaciones como en el tumor mamario primario. Este signo puede observarse alguna vez en mamografía y también observarse con la ecografía. No obstante, debe hacerse el diagnóstico diferencial con la tuberculosis ganglionar o con la artritis reumatoide tratada con sales de oro, ya que también pueden provocar la existencia de microcalcificaciones en los ganglios axilares.

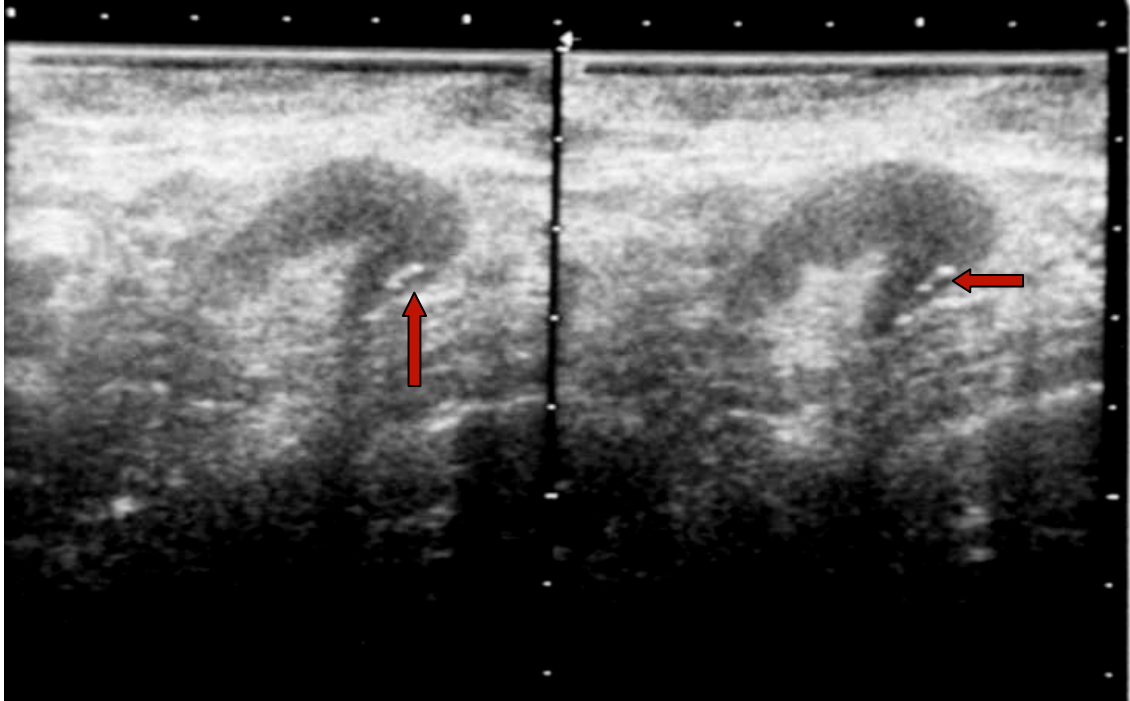


Foto 5.31. Imagen de un ganglio axilar que presenta un engrosamiento cortical difuso mayor de 3mm, visualizándose en el interior de dicho engrosamiento unos puntos hiperecogénicos que corresponden a microcalcificaciones de un cáncer de mama metastático.

#### 9. Ecogenicidad ganglionar heterogénea:

Este signo hace referencia a la desestructuración que se observa en los ganglios afectados de metástasis. Corresponde a la obliteración parcial del hilio graso por la infiltración tumoral, lo que produciría un ganglio anormal, pero sin observarse completamente hipoeoico. Podría describirse como una fase de infiltración parcial del ganglio por el tejido metastático(89).

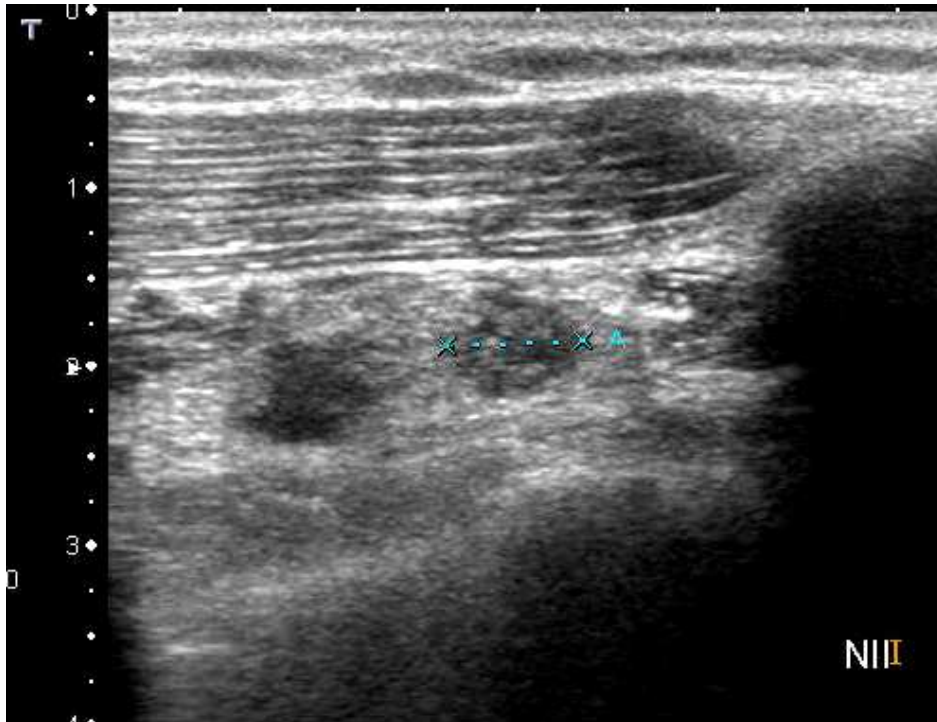


Foto 5.32. Ganglio axilar de ecoestructura heterogénea en paciente con cáncer de mama y metástasis ganglionares.

#### 10. Ganglio uniformemente hiperecoico:

Este signo puede observarse cuando existe infiltración ganglionar axilar por tumores primarios diferentes al de mama, como pueda ser el linfoma.

#### 11. Flujo Doppler-color:

Este signo fue estudiado por diferentes investigadores, y se basa en los diferentes patrones de vascularización que presenta el ganglio a estudio. Se considera que un patrón central o central perihiliar es benigno, mientras que un flujo periférico aumentado es sugestivo de malignidad. Así mismo, también se calculaban diferentes índices, como el índice de resistencia, el índice de pulsatilidad y también el pico de velocidad máxima. Sin embargo, los estudios realizados no han podido demostrar la utilidad de este método al no encontrar diferencias significativas, por lo que su utilización no se ha extendido(45).

Dicho signo no ha sido incluido en el estudio.

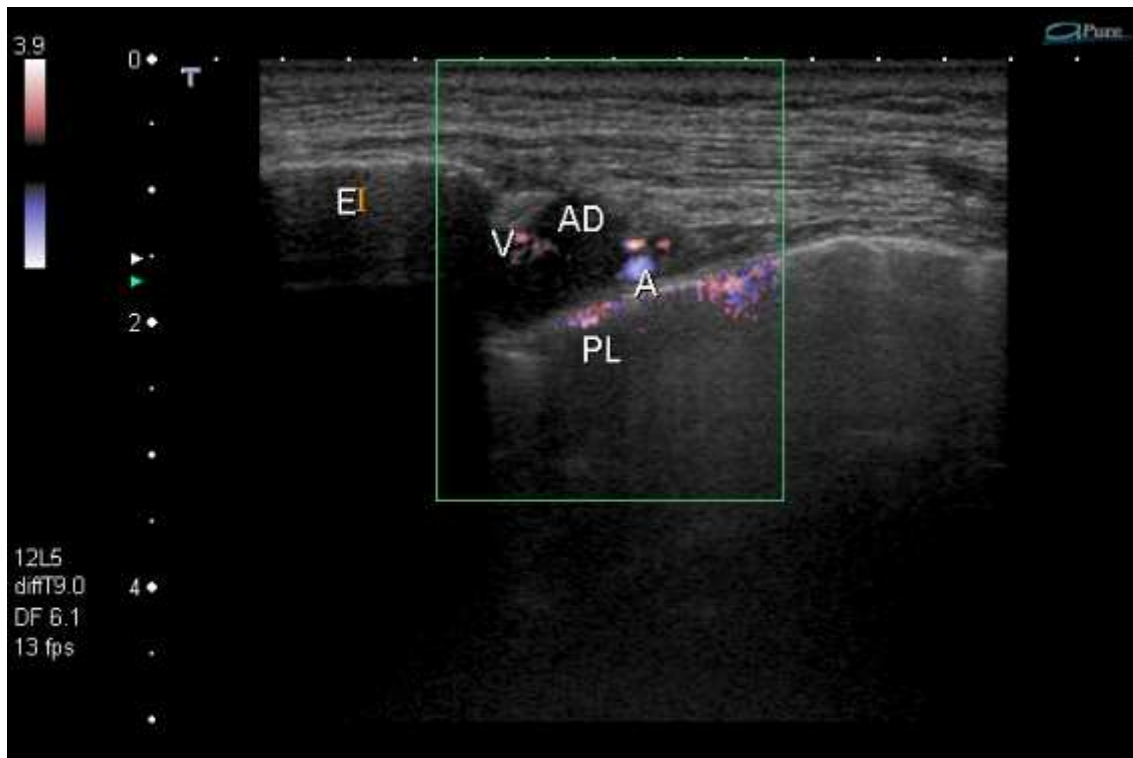


Foto 5.33. Adenopatía metastásica que presenta flujo Doppler periférico nodular

## 12. Palpación axilar positiva:

Si bien se consideraba signo de infiltración metastásica la palpación axilar positiva, relacionada con ganglios de gran tamaño, Hartveit(33) et al describieron que ganglios normales, algunos mayores de 15 mm, no eran palpables. En cambio, aquellos ganglios que contienen depósitos de tumor, aún siendo del mismo tamaño o menores, tienen mayores posibilidades de ser palpables. Esto se cree que es debido a la relación entre el tejido linfoide normal y el metastático, que produce una distorsión de la arquitectura del ganglio, lo cual lo hace más “palpable” respecto a otro normal, sin estar en relación exclusiva con el tamaño(91). Ello también tendría una correlación ecográfica, ya que sería la expresión a la exploración de los cambios morfológicos en el ganglio, visibles por ecografía, que corresponderían a los signos ecográficos descritos sugestivos de infiltración ganglionar.

## **5.5. MATERIAL Y MÉTODOS. LINFANEDECTOMÍA Y TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA**

Como se ha comentado anteriormente, una vez realizada la ecografía axilar y el resto de pruebas complementarias en el estudio de extensión, se programaba la intervención quirúrgica.

Si el estudio de extensión era negativo y el tumor mamario cumplía los criterios de inclusión, se realizaba la biopsia selectiva del ganglio centinela. En caso contrario, se practicaba la linfadenectomía axilar de los tres niveles de Berg. En caso de que el ganglio centinela resultara positivo en la biopsia extemporánea o tras los estudios inmunohistoquímicos pertinentes, se realizaba seguidamente en la misma intervención el vaciamiento axilar o posteriormente en una segunda intervención (segundo tiempo).

Por tanto, para realizar nuestro estudio se disponía como prueba de referencia (gold-standard) el resultado anatomopatológico de los ganglios axilares, ya hubiera sido obtenido a través de la técnica del ganglio centinela o por el vaciamiento axilar.

Respecto a la intervención quirúrgica, de forma protocolizada la paciente se situaba en el quirófano sobre la mesa quirúrgica en decúbito supino con ambos miembros superiores en abducción, realizándose una anestesia general reglada. Para la preparación del campo quirúrgico, se desinfectaba el mismo mediante una solución de povidona yodada líquida, extendiéndola por todo el hemitórax, incluida la glándula mamaria a intervenir y el brazo del mismo lado, y se aislaba la mama, axila y brazo homolateral mediante la colocación de paños estériles. El cirujano y el/la instrumentista se situaban en el lado homolateral a la región mamaria a intervenir, mientras el ayudante se colocaba enfrente.

Una vez preparado el campo quirúrgico, se procedía en primer lugar a la cirugía de la mama, mastectomía o cirugía conservadora según el planteamiento prequirúrgico(94). En los casos en los que se practicaba la mastectomía radical modificada se abordaba la axila, bien por la misma incisión por la que se realizaba la mastectomía o bien a través de dos incisiones independientes. Cuando se elegía la cirugía conservadora de la mama, habitualmente se practicaban dos incisiones distintas para abordar de forma separada la exéresis del tumor y de los ganglios, aunque siempre teniendo en cuenta la localización del tumor primario. Era importante, en el caso de cirugía conservadora, el marcaje mediante grapas de titanio, tanto de la pieza quirúrgica

para el estudio de bordes por parte del patólogo como del lecho quirúrgico, sirviendo esto último tanto para orientación del radioterapeuta como en el caso de lesión residual o recidiva local(95).

La técnica del ganglio centinela necesita de un radioisótopo para su detección utilizándose en este caso un nanocoloide de albúmina. Para ello, a la mujer se le inyectaba el isótopo, bien a nivel peritumoral o subcutáneo peroareolar, aproximadamente entre 2-4 horas previas a la cirugía por parte del servicio de medicina nuclear si la lesión era palpable o en el de radiodiagnóstico bajo control ecográfico si no lo era. Tras 30 minutos se le realizaba en la gammacámara del departamento de medicina nuclear una gammagrafía seriada para obtener imágenes del ganglio centinela. Las proyecciones más utilizadas son la oblicua anterior, realizándose a veces la lateral o incluso en decúbito prono. Una vez visualizado dicho ganglio centinela, se procedía al marcaje cutáneo con un rotulador indeleble. Esta linfografía permitía no sólo identificar al ganglio centinela sino también dar una idea de cual era el drenaje linfático del tumor e incluso evaluar ganglios de la cadena mamaria interna.

Una vez realizada la cirugía de la tumoración mamaria, previamente comentada, se pasaba a la detección del ganglio centinela. Para ello, se disponía de una sonda detectora de radiación gamma portátil, con la que se realizaban barridos por el hemotórax afecto y la axila, centrándose en las zonas marcadas anteriormente por el servicio de medicina nuclear.

Detectada la zona con mayor actividad radiactiva (mayor número de cuentas), se procedía a la búsqueda y extirpación del ganglio centinela por parte del cirujano. Cuando se había identificado y extraído dicho ganglio, se comprobaba que éste era el foco emisor nuevamente con la sonda. El proceso se repetía varias veces buscando otros ganglios centinelas (muchas veces aparece un segundo o un tercer ganglio con actividad).

Dichos ganglios eran identificados y mandados al servicio de anatomía patológica para su estudio.

En caso de realizarse la linfadectomía axilar, tras la incisión oblicua paralela al borde externo del músculo pectoral mayor, respetando las líneas cutáneas de Langer se procedía a identificar el músculo pectoral, en cuya inserción superior se encuentra la vena axilar intentado evitar la lesión del nervio intercostobraquial. Una vez identificada la vena axilar, se procedía a la disección y exéresis, en este orden, de los niveles III y II

de Berg. Se debe evitar la lesión del paquete vasculonervioso del dorsal ancho, y del nervio torácico de Bell, cuya lesión lleva asociada la aparición de una “escápula alata”.

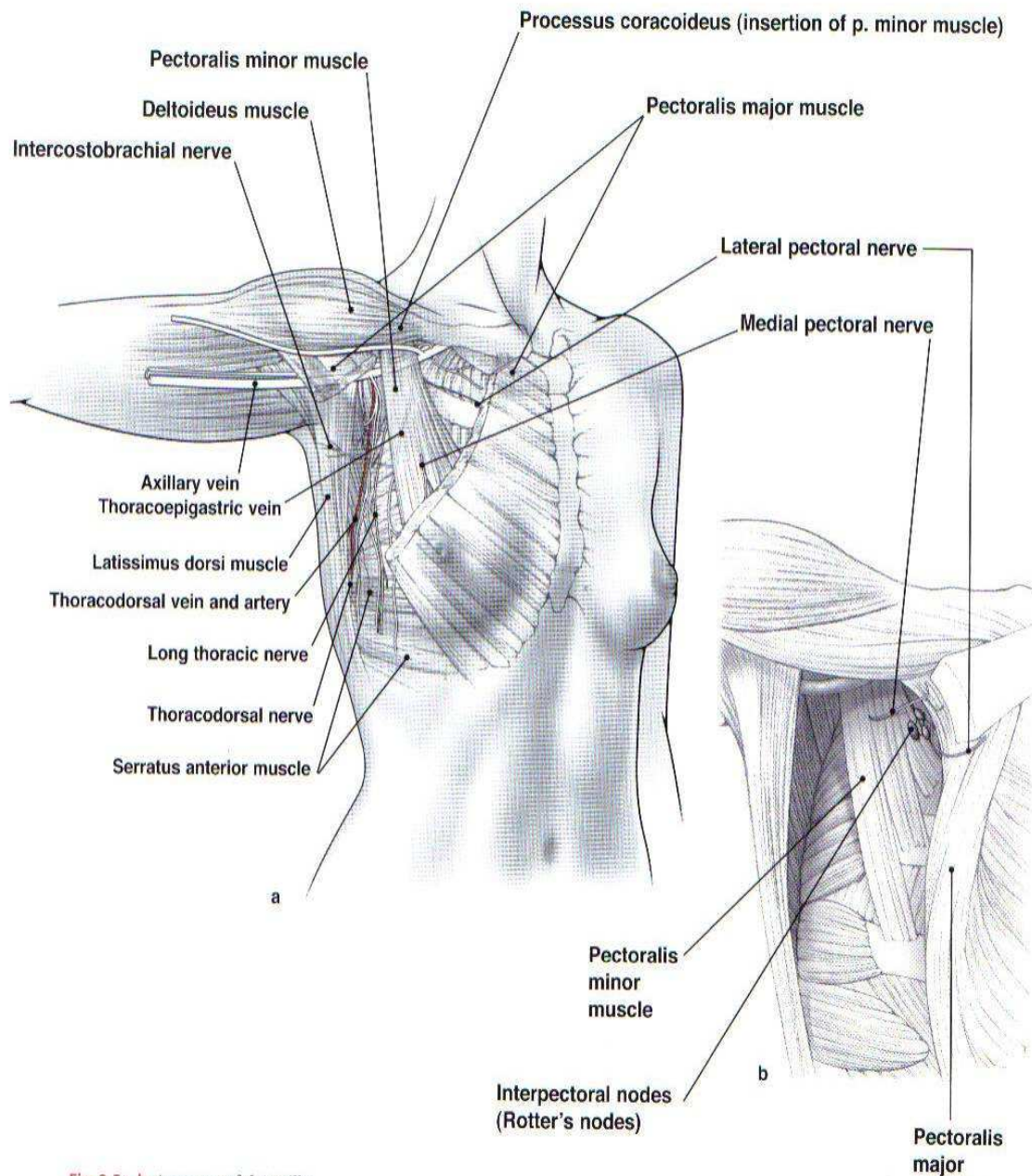


Fig. 2.5a, b. Anatomy of the axilla.

Esquema 5.2. Anatomía axilar. Extraído del Libro *The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. 3 ed. Philadelphia; 2004.. Editorial Saunders.

Se completaba la linfadenectomía axilar con la exéresis de la grasa axilar, donde se encuentran los ganglios linfáticos correspondientes al nivel I de Berg.



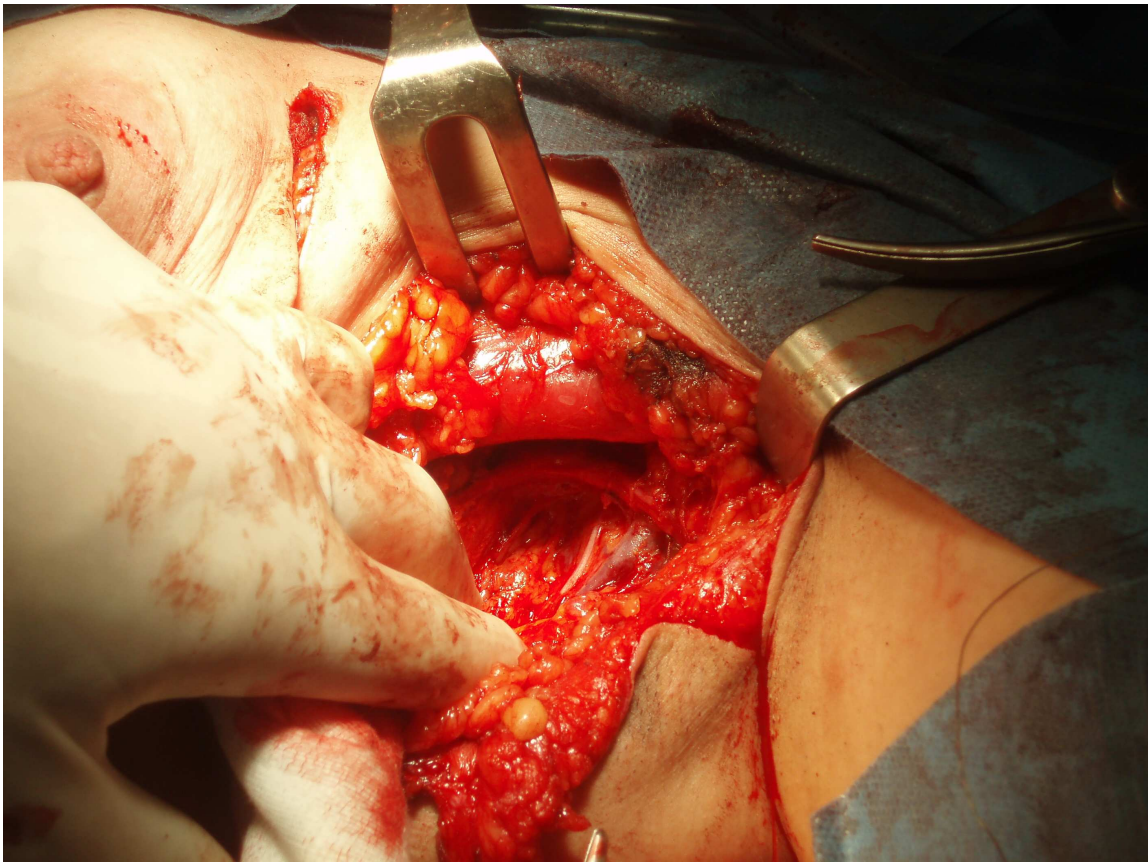


Foto 5.34. Disección de la axila y extracción de los ganglios axilares

Posteriormente, se colocaba en el lecho de la axila un drenaje por aspiración cerrando la herida.

Para finalizar, se identificaba la grasa axilar junto a los ganglios linfáticos axilares extraídos y se trasladaban al laboratorio de anatomía patológica para su estudio.

## **5.6. MATERIAL Y MÉTODOS. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LOS GANGLIOS AXILARES**

Las distintas piezas extirpadas en la intervención quirúrgica eran recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital fijadas en formol.

El tumor mamario pasaba a procesarse de forma estandarizada teniendo en cuenta el muestreo de la pieza, que permitiera catalogar la lesión, incluyendo tamaño, grado histológico, microinvasión, microcalcificaciones o invasión linfovascular así como evaluar los bordes de resección.

Centrándose en el procesado de los ganglios linfáticos, se realizaba un proceso similar si era un ganglio centinela o un ganglio proveniente de una linfadenectomía axilar, siendo más exhaustivo en el primer caso(96).

Por tanto, en caso de tratarse de un **ganglio centinela(84)** se realizaban las siguientes fases para su procesado:

**Separación:** con la pieza fijada en formol se procedía a separar los fragmentos que fueran de interés para su estudio histológico. Una vez identificados el o los ganglios centinela se medían, realizándose posteriormente con un bisturí cortes paralelos, a los mismos orientados perpendicularmente al eje mayor del ganglio, con un grosor de corte entre 2 y 4 mm. Cada uno de los cortes resultantes se procesaba para su inclusión en parafina.

Anterior a este paso se realizaba la deshidratación de los cortes ya que las piezas habían pasado bastante tiempo sumergidas. Para ello se introducían las piezas en soluciones crecientes de alcohol: 3-4 minutos en cada uno de los alcoholes y 2 pases de 2 horas cada uno en xileno.

**Inclusión en parafina:** Cada una de las piezas se incluía en parafina, realizándose dos pases de dos horas cada uno en Paraplast-Plus (nombre comercial del compuesto de parafina). Para realizar la inclusión se introducían las piezas en unos moldes metálicos, llenándolos posteriormente con parafina líquida pura y orientando la pieza mediante un punzón caliente. A continuación, se dejaba enfriar la parafina hasta que alcanzaba su completa solidificación a temperatura ambiente, sumergiendo los moldes de parafina en agua durante 10-20 minutos, procediendo seguidamente a retirar el molde de parafina.

**Cortes:** Se obtenían al menos 16 cortes por bloque, utilizando los cortes impares para su estudio con la técnica de tinción de hematoxilina-eosina, mientras que los cortes pares se estudiaban con la técnica del marcaje con anticuerpos anticitoqueratina.

**Montaje de los cortes:** Los cortes se colocaban sobre unos portaobjetos de cristal. Se identificaban con números y a continuación se situaban sobre una plancha metálica, a unos 40-50°C. Como sustancia adherente se colocaba gelatina sobre los portaobjetos. Los cortes se depositaban sobre el cristal con la ayuda de un pincel, utilizando punzones para extenderlos, pero manipulando únicamente la parafina.

**Eliminación de la parafina:** Se sumergían los portaobjetos en cubetas de xilol al 100% durante 6-7 minutos en cada una de ellas, consiguiendo con este procedimiento hacer desaparecer la parafina.

**Rehidratación:** Se volvía a pasar la gradilla por soluciones decrecientes de los alcoholes, con pases de 3-4 minutos cada uno. Para conseguir la hidratación de la pieza se introducía la gradilla durante unos 15-20 minutos en una cubeta de agua destilada.

**Tinción con Hemotoxilina-Eosina (HE):** La búsqueda de metástasis se realizaba en los cortes teñidos con HE. En caso de obtener resultado positivo ya no se practicaba el marcaje para citoqueratinas.

Tras la tinción se realizaba de nuevo un lavado con agua destilada y un nuevo proceso de deshidratación con alcoholes crecientes (pases de 10 minutos cada uno).

El montaje de los portas se practicaba a temperatura ambiente, dejando las muestras hasta que quedaran secas quedando posteriormente fijadas.

**Marcaje con citoqueratinas:** Se realizaba esta técnica de inmunohistoquímica sólo cuando se obtenía un resultado negativo con la tinción con HE.

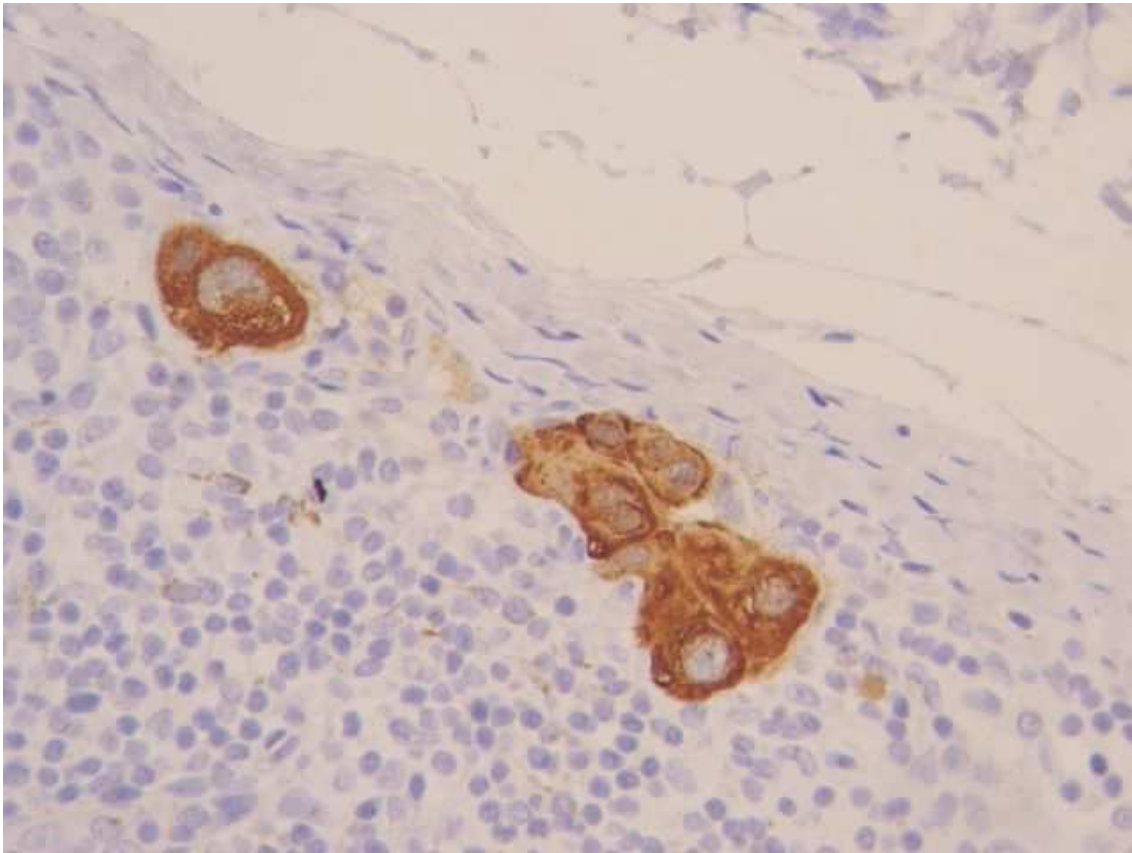


Foto 5.35. Imagen de Células Tumorales Aisladas con tinción por inmunohistoquímica con citoqueratinas AE1/AE3.

El sistema de estudio anatomopatológico de los ganglios axilares tras la linfadenectomía por cáncer de mama consistía, como ya se ha comentado, en un proceso similar al utilizado para los ganglios centinela, con la salvedad del menor número de cortes por ganglio. Si el ganglio era microscópicamente normal, se incluía entero si era menor de 5mm y si era mayor un máximo de 3 cortes. Si era de aspecto metastático, sólo se incluían cortes representativos.

El informe anatomopatológico incluía además el número total de ganglios, el número de ganglios metastáticos, el tamaño del mayor foco metastático y la extensión extracapsular linfática si existía.

Respecto al tipo de metástasis en función del tamaño se utilizaban 3 grupos:

1. **Células Tumorales Aisladas:** definidas como células aisladas o grupos de células tumorales con diámetro inferior a 0.2 mm.
2. **Micrometástasis:** depósitos tumorales mayores de 0.2 mm pero menores de 2mm.

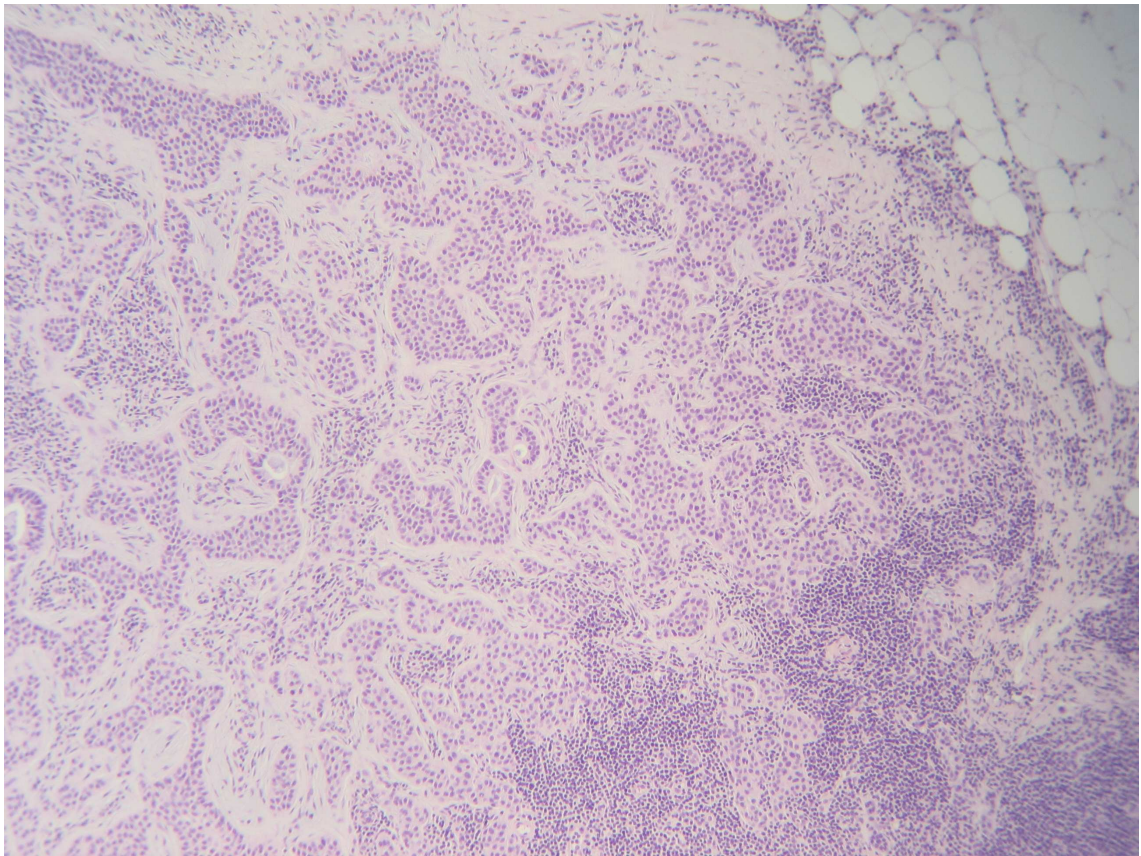


Foto 5.36. Micrometástasis ganglionar (>2 micras pero < 2mm). Imagen ampliada a 10 aumentos, con tinción de hematoxilina-eosina. Se observa la zona de transición entre la población linfocitaria normal y las células cancerígenas.

3. **Macrometástasis:** todos aquellos depósitos tumorales mayores de 2mm.

## **5.7. MATERIAL Y MÉTODOS. RECOGIDA DE DATOS**

Para realizar la recogida de datos a partir de las historias clínicas se elaboró una plantilla de datos de cada paciente, donde se reflejaba en primer lugar los datos de filiación, incluyendo el nombre y el número de historia clínica, edad, mes y año de la intervención quirúrgica del tumor mamario, tamaño y anatomía patológica del tumor mamario, resultado de ecografía axilar, resultado de la linfadenectomía axilar o, en caso de haberse realizado, de la técnica del ganglio centinela, reflejando tanto la cantidad total de ganglios linfáticos analizados como el número de ganglios infiltrados. También se recogía en el apartado del resultado del estudio anatomopatológico ganglionar el tamaño del foco metastático y la rotura o no de la cápsula ganglionar.

Dentro del apartado de la ecografía axilar, en caso de ser positiva, se recogían las características de estos ganglios donde se incluía el tamaño, la forma a través del índice entre diámetro mayor dividido por diámetro menor, el número de adenopatías sospechosas identificadas, la existencia de engrosamientos nodulares o difusos corticales mayores de 3 mm, pérdida del hilio central graso, así como otras características como pudieran ser la existencia de calcificaciones intraganglionares, la alteración de la grasa periganglionar o la hiperecogenicidad ganglionar. Otro dato que se recogió fue la exploración física (palpación axilar) del cirujano, para ver la correlación entre la exploración física y la exploración ecográfica.

Las imágenes ecográficas donde se recogía a qué nivel se encontraban los ganglios sospechosos no pudieron correlacionarse con los diferentes niveles ya que prácticamente nunca estaba recogida en la historia clínica ya fuera por cirugía o por anatomía patológica el desglose por niveles de Berg en aquellos casos en los que existía infiltración ganglionar por anatomía patológica.

Número de Historia Clínica:

Nombre de paciente:

Edad:

Tipo histológico del cáncer mamario:

Tamaño del cáncer mamario:

Fecha de la intervención quirúrgica:

Resultado de linfadenectomía (con nº de ganglios afectados respecto al total):

Resultado de Ganglio Centinela:

Ecografía axilar:

*Número de ganglios sospechosos:*

*Tamaño del ganglio mayor:*

*Índice de los diámetros de todos los ganglios:*

*Engrosamiento nodular cortical (>3 mm):*

*Engrosamiento concéntrico cortical (>3 mm):*

*Centro hipodenso (ausencia de hilio graso):*

*Exploración física (palpación):*

*Otras características (alteración grasa, microcalcificaciones, diferenciación respecto a grasa circundante...):*

En el estudio del ganglio centinela, donde se analizaron todos los casos en los que se realizó dicha técnica en el 2005 en el hospital Peset, además de los datos de filiación anteriormente mencionados y de las características generales del tumor mamario, se recogió el número total de ganglios identificados, el número de ganglios infiltrados, el diámetro mayor tanto de los ganglios infiltrados como de los libres de enfermedad y, por último, el tamaño de la metástasis en el interior del ganglio, teniendo en cuenta la clasificación anatomopatológica de células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis y la rotura o no de la cápsula ganglionar.

El estudio se realizó tomando cada ganglio de forma independiente, de forma que había pacientes con más de un ganglio identificado, y en el que uno podía ser positivo y otro negativo.

Número de Historia Clínica:

Nombre de paciente:

Edad:

Tipo histológico del cáncer mamario:

Tamaño del cáncer mamario:

Fecha de la intervención quirúrgica:

Ganglio Centinela:

*Número total de ganglios aislados:*

*Número de ganglios positivos:*

*Diámetro mayor del ganglio concreto analizado:*

*Afectación metastásica:*

*No:*

*Sí:*

*Tamaño de la metástasis:*

*Rotura capsular:*

Resultado de linfadenectomía (con ganglio centinela positivo):



Por último, para el estudio de la fiabilidad de la ecografía axilar combinada con la realización de un estudio citológico a través de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) se utilizó la siguiente ficha de recogida de datos:

Nombre:

Número de historia clínica:

Edad:

Tipo histológico del cáncer:

Tamaño del carcinoma primario de mama:

Fecha de intervención Quirúrgica:

Ecografía axilar:

*Nº total de ganglios:*

*Nº total de ganglios sospechosos:*

*Tamaño del ganglio mayor:*

*Morfología del ganglio (diámetro mayor/diámetro menor):*

*Engrosamiento nodular (con tamaño del nódulo):*

*Engrosamiento difuso (con tamaño del engrosamiento difuso):*

*Centro hipoecoico:*

*Diferenciación con la grasa adyacente:*

*Palpación:*

*Nivel de Berg:*

*Otras:*

Características ecográficas del ganglio puncionado:

Resultado de la citología:

Resultado de la técnica ganglio centinela/ linfadenectomía:

## **5.8. HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS:**

El análisis estadístico ha sido realizado con el programa SPSS v15.0 para Windows, con el módulo epitable del programa EPIINFO y con el programa EPIDAT.

Inicialmente se ha aplicado un análisis estadístico univariante de carácter descriptivo de las variables, calculando las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas. Posteriormente se ha realizado un análisis bivariante en virtud de variables clave.

Para tratar de hallar diferencias entre las medias de 2 grupos se ha usado la T de Student para variables cuantitativas, con el test de Levene para calcular la igualdad o no de varianzas y la Chi cuadrado para variables cualitativas, siempre y cuando fueran aplicables los test paramétricos. En los casos en los que no se podía asegurar la normalidad de la variable o el tamaño muestral era escaso se ha recurrido a los test no paramétricos, la U de Mann Whitney para variables cuantitativas y la Chi cuadrado para variables cualitativas.

Para calcular los coeficientes de correlación entre diferentes variables del estudio se ha recurrido al coeficiente de correlación de Pearson o al coeficiente de correlación de Spearman cuando no se daban las condiciones para aplicar el primero en los test no paramétricos.

Se ha considerado que las diferencias halladas en los diferentes test estadísticos utilizados son significativas cuando el valor de la P ha sido menor o igual a 0.05.

## **6. RESULTADOS**

## **6. RESULTADOS:**

### ***6.1. RESULTADOS ESTADÍSTICOS:***

Dado que el estudio consta de varios apartados, en los que difieren la muestra de pacientes, el período de tiempo estudiado y los datos recogidos para cada apartado, el estudio estadístico se ha realizado de forma desglosada, indicando en cada caso a qué estudio se está refiriendo y qué variables y herramientas estadísticas han sido utilizadas.

#### **6.1.1. Estudio de la fiabilidad de la ecografía para detectar infiltración ganglionar en pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama**

Primero, se utilizó un estudio estadístico descriptivo de diferentes variables que presentaba la población formada por las pacientes sometidas a la prueba diagnóstica (ecografía axilar tras el diagnóstico inicial de cáncer mamario).

##### **a) Edad de la muestra.**

La primera variable estudiada fue la edad, con un rango entre los 30 y los 92 años, con una media de 60.5 años, una desviación estándar de 13.6 años y una mediana de 62 años, en un total de 150 pacientes, 148 mujeres y dos hombres.

El intervalo de edad donde el cáncer de mama presentaba su mayor incidencia en nuestro estudio fue entre los 56 y 65 años de edad (29.4%), al que si se une el intervalo entre los 46 y los 55 años se alcanza una prevalencia de casi el 50% en el rango de edad entre los 46 y los 65 años (49.4%).

### Distribución del cáncer de mama por intervalos de edad

INTERVALOS DE EDAD EN AÑOS	Nº CASOS	FRECUENCIA	FRECUENCIA ACUMULADA
Menos de 35	4	2.7	2.7
36 a 45	19	12.7	15.3
46 a 55	30	20.0	35.3
56 a 65	44	29.4	64.7
66 a 75	27	18.0	82.7
76 a 85	24	16.0	98.7
Más de 86	2	1.3	100.0
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100.0</b>	

Tabla 6.1. Distribución de casos de cáncer de mama en nuestro estudio por intervalos de edad

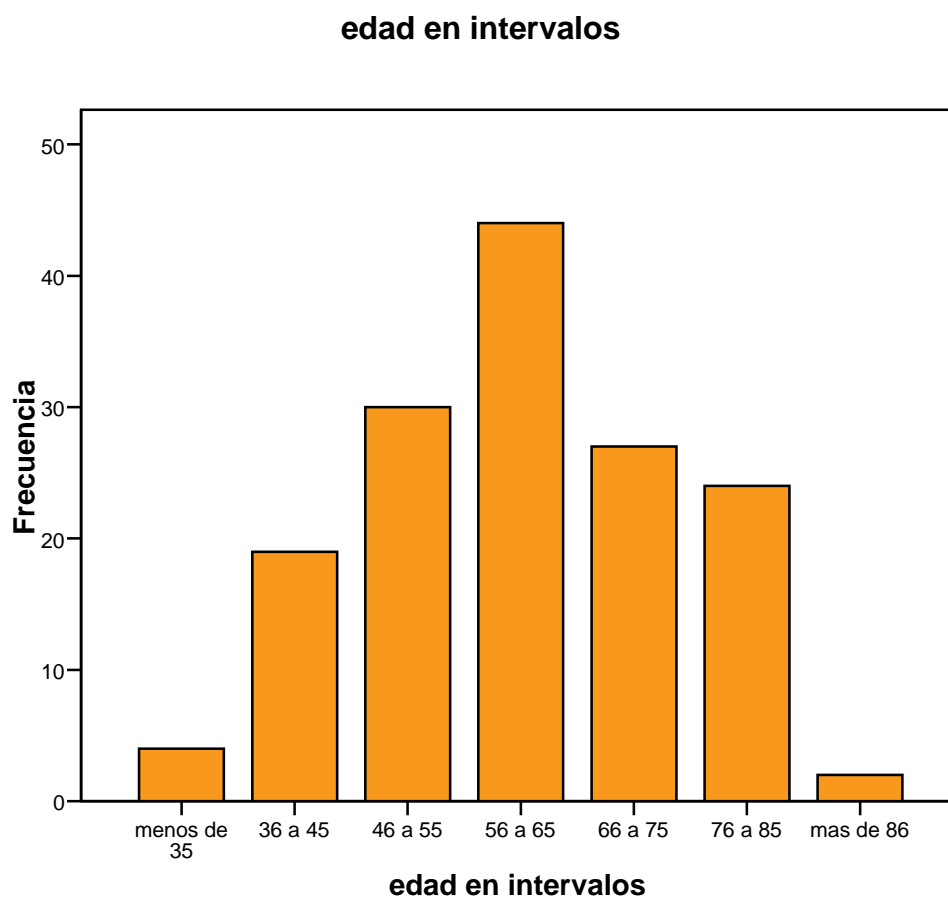


Gráfico 6.1. Histograma de la distribución del cáncer de mama por intervalos de edad.

### b) Histología del tumor

En el informe anatomopatológico se reflejaban los diferentes tipos de cánceres mamarios, con gran proporción de carcinomas ductales infiltrantes, reflejándose en dicho informe en algunos casos algún subtipo específico de los mismos, y mucha menor existencia de carcinomas lobulillares. En un determinado número de casos (20) no se recogió dicho dato, correspondiendo al número de casos perdidos (13.3%).

Respecto al tipo histológico del tumor mamario, se crearon los siguientes valores y etiquetas:

<b>VALOR</b>	<b>ETIQUETA</b>
1	Carcinoma ductal infiltrante (CDI)
2	Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)
3	Carcinoma ductal infiltrante, tipo medular
4	Carcinoma ductal infiltrante, tipo mucinoso
5	Carcinoma ductal infiltrante, tipo comedocarcinoma
6	Carcinoma ductal infiltrante, tipo coloide
7	Carcinoma ductal infiltrante, tipo tubular

En concreto, sumando los carcinomas ductales infiltrantes así como sus subtipos (medular, mucinoso, comedocarcinoma, coloide, tubular) el porcentaje alcanzaba el 94.6%, correspondiendo únicamente el 5.4% a los carcinomas lobulillares.

ANATOMÍA PATOLÓGICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CDI	114	87.7
CDI medular	1	0.8
CDI mucinoso	3	2.3
CDI comedo	2	1.5
CDI tubular	3	2.3
CLI	7	5.4
Total	130	100.0

Tabla 6.2. Histología de los cánceres de mama del estudio

### Distribución histológica del cáncer de mama

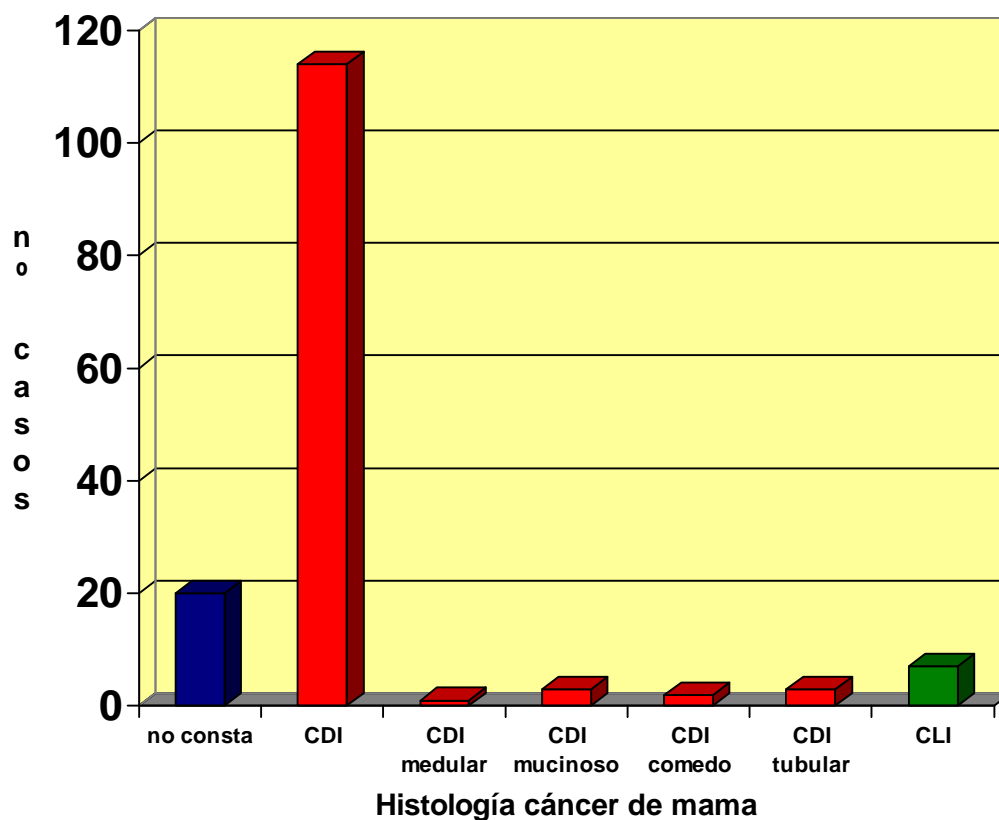


Gráfico 6.2. Representación del número de casos que presenta una determinada histología.

### c) Tamaño del cáncer de mama

Otra variable recogida fue el tamaño inicial del cáncer de mama en el momento del diagnóstico, cuyo dato constaba en 137 pacientes. Dicho tamaño medio fue de 20.7 milímetros (mm), con un rango entre 3 y 120 milímetros y una desviación estándar de 14.1 mm.

### d) Infiltración ganglionar en el momento del diagnóstico

Una vez practicada la linfadenectomía axilar o la técnica del ganglio centinela para el estudio anatomopatológico de los ganglios axilares en el cáncer de mama en los 150 pacientes, se apreció que estaban libres de afectación metastásica el 69.3% de los casos, mientras que en el 30.7% ya existía afectación axilar en el momento del diagnóstico.

<b>AFECTACIÓN GANGLIONAR</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
NO	104	69.3
SI	46	30.7
<b>Total</b>	150	100

Tabla 6.3. Frecuencia de afectación ganglionar en el diagnóstico del cáncer de mama

### e) Relación entre el tumor mamario y la posibilidad de presentar infiltración ganglionar

Dado que se disponía del tamaño del tumor mamario primario y de si éste presentaba afectación axilar o no, se decidió estudiar si existía una relación entre el tamaño del tumor y la posibilidad de presentar ganglios axilares positivos, una relación ya reflejada en la literatura. Si bien se había recogido en nuestra base de datos el resultado de todos los informes anatomopatológicos axilares, únicamente se disponía



del tamaño del tumor primario en 137 pacientes, por lo que se procedió a utilizar solamente estos 137 casos, no incluyendo los otros 13.

En el análisis de estos 137 casos se confeccionó un primer grupo de 95 pacientes que no presentaban afectación ganglionar en el estudio patológico, siendo la media de su tamaño 18.24 mm, con una desviación estándar de 10.23 mm. En cambio, el segundo grupo formado por los 42 casos donde sí existía afectación ganglionar presentó una media de 26.29 mm, con una desviación estándar de 19.34 mm.

Para comprobar estadísticamente la relación positiva entre el tamaño del tumor y la probabilidad de tener ganglios axilares afectos, se aplicaron diferentes tests:

El primero fue el test de asociación entre ambas variables a través del cálculo de la **curva ROC**, analizando la relación entre la sensibilidad y la especificidad del test, considerándose clínicamente relevantes resultados estadísticamente significativos por encima de 0.5 de asociación.

En nuestro estudio se obtuvo un valor de 0.657, con una  $p=0.004$ , lo que reflejaría una asociación positiva entre el tamaño del tumor mamario y la posibilidad de tener metástasis ganglionares (a mayor tamaño, mayores posibilidades).

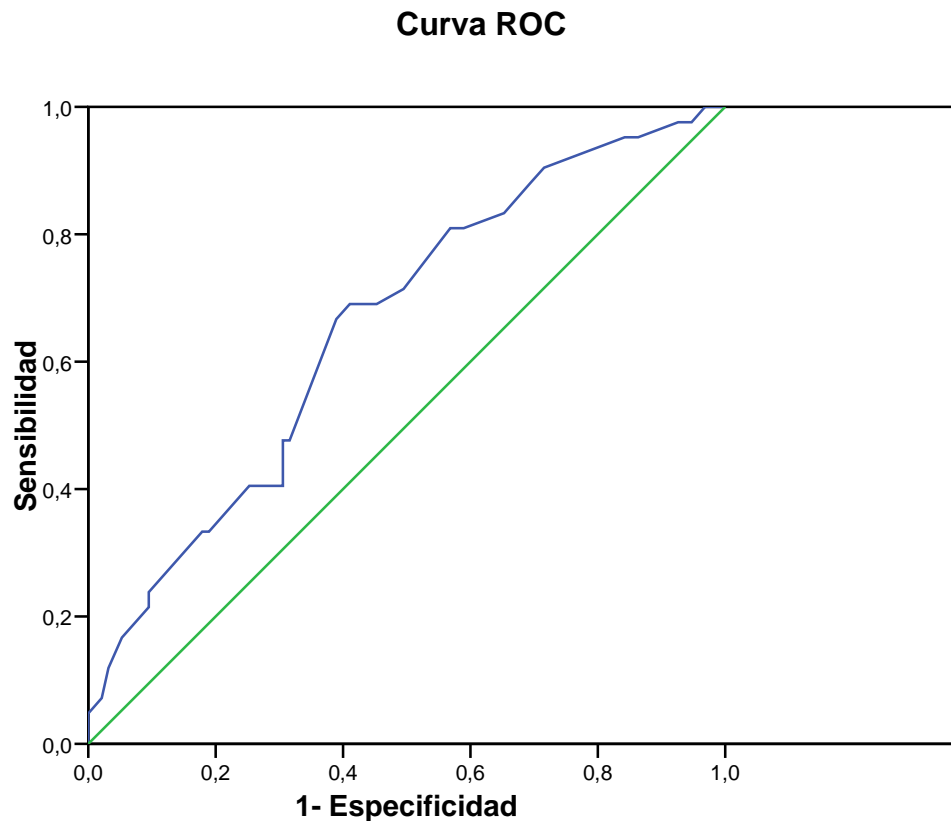


Gráfico 6.3. Representación de la curva ROC sobre la asociación entre el tamaño del tumor y la posibilidad de presentar metástasis ganglionares axilares.

#### Área bajo la curva:

Área	Error estándar(a)	Valor de significación.(b)	Intervalo de confianza del 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,657	,050	,004	,560	,754

Otra forma estadística de establecer esta relación fue determinar si existían diferencias en la distribución de medias entre el tamaño del tumor y la posibilidad de tener metástasis ganglionares a través de la **t de Student**, determinando primero si existía igualdad de varianzas o no a través de la prueba de Levene. Aplicando dichas

herramientas estadísticas se obtuvo que las diferencias encontradas eran de carácter significativo con una  $p=0.014$ .

Una tercera posibilidad sería utilizar el **test del ajuste de curva**, con el que se obtuvo una relación lineal significativa entre la distribución de las medias de ambos grupos, con una  $p=0.002$ .

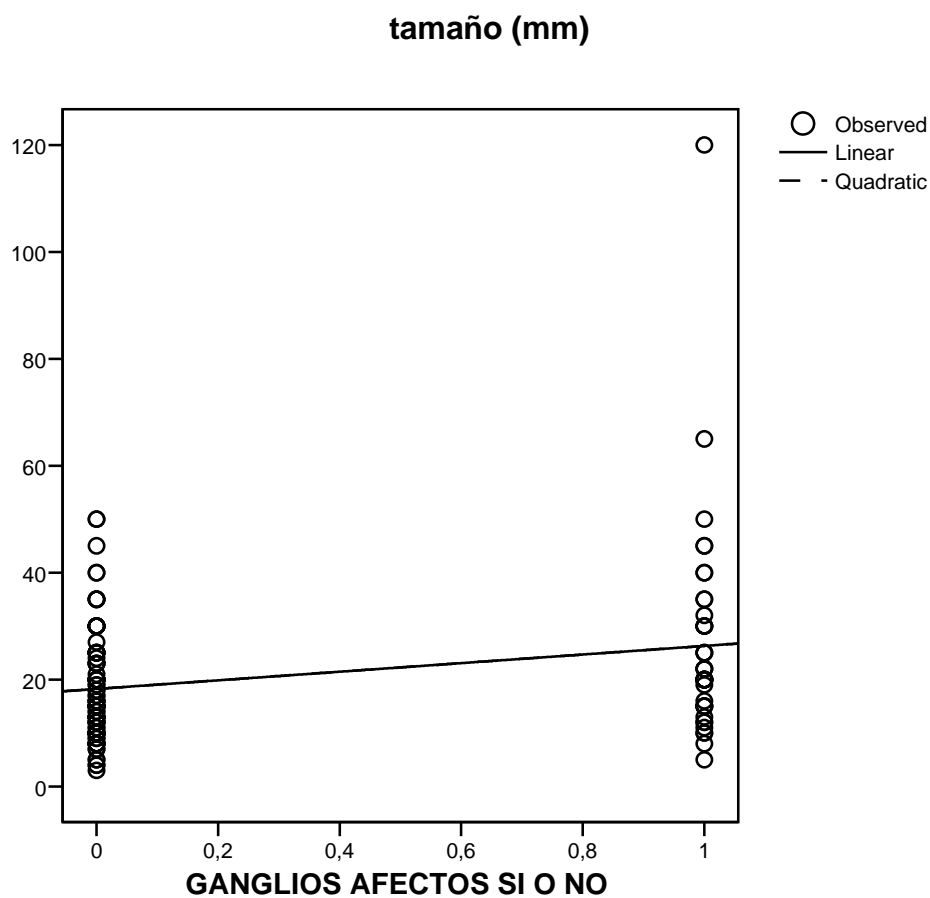


Gráfico 6.4. Representación de la relación lineal del test de ajuste de la curva

Además de estudiar la relación lineal entre ambas variables a través de los test anteriormente expuestos, se realizó un nuevo estudio desde una óptica diferente, en el que la variable del tamaño del tumor mamario se distribuyó en varios intervalos, relacionando cada intervalo con la existencia o no de ganglios axilares infiltrados. Los intervalos del tamaño se correlacionaron con la clasificación actual del sistema de

estadiaje TNM propuesto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su sexta y última revisión.

De estos datos se deduce la clara relación entre el tamaño del tumor mamario y la posibilidad de tener ganglios afectados.

Existiría un primer intervalo de hasta 10mm de tamaño, en el que la posibilidad de tener ganglios afectados estaría aproximadamente en el 12% en el momento del diagnóstico, lo que correspondería con el grupo T1a y T1b en el sistema TNM de estadiaje del cáncer de mama.

El segundo intervalo, que agrupa al mayor porcentaje de casos (63.5%), estaría entre los 11 y los 30 mm, donde la posibilidad de infiltración ganglionar se encontraría en un 32% aproximadamente (prácticamente, uno de cada tres tumores cuyo diámetro máximo se encontrara en este intervalo presentaría afectación axilar). En este intervalo, es llamativo que se incluya el grado T1c así como la franja de menor tamaño (21 a 30mm) del grado T2, que presentarían una probabilidad de tener infiltración ganglionar similar, por lo que nuestros resultados no coincidirían exactamente con el sistema TNM en cuanto a la gravedad de cada intervalo en función de los resultados que presenta nuestro estudio.

El siguiente intervalo comprendería aquellos tumores que fueran mayores de 30mm y menores o iguales a 50 mm (la franja mayor del grupo T2), en el que la posibilidad estaría próxima al 50%.

El último intervalo, que abarcaría a aquellos tumores mayores de 50 mm (T3) presentaría una posibilidad de metástasis ganglionar del 100%.

TAMAÑO EN INTERVALOS(mm)		GANGLIOS SÍ O NO		TOTAL
		NO	SÍ	
HASTA 5 mm	Casos	5	1	6
	% en relación a este intervalo	83.3%	16.7%	100.0%
	% en relación a los grupos de ganglios afectados si o no	5.3%	2.4%	4.4%
	% del Total	3.6%	0.7%	4.4%
DE 6 A 10 mm	Casos	22	3	25
	% en relación a este intervalo	88.0%	12.0%	100.0%
	% en relación a los grupos de ganglios afectados si o no	23.2%	7.1%	18.2%
	% del Total	16.1%	2.2%	18.2%
DE 11 A 20 mm	Casos	38	18	56
	% en relación a este intervalo	67.9%	32.1%	100.0%
	% en relación a los grupos de ganglios afectados si o no	40.0%	42.9%	40.9%
	% del Total	27.7%	13.1%	40.9%
DE 21 A 30 mm	Casos	21	10	31
	% en relación a este intervalo	67.7%	32.3%	100.0%
	% en relación a los grupos de ganglios afectados si o no	22.1%	23.8%	22.6%
	% del Total	15.3%	7.3%	22.6%
DE 31 A 50 mm	Casos	9	8	17
	% en relación a este intervalo	52.9%	47.1%	100.0%
	% en relación a los grupos de ganglios afectados si o no	9.5%	19.0%	12.4%
	% del Total	6.6%	5.8%	12.4%
MÁS DE 51 mm	Casos	0	2	2
	% en relación a este intervalo	0%	100.0%	100.0%
	% en relación a los grupos de ganglios afectados si o no	0%	4.8%	1.5%
	% del Total	0%	1.5%	1.5%
TOTAL	Casos	95	42	137
	% en relación a este intervalo	69.3%	30.7%	100.0%
	% en relación a los grupos de ganglios afectados si o no	100.0%	100.0%	100.0%
	% del Total	69.3%	30.7%	100.0%

Tabla 6.4. Distribución de la frecuencia por intervalos de tamaño (mm) del tumor mamario de la existencia de metástasis o no ganglionar

Al aplicar el test de **Pearson Chi cuadrado** para estudiar si existe una correlación entre los intervalos del tamaño tumoral y la posibilidad de tener infiltración ganglionar se obtiene un valor significativo de 0.044.

### Correlación entre los intervalos de tamaño del cáncer y la afectación ganglionar axilar

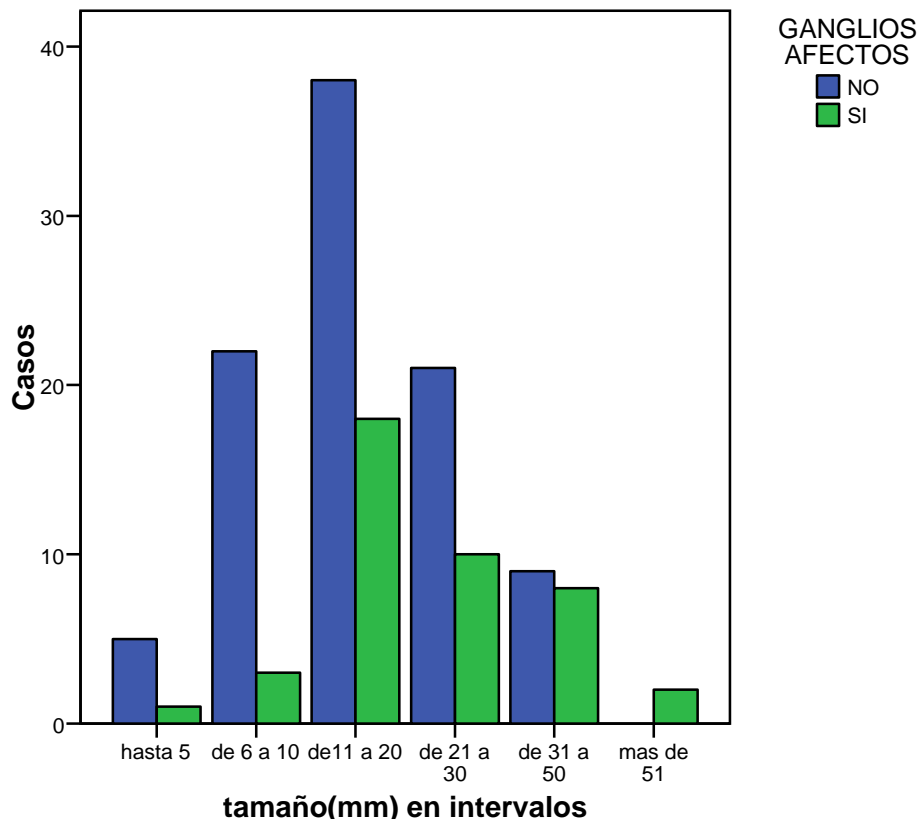


Gráfico 6.5. Distribución de casos positivos o negativos por intervalos de tamaño

#### f) Resultado de la ecográfica axilar

Como se ha comentado anteriormente, a las 150 pacientes se les realizó una ecografía axilar de forma protocolizada en el momento del diagnóstico, de las que 129 no mostraron signos ecográficos de infiltración ganglionar tumoral y 21 sí los mostraron.

### Resultado de la ecografía axilar

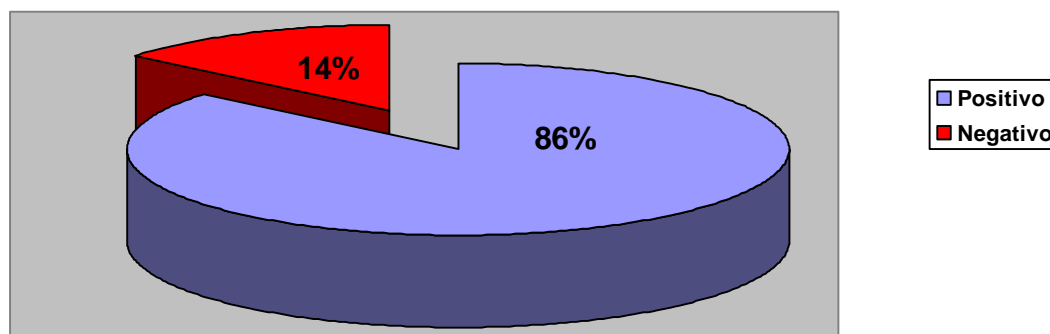


Gráfico 6.6. Frecuencia del resultado de la ecografía axilar

#### g) Análisis de los índices de fiabilidad diagnóstica de la ecografía axilar

Para el cálculo de los Índices Diagnósticos Globales de la ecografía axilar(97) (Sensibilidad, Especificidad, Cociente de Probabilidad Positivo y Negativo, Prevalencia, Valor Predictivo Positivo y Negativo) se creó una tabla de contingencia 2x2, con la variable prueba diagnóstica como expresión del resultado de la ecografía axilar dispuesta en filas, y la variable prueba de referencia como expresión del resultado de la anatomía patológica (tanto por la técnica del ganglio centinela como por la linfadenectomía axilar) dispuesta en columnas.

La Sensibilidad, Especificidad y la Prevalencia de afectación axilar, los cocientes de probabilidad así como los Valores Predictivos, se acompañan de su intervalo de confianza poblacional del 95%.

PRUEBA DIAGNÓSTICA	PRUEBA DE REFERENCIA		Total
	Enfermos	Sanos	
<b>Positivo</b>	20	1	21
<b>Negativo</b>	27	102	129
<b>Total</b>	47	103	150

Tabla 6.5. Tabla de contingencia 2x2

A partir de esta tabla de contingencia 2x2 se obtienen los siguientes valores para los diferentes Índices estadísticos globales (entre paréntesis se reflejan los valores que configuran el intervalo de confianza del 95%):

- Sensibilidad: **42.55%** (27.35-57.75 %)

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo. La sensibilidad es, por tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

Aquí el valor reflejaría la probabilidad de casos en los que existe afectación metastásica ganglionar que la ecografía axilar es capaz de detectar, con un valor moderado.

- Especificidad: **99.03%** (96.65-100.00 %)

Es la probabilidad de definir de forma correcta a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que un sujeto verdaderamente sano obtenga un resultado negativo en una prueba complementaria.

Indicaría en nuestro estudio la probabilidad de casos sin afectación ganglionar que la técnica es capaz de detectar, que en nuestro estudio es muy elevada.

- Valor Predictivo Positivo: **95.24%** (83.75-100.00)

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos.

En este estudio expresaría la probabilidad de tener afectación axilar ganglionar en aquellos casos en los que la ecografía se considerase positiva, que en nuestro estudio presenta un valor muy elevado.



- Valor Predictivo Negativo: **79.07%** (71.66-86.48)

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba.

En nuestro estudio, expresaría la probabilidad de no tener afectación axilar realmente cuando la ecografía axilar fuese negativa, con un valor moderado en nuestro estudio.

- Prevalencia de la afectación axilar en pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de mama: **31.33%** (23.58-39.09)

Se considera la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un periodo de tiempo determinado ("prevalencia de periodo").

Correspondería a la proporción de individuos que presentaban afectación ganglionar en el momento del diagnóstico del cáncer de mama.

- Índice de validez: **81.33** (74.76-87.90)

Es otro parámetro de calidad de las pruebas diagnósticas, que se calcula sumando los casos correctamente diagnosticados tanto entre los enfermos como los sanos (suma de VP y VN) dividiéndola por el total de la población a la que se le ha realizado la prueba, con un valor alto.

- Índice de Youden: **0.42** (0.27-0.56)

Es un índice de calidad diagnóstica que combina los índices de sensibilidad y especificidad, que se calcularía sumando ambos índices y restándoles 1.

En nuestro caso presentaría un valor moderadamente alto.

- Cociente de Probabilidad Positivo: **43.83** (6.06-316.98)

Es la proporción de enfermos que han tenido un resultado positivo (S) en la prueba diagnóstica dividido entre la proporción de sanos que también han dado positivo (1-E) en dicha prueba.

El valor obtenido en nuestro análisis es muy alto, lo que refleja una buena capacidad diagnóstica de la ecografía.

- Cociente de Probabilidad Negativo: **0.58** (0.45-0.74)

Se considera a la proporción de enfermos que han dado un resultado negativo en la prueba diagnóstica (1-S) dividido entre la proporción de sanos que también han dado negativo en dicha prueba (E).

En este caso el valor obtenido es muy bajo, que igualmente refleja la capacidad de diagnóstico adecuado de la ecografía axilar.

#### **h) Análisis de la realización de la Técnica del Ganglio Centinela**

Otro aspecto que se analizó fue la realización de la técnica del ganglio centinela, utilizada por nosotros como gold-standard respecto a la histología, ya que actualmente está ampliamente validada y considerada como la siguiente técnica a realizar tras la detección del cáncer mamario en caso de que la exploración clínica de la axila para metástasis ganglionares sea negativa y las características del tumor estén en el rango de aplicación de dicha técnica, como ha sido comentado anteriormente en el capítulo introductorio del estadiaje en el cáncer de mama.

En nuestra serie se realizó la técnica del ganglio centinela en 38 pacientes, mientras que se practicó directamente la linfadenectomía axilar en 112.

De estos, en 26 casos (68.4%) el resultado fue negativo, mientras que en 8 casos (21.1%) fue positivo. Sin embargo, hubo 4 casos, que representarían una tasa del 10.5%, en los que falló la técnica por diferentes causas, y en los que a la paciente se le hubo de

realizar finalmente el vaciamiento axilar ganglionar, sin conocer si existía o no afectación ganglionar.

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NEGATIVO</b>	26	68.4
<b>POSITIVO</b>	8	21.1
<b>FALLIDO</b>	4	10.5
<b>TOTAL</b>	38	100.0

Tabla 6.6 Resultado de la técnica del Ganglio Centinela

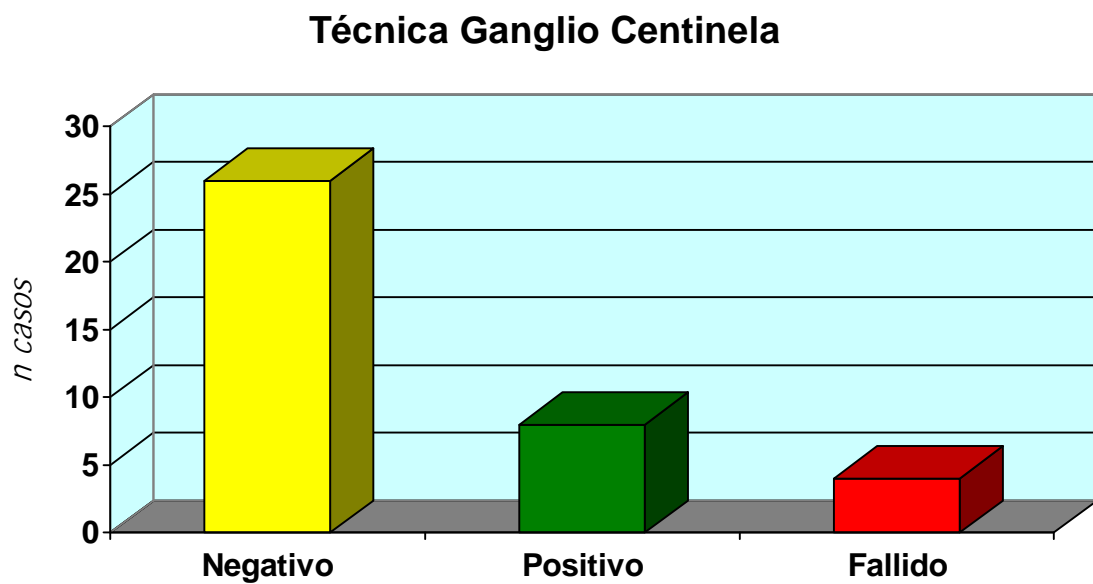


Gráfico 6.7. Representación del resultado de la técnica del Ganglio Centinela

### 6.1.2. Análisis estadístico descriptivo de los signos ecográficos presentes en los ganglios patológicos (verdaderos positivos)

Una vez analizada estadísticamente la ecografía axilar en la detección de la infiltración metastásica axilar en el cáncer de mama surgieron otras cuestiones relacionadas con la misma.

La primera fue analizar los verdaderos positivos y realizar un análisis descriptivo basado en la frecuencia de aparición de los diferentes signos ecográficos con los que se había considerado positiva la ecografía, teniendo en cuenta los signos ecográficos ya previamente descritos en la literatura y, en un segundo tiempo, ver si existía una combinación de signos ecográficos que permitiese el diagnóstico de todos los casos positivos.

Como ya se comentó en el apartado de materiales y métodos, dado que de los verdaderos positivos recogidos en la tabla de contingencia 2x2 eran un total de 20 casos, de los que en algunos únicamente constaba el informe ecográfico axilar positivo sin imágenes y sin especificar cuál era el signo sugestivo de infiltración axilar, se decidió ampliar el número de casos para este análisis con otros casos ya recogidos en un estudio previo desde el 2000 en los que había un informe anatomopatológico afirmativo sobre la infiltración de los ganglios axilares y una imagen ecográfica que permitía el análisis de los signos ecográficos.

En total se seleccionaron 32 casos de mujeres con el diagnóstico de cáncer de mama a las que al realizar la ecografía axilar se habían encontrado signos ecográficos de infiltración axilar y que, tras haber practicado posteriormente la linfadenectomía se había obtenido un resultado positivo para metástasis ganglionar tras el estudio anatomopatológico.

#### **a) Datos descriptivos de la muestra:**

Se utilizó el mismo método de análisis estadístico descriptivo que en el primer estudio. La media de **edad** fue de 57.1 años, con una desviación estándar de 13.46 años y un rango de edad entre 38 y 92 años.

El **tamaño** medio del tumor mamario fue de 35.43 mm, con una desviación estándar de 19.63 mm, con un rango entre 9 y 80 mm.

Respecto a la **histología** del tumor mamario, el 92.9% de los casos correspondió a CDI y el 7.1% restante a CLI.

#### **b) Análisis descriptivo de los signos ecográficos sugestivos de malignidad**

El **tamaño** del diámetro máximo de un ganglio ha sido debatido en la literatura como un signo fiable o no de afectación ganglionar, describiéndose un valor de corte de 10mm entre benigno y maligno. Además, en el estudio se reflejó el tamaño del ganglio más grande, independientemente que fuera mayor o menor de 10 mm. En las 32 pacientes recogidas en este estudio, la media del diámetro máximo de la adenopatía axilar de mayor tamaño en cada paciente fue de 18.00 mm, con una desviación estándar de 9.89 mm y un rango entre 7 y 44 mm.

Con este dato se realizó una correlación lineal entre el tamaño del tumor mamario y el tamaño del ganglio, para ver si existía una asociación positiva entre ambas variables. Se aplicó el test no paramétrico de Spearman, no obteniendo una asociación positiva significativa entre ambas variables.

Como se ha descrito anteriormente, se revisaron las imágenes de ecografía de las 32 pacientes en las que aparecían signos de infiltración ganglionar axilar, reflejando en la hoja de recogida de datos aquellos signos que estaban presentes. A partir de estos datos, se confeccionaron unas tablas de frecuencia con cada signo ecográfico, cuyas características ya han sido explicadas en el capítulo correspondiente de material y métodos.

El primero que se estudio fue el **tamaño**. Se consideró positivo cuando al menos uno de los ganglios axilares que tenía la mujer era mayor de 10 mm.

Un total de 25 pacientes (78.1%) presentaron ganglios con un diámetro mayor de 10mm.

	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Menor o igual a 10mm</b>	7	21.9
<b>Mayor de 10mm</b>	25	78.1
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.7. Frecuencia de presentación de ganglio axilar patológico mayor de 10 mm

La **palpación axilar** por parte del cirujano o por parte del radiólogo ecografista es otro signo sugestivo de infiltración. En este estudio únicamente 10 pacientes (31.3%) presentaban palpación axilar positiva

<b>Palpación axilar</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Negativa</b>	22	68.8
<b>Positiva</b>	10	31.2
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.8. Frecuencia del resultado de la palpación axilar

Otro signo ecográfico es la **morfología** del ganglio. Se consideró positivo cuando la relación entre el diámetro máximo longitudinal y transversal era menor de 1.5. Un total de 27 pacientes (84.4%) presentaban este signo.

<b>Proporción diámetros</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Mayor de 1.5</b>	5	15.6
<b>Menor de 1.5</b>	27	84.4
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.9. Frecuencia de presentación de alteración morfológica ganglionar

Respecto a la ecoestructura del ganglio, el signo más característico de malignidad consiste en la **hipoecogenicidad** homogénea de todo el ganglio, que refleja la infiltración tumoral completa del mismo y la pérdida de la arquitectura normal de dicho ganglio. Este signo se observó en 26 pacientes (81.3%).

<b>Hipoecogenicidad central</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Ausente</b>	6	18.8
<b>Presente</b>	26	81.3
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.10. Frecuencia de presentación del signo ecográfico de la hipoecogenicidad central

Otro signo sugestivo de malignidad en el análisis de la ecoestructura ganglionar, pocas veces presente, es la **hipertrofia cortical generalizada** (mayor de 3mm), que refleja un grado parcial de metastatización de dicha adenopatía. La hipertrofia cortical difusa estaba presente en la ecografía de 4 mujeres (12.5%).

<b>Hipertrofia cortical difusa</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Ausente</b>	28	87.5
<b>Presente</b>	4	12.5
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.11. Frecuencia de presentación del signo ecográfico de la hipertrofia cortical difusa

Por último, la **hipertrofia cortical** también puede ser **nodular** (nódulo en la cortical del ganglio mayor de 3mm), que refleja una metástasis nodular parcial en dicha adenopatía. Siete mujeres presentaban dicho signo (21.9%).

<b>Hipertrofia cortical nodular</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Ausente</b>	25	78.1
<b>Presente</b>	7	21.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.12. Frecuencia de presentación del signo ecográfico de la hipertrofia cortical nodular

De los datos anteriormente expuestos se dedujo que los signos ecográficos sugestivos de infiltración axilar que con mayor frecuencia aparecían eran la **morfología redondeada** (diámetro mayor/diámetro menor < 1.5) y la sustitución de la ecoestructura ganglionar normal por una **hipoecogenicidad generalizada** de todo el ganglio.

Una segunda parte de este estudio fue ver si cuando en la ecografía existía una de dos, de tres o de cuatro combinaciones de signos ecográficos se podía englobar a todos los casos. Primero se hicieron combinaciones de dos signos de los previamente descritos y posteriormente de 3 y 4 signos.

Respecto a la combinación de dos signos, la combinación de los mismos que mayor cantidad de casos positivos obtuvo fue, como se ha reflejado en estas tablas de frecuencia sumatoria, cuando se combinaba el tamaño o la forma y cuando se combinaba el tamaño o la hipoecogenicidad central, alcanzando ambas combinaciones el 96.9% de los casos.

### Mayor de 10mm + Morfología redondeada

	Nº casos	Frecuencia
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.13. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10mm o de alteración de la morfología

### mayor10mm + Hipoecogenicidad central

	Nº casos	Frecuencia
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.14. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10mm o de hipoecogenicidad central

### mayor10mm + Hipertrofia cortical difusa

	Nº casos	Frecuencia
<b>No</b>	6	18.8
<b>Sí</b>	26	81.2
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.15. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10mm o de hipertrofia cortical difusa



**mayor10mm + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	7	21.9
<b>Sí</b>	25	78.1
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.16. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm o de hipertrofia cortical nodular

**Morfología redondeada + Hipoecogenicidad central**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	3	9.4
<b>Sí</b>	29	90.6
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.17. Combinación de los signos de morfología redondeada o de hipoecogenicidad central

**Morfología redondeada + Hipertrofia cortical difusa**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	3	9.4
<b>Sí</b>	29	90.6
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.18. Combinación de los signos de morfología redondeada o de hipertrofia cortical difusa

**Morfología redondeada + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	3	9.4
<b>Sí</b>	29	90.6
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.19. Combinación de los signos de morfología redondeada o de hipertrofia cortical nodular

**Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	3	9.4
<b>Sí</b>	29	90.6
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.20. Combinación de los signos de hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical difusa

**Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	3	9.4
<b>Sí</b>	29	90.6
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.21. Combinación de los signos de hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical nodular

**Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	21	65.6
<b>Sí</b>	11	34.4
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.22. Combinación de los signos de hipertrofia cortical difusa o nodular

Si combinamos 3 signos ecográficos, obtenemos 3 combinaciones que recogen todos los casos positivos, como serían la formada por al menos uno de estos tres signos siguientes: el tamaño mayor de 10 mm, la morfología redondeada o la hipoecogenicidad central; la formada por el tamaño, la hipoecogenicidad central o la hipertrofia cortical general y también la que constituyeron la hipoecogenicidad central, la hipertrofia cortical nodular o la hipertrofia cortical general.

**mayor10mm + Morfología redondeada + Hipoecogenicidad central**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.23. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10mm, alteración de la morfología o hipoecogenicidad central

**mayor10mm + Morfología redondeada + Hipertrofia cortical difusa**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.24. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, alteración de la morfología o hipertrofia cortical difusa

**mayor10mm + Morfología redondeada + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.25. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, alteración de la morfología o hipertrofia cortical nodular

**mayor10mm + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.26. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical difusa

**mayor10mm + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.27. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical nodular

**mayor10mm + Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	6	18.8
<b>Sí</b>	26	81.2
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.28. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, hipertrofia cortical difusa o nodular

**Morfología redondeada + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.29. Combinación de los signos de alteración de la morfología, hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical difusa

**Morfología redondeada + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	2	6.3
<b>Sí</b>	30	93.7
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.30. Combinación de los signos de alteración de la morfología, hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical nodular

**Morfología redondeada + Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.31. Combinación de los signos de alteración de la morfología o hipertrofia cortical difusa o nodular

**Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.32. Combinación de los signos de hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical difusa o nodular

En caso de presentar un signo de una combinación de 4 signos ecográficos, casi todas las combinaciones de los mismos recogerían el total de los casos positivos.

**mayor10mm + Morfología redondeada + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.33. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, alteración de la morfología hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical difusa

**mayor10mm + Morfología redondeada + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.34. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, alteración de la morfología hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical nodular

**mayor10mm + Morfología redondeada + Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>No</b>	1	3.1
<b>Sí</b>	31	96.9
<b>Total</b>	32	100

Tabla 6.35. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, alteración de la morfología o hipertrofia cortical difusa o nodular

**mayor10mm + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.36. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical difusa o nodular

**Morfología redondeada + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.37. Combinación de los signos de alteración de la morfología, hipoecogenicidad central e hipertrofia cortical difusa o nodular

La última combinación sería la de todos los signos, que evidentemente recogerá el total de los casos.

**mayor10mm + Morfología < 1.5 + Hipoecogenicidad central + Hipertrofia cortical difusa + Hipertrofia cortical nodular**

	<b>Nº casos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Sí</b>	32	100

Tabla 6.38. Combinación de los signos de tamaño mayor de 10 mm, alteración de la morfología, hipoecogenicidad central o hipertrofia cortical difusa o nodular

Por tanto, debemos conocer los diferentes signos ecográficos de infiltración ganglionar, sabiendo que algunos aparecerán con mayor frecuencia que otros y que la existencia de alguno de ellos en determinadas combinaciones de los mismos recogerán a la práctica totalidad de los casos.

No obstante, siempre debemos buscar en todos los casos todos los signos que conocemos, lo que mejorará nuestro rendimiento diagnóstico.

### 6.1.3 Análisis de los falsos negativos:

El siguiente objetivo era analizar la alta tasa de falsos negativos derivada del estudio de la tabla de contingencia 2x2, 27 casos en total, con un 79.09% de valor predictivo negativo, e intentar identificar, en función de diferentes criterios, un subgrupo de pacientes donde dicha tasa de falsos negativos estuviera aumentada respecto al total.

#### a) Edad

El grupo formado por los 27 falsos negativos presentaba una media de edad de 63.59 años, con un intervalo de confianza del 95% entre 58.20 a 68.98 años, una desviación estándar de 13.62 años, una mediana de 64 y un rango de 46 años.

La media de la población que no correspondía al grupo de falsos negativos fue de 59.8 años, con un intervalo de confianza del 95% entre 57.39 y 62.22 años, una desviación estándar de 13.55 años, una mediana de 61 años y un rango de 62 años.

Se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre la edad del grupo de los falsos negativos y la edad del resto de las pacientes.

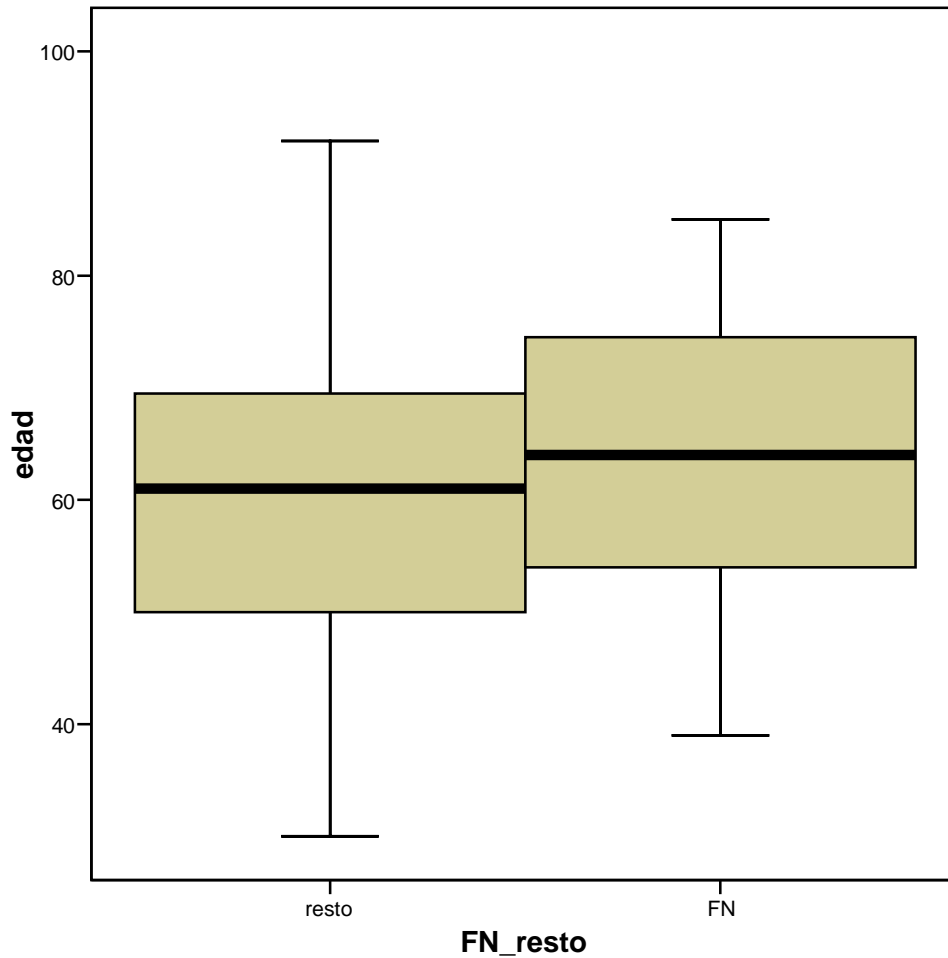


Gráfico 6.8. Diagrama de cajas comparando la distribución de la media de edad del grupo de falsos negativos y el resto de la población a estudio

Se utilizó el test estadístico de la t de Student para igualdad de medias, previa realización del test de Levene sin asumir igualdad de varianzas, obteniéndose un valor no significativo para el mismo ( $p=0.191$ ).

#### b) Tamaño tumoral

La media del **tamaño** del tumor mamario fue de 20.12 mm, con una desviación estándar de 9.17 mm y un rango entre 5 y 45 mm.

Otro análisis realizado fue calcular si existían diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño del tumor mamario inicial del grupo de los falsos negativos y el tamaño del tumor mamario del resto de pacientes.

La media del tamaño del tumor mamario del grupo de los falsos negativos era de 20.12 mm, con un intervalo de confianza del 95% entre 16.41 y 23.82 mm, una desviación estándar de 9.17 mm, una mediana de 20mm y un rango de 40 mm.

El tamaño del tumor mamario en el resto de pacientes presentaba una media de 20.85 mm, con un intervalo de confianza del 95% entre 18.01 y 23.68 mm, con una desviación estándar de 15.06 mm, una mediana de 17 mm y un rango de 117 mm.

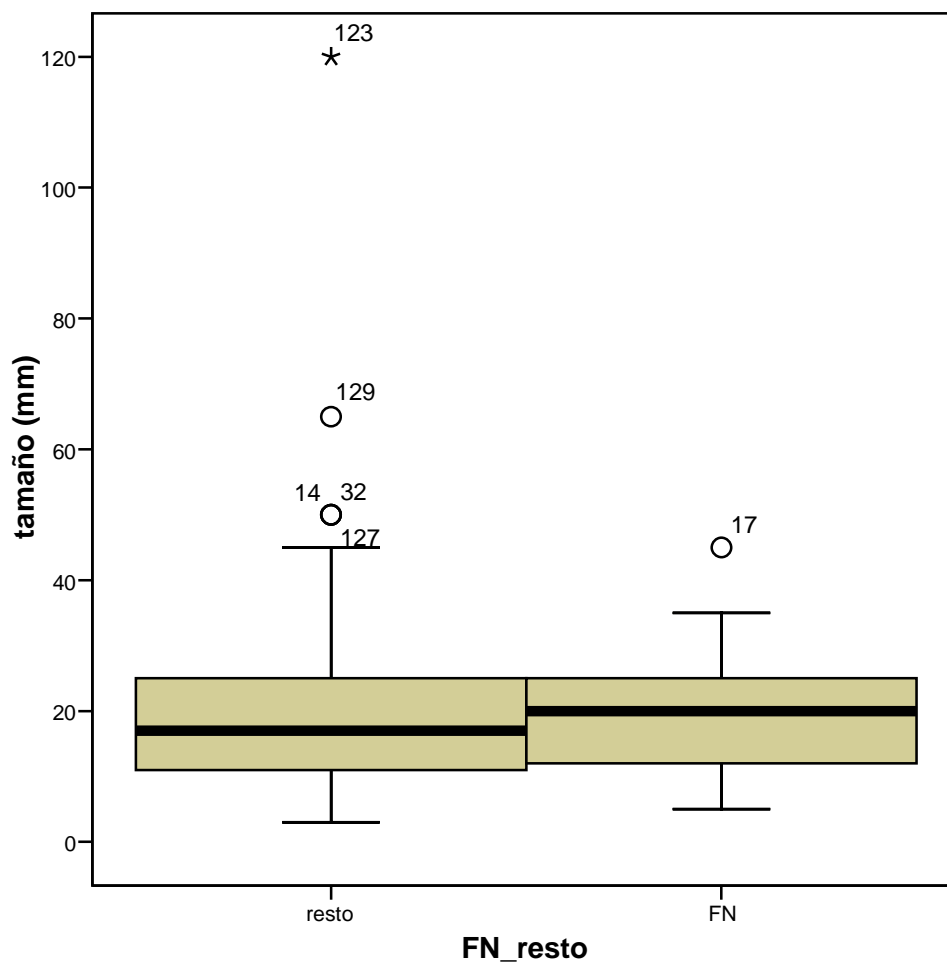


Gráfico 6.9. Diagrama de cajas comparando la distribución de la media del tamaño tumoral mamario entre el grupo de falsos negativos y el resto de la población



Se aplicó de igual manera que en el caso anterior el test de la t de Student para igualdad de medias, sin asumir la igualdad de varianzas tras el test de Levene.

En este supuesto tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño del tumor mamario inicial de ambos grupos, con una p de significación de 0.75.

Otra posibilidad de estudio estadístico sería analizar únicamente a aquellos pacientes enfermos, comparando el tamaño de los verdaderos positivos, que corresponderían a los pacientes correctamente diagnosticados de infiltración ganglionar con los falsos negativos, aquellos pacientes en los que la ecografía no había detectado la existencia de metástasis.

Los datos descriptivos del tamaño del grupo de los falsos negativos ya ha sido previamente reproducida (20.12 mm de media, con una desviación estándar de 9.17 mm), mientras que el tamaño del grupo de los verdaderos positivos presentó una media de 35.43 mm, con una desviación estándar de 19.63 mm.

De nuevo se aplicó un test de comparación de medias para muestras independientes, utilizando el test de Levene para igualdad de varianzas, que permitía aplicar el test de la t de Student asumiendo varianzas iguales, obteniendo en este último una p significativa de 0.001, por lo que la media del grupo de los verdaderos positivos era mayor que el de los falsos negativos de forma estadísticamente significativa, como se representa en este diagrama de cajas.

## Comparación entre las medias de tamaño de VP y FN

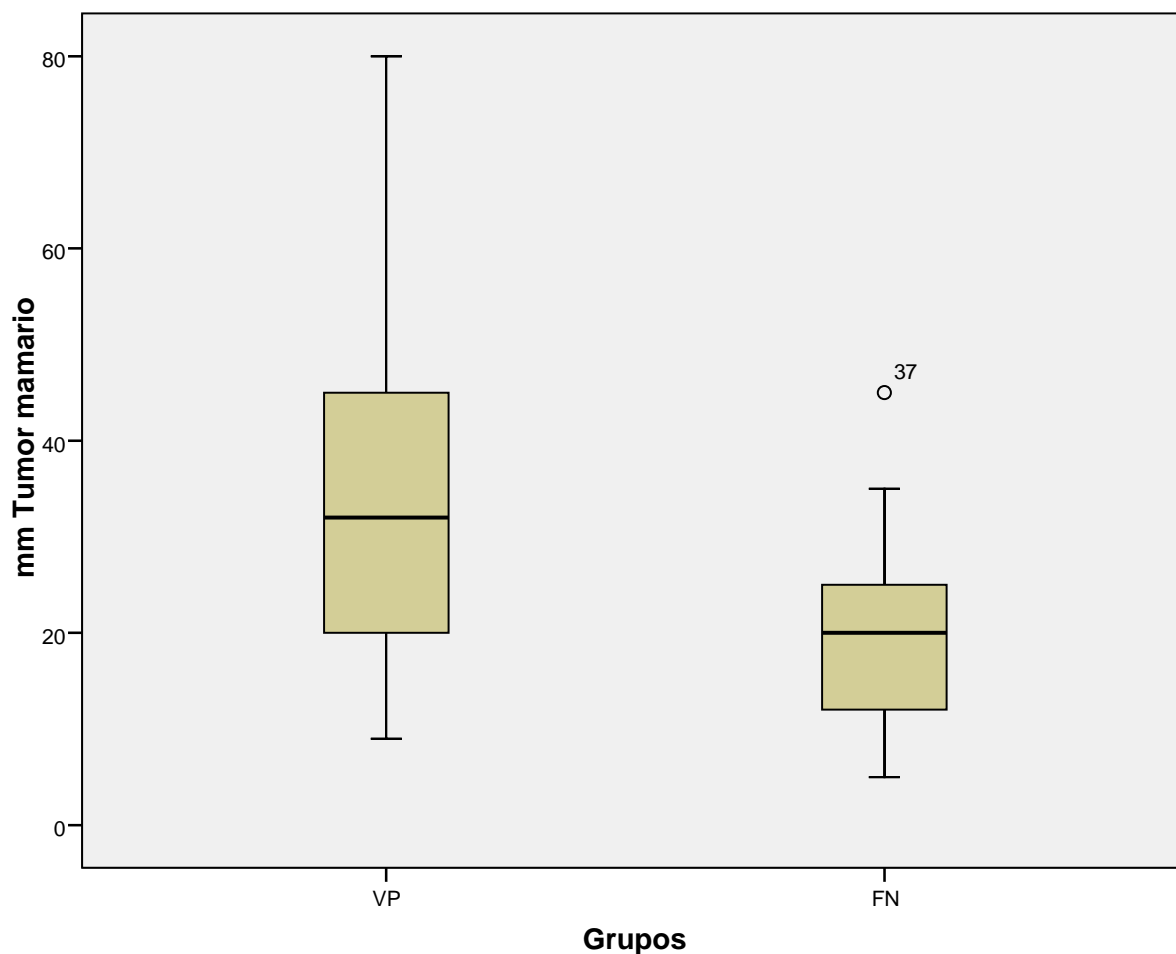


Gráfico 6.10. Diagrama de cajas comparando la distribución de la media del tamaño del grupo de falsos negativos y de verdaderos positivos

## c) Histología tumoral

Respecto al tipo histológico del tumor mamario, dicho dato se encuentra reflejado en 24 de los 27 casos, donde 21 corresponden a CDI (87.5%) y 3 a CLI (12.5%).

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>CDI</b>	21	87.5
<b>CLI</b>	3	12.5
<b>Total</b>	24	100

Tabla 6.39. Frecuencia de distribución de la histología del grupo de los falsos negativos.

Dada la diferencia de distribución del subtipo histológico comparada con la tabla general, donde de los 130 casos de los que se dispone la histología 123 eran CDI (94.6%) y 7 CLI (5.4%) se procedió a realizar una tabla de tabulación cruzada entre la histología del grupo compuesto por los falsos negativos y la histología del grupo compuesto por el resto de casos que no eran falsos negativos. Para ello, se utilizó el test de Pearson de Chi cuadrado para ver si la diferencia era estadísticamente significativa. El valor que se obtuvo fue de  $p=0.087$ , que únicamente refleja una tendencia a que los CLI tengan mayor probabilidad de presentar falsos negativos que los CDI, sin llegar a ser estadísticamente significativa, que podría ser causado por la cantidad insuficiente de falsos negativos analizados.

**Tabla cruzada entre la histología (CDI) o (CLI) y la posibilidad de ser falso negativo (FN) o no (resto)**

		Fn_Resto		Total
		Resto	FN	
<b>CDI</b>	<i>Casos</i>	102	21	123
	<i>% respecto a CDI_CLI</i>	82.9%	17.1%	100.0%
	<i>% respecto a FN_resto</i>	96.2%	87.5%	94.6%
	<i>% respecto al total</i>	78.5%	16.2%	94.6%
<b>CLI</b>	<i>Casos</i>	4	3	7
	<i>% respecto a CDI_CLI</i>	57.1%	42.9%	100.0%
	<i>% respecto a FN_resto</i>	3.8%	12.5%	5.4%
	<i>% respecto al total</i>	3.1%	2.3%	5.4%
<b>Total</b>	<i>Casos</i>	106	24	130
	<i>% respecto a CDI_CLI</i>	81.5%	18.5%	100.0%
	<i>% respecto a FN_resto</i>	100.0%	100.0%	100.0%
	<i>% respecto al total</i>	81.5%	18.5%	100.0%

Tabla 6.40. Tabla cruzada entre la histología y la pertenencia al grupo de falsos negativos o al resto de la población

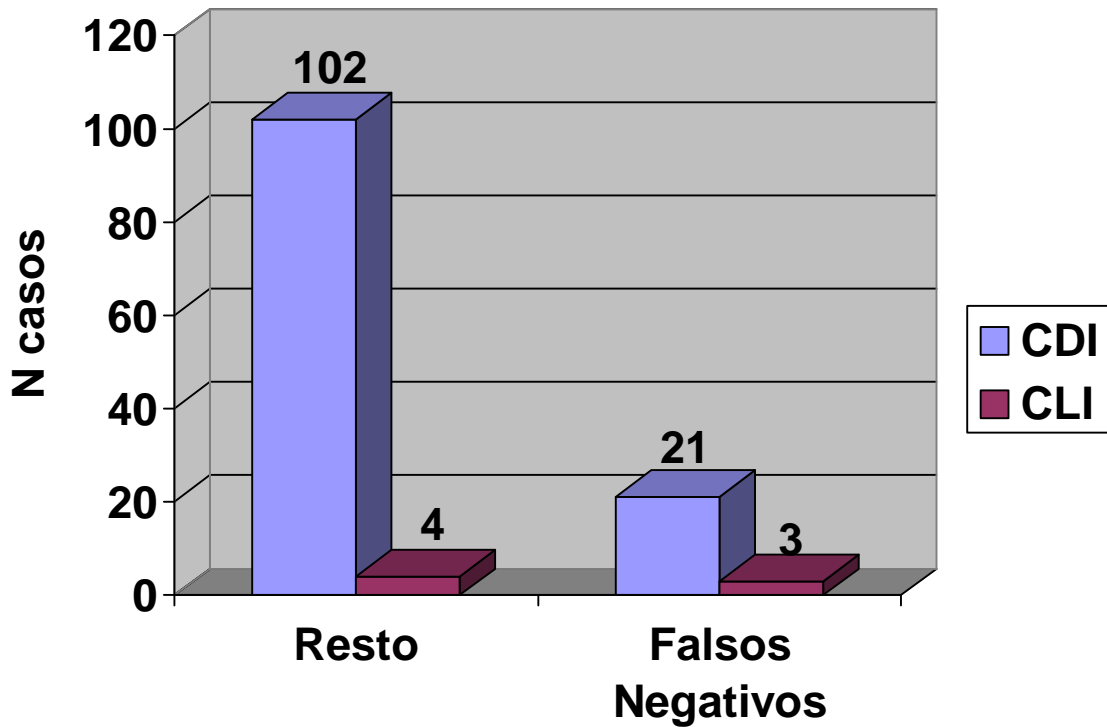


Gráfico 6.11. Representación de la frecuencia de una determinada histología en función de la pertenencia al grupo de falsos negativos o al resto de la población

d) Número de ganglios afectados

Otro punto a analizar fue el número de ganglios infiltrados en el resultado de la anatomía patológica. Consideramos primero un subgrupo especial formado por pacientes que únicamente tuvieran un ganglio infiltrado de todos los analizados, lo que haría más dificultosa su detección por la ecografía y que justificaría en parte el resultado de falso negativo de la técnica. El resto presentaría más de un ganglio infiltrado, lo que habría que considerar como un fallo de la técnica.

Teniendo en cuenta este criterio, el subgrupo formado por aquellas pacientes que únicamente presentaban un ganglio infiltrado eran 16 (59.3% de los falsos negativos), siendo en muchos casos únicamente el ganglio centinela. Con más de un ganglio infiltrado habían 11 pacientes (40.7%).

### Número de ganglios positivos

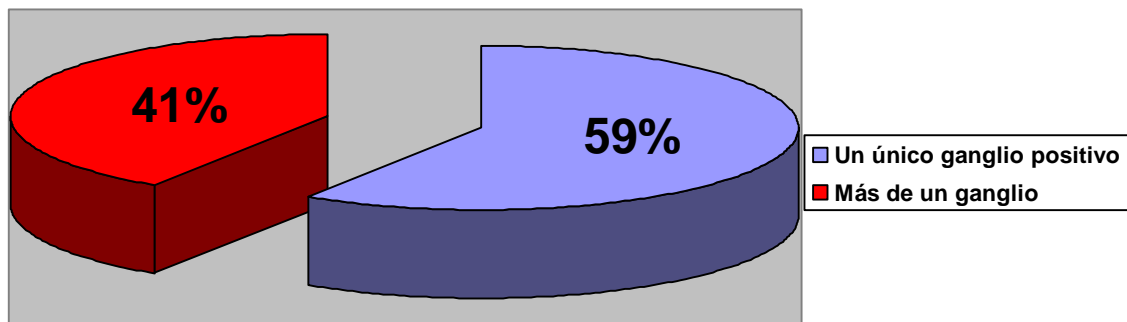


Gráfico 6.12. Representación de la frecuencia de casos de un único ganglio positivo frente a más de uno

En caso de tomar hasta dos ganglios positivos como un error de la técnica leve o parcialmente justificado, únicamente habría 6 falsos negativos (22.2%), que corresponderían a pacientes que presentasen más de dos adenopatías infiltradas en el estudio de anatomía patológica, que no habrían sido detectadas por la ecografía axilar, presentando el resto (77.8%) únicamente una o dos adenopatías infiltradas.

### Número de ganglios positivos

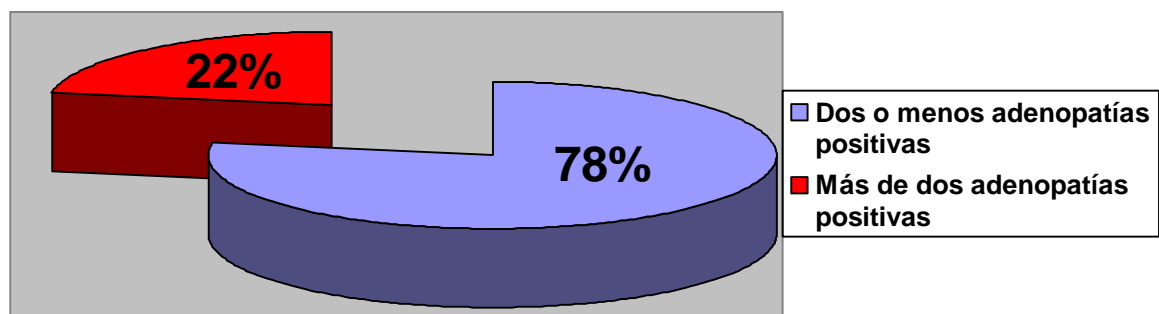


Gráfico 6.13. Representación de la frecuencia de dos o menos ganglios positivos frente a más de dos ganglios positivos

## e) Tamaño de la metástasis

Al analizar a través del informe de anatomía patológica el tamaño y la descripción de la metástasis dentro del ganglio, se vio que de los 27 casos disponíamos de esta información en 19 de ellos. En función de dicho informe, se procedió a crear diferentes etiquetas, que son descritas a continuación.

<b>Etiqueta</b>	<b>Valor</b>
Sólo ganglio centinela	1
Micrometástasis	2
Focal sin rotura	3
Subtotal sin rotura	4
Total sin rotura	5
Rotura capsular	6

Una vez realizado el estudio estadístico descriptivo de los 19 casos en función de su informe anatomopatológico se obtuvieron los siguientes resultados:

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sólo GC</b>	3	15.8
<b>Micrometástasis</b>	6	31.6
<b>Focal sin rotura</b>	3	15.8
<b>Subtotal sin rotura</b>	1	5.3
<b>Total sin rotura</b>	1	5.3
<b>Rotura capsular</b>	5	26.3
<b>Total</b>	19	100

Tabla 6.41. Distribución de las metástasis ganglionares en función del tamaño o del tipo de infiltración

Por tanto, al sumar el grupo de aquellas mujeres que únicamente presentaban infiltración del ganglio centinela o las que únicamente presentaban una micrometástasis ganglionar (foco metastático inferior a 2 mm) y, por tanto, no detectable por ecografía, obtuvimos 9 casos (47.4%), juntando en otro subgrupo las metástasis focales sin rotura (hallazgo que se encontraría en el límite de resolución del ecógrafo), las metástasis subtotales y totales sin rotura capsular así como las metástasis ganglionares con rotura capsular, lo que supondría 10 casos en total (52.6%) y se consideraría fallo de la técnica.

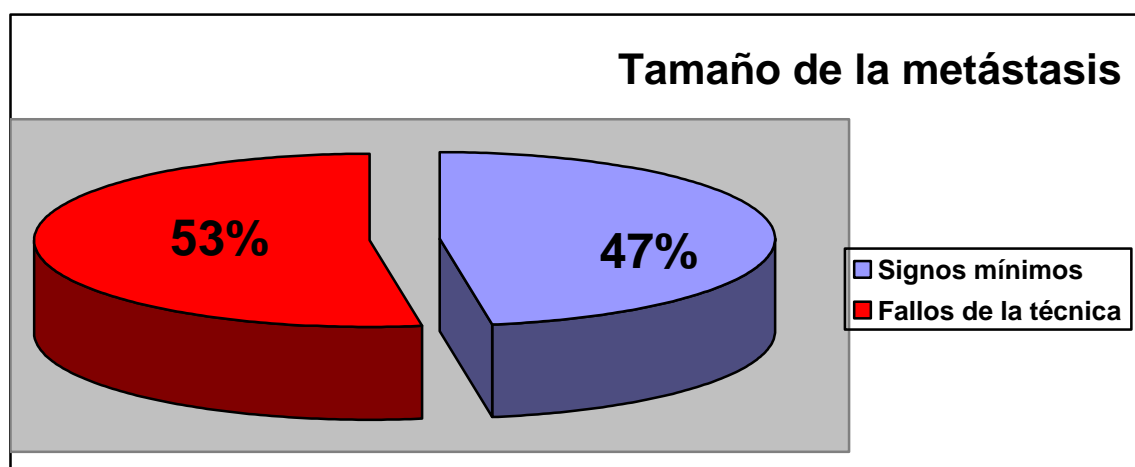


Gráfico 6.14. Representación del porcentaje de fallos de la técnica en función del tamaño de la metástasis

De estos datos se refleja que los subgrupos formados por aquellas pacientes en las que la histología de su cáncer de mama sea carcinoma lobulillar, que únicamente presenten un ganglio afecto (el ganglio centinela), o que el tamaño de la metástasis sea menor de 2 mm (micrometástasis) tendrán mayores posibilidades de que un estudio ecográfico axilar sea falsamente negativo.

#### 6.1.4. Análisis de la ecografía axilar complementada con la obtención de citología a través de la punción aspiración con aguja fina (PAAF):

Como se ha comentado con anterioridad, en la última parte del estudio se procedió a recoger aquellos casos que tras la detección con ecografía de adenopatías axilares sospechosas de malignidad se les había realizado una PAAF, habiendo obtenido un resultado citológico de dicha punción. Si el resultado había sido positivo, se había asumido la infiltración ganglionar, mientras que si había sido negativo, se había incluido en el estudio únicamente si se disponía de un resultado histológico posterior bien por linfadenectomía o por la realización de la técnica del ganglio centinela.

En total se recogieron 16 casos que cumplían estos criterios, procediendo al análisis de los mismos.

##### a) Datos descriptivos de la muestra:

La **edad** de las pacientes presentó una media de 64.31 años, con una desviación estándar de 15.16 años y un rango entre 34 y 88 años.

El **tamaño** del tumor mamario en esta población fue de 30.73mm, con una desviación estándar de 8.25 años y un rango de 18 a 45mm.

Respecto a la **histología**, de los 16 casos recogidos 15 fueron carcinoma ductal infiltrante (CDI) y únicamente uno carcinoma lobulillar infiltrante (CLI).

##### b) Resultados de la citología de la PAAF:

De las 16 punciones realizadas a ganglios sospechosos de malignidad por ecografía, 14 de ellos presentaron citología positiva, por lo que ya no se les realizó la técnica del ganglio centinela planificando el tratamiento en función de la existencia de metástasis ganglionares axilares.

En dos casos, el resultado de la citología fue negativo, realizándose finalmente una linfadenectomía quirúrgica, que demostró en ambos casos metástasis en los ganglios axilares.



Hubo otro caso donde la ecografía fue positiva pero el resultado de la citología fue negativo, aunque a la mujer no se le ha realizado la linfadenectomía porque presentó metástasis pulmonares, hepáticas y óseas en el estudio de extensión, por lo que aunque se podría asumir que los ganglios axilares habrían sido positivos dada la presencia de metástasis a distancia, como no se disponía de histología, no se ha incluido en el estudio.

De estos datos se deduce que la ecografía axilar presenta una gran especificidad y valor predictivo positivo, y que es una guía adecuada para la punción de las adenopatías metastásicas con la consiguiente obtención de un resultado citológico.

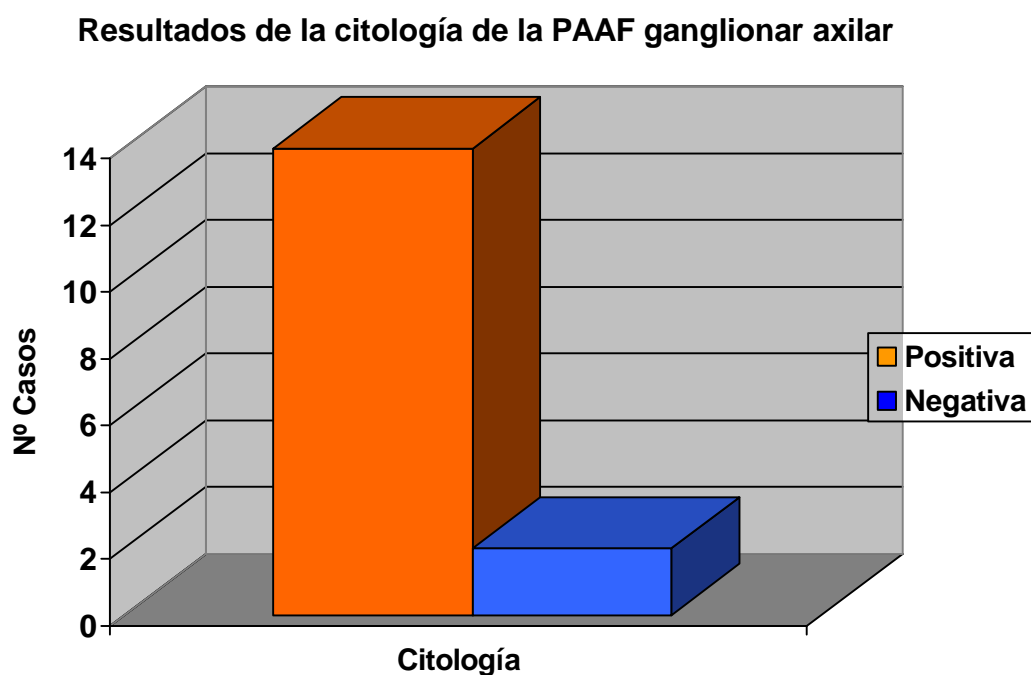


Gráfico 6.15. Representación del resultado de la citología tras la PAAF de adenopatías sospechosas de malignidad

c) Características ecográficas del ganglio puncionado:

Como se ha comentado anteriormente, se deben conocer los diferentes criterios por ecografía de infiltración ganglionar para poder seleccionar adecuadamente el ganglio o los ganglios a puncionar.

Se obtuvo la imagen ecográfica de los ganglios puncionados en 15 de los 16 casos.

La media del tamaño (eje mayor) que presentaron estos ganglios fue de 21.1 mm, con una desviación estándar de 9.59 mm y un rango entre 8 y 40 mm.

De estos, casi todos presentaron un **tamaño** mayor de 10 mm (93.3%), con una alteración de la **morfología** del mismo próxima al 50% de los casos (46.7%).

Si se analizan los criterios de **alteración de la ecoestructura ganglionar**, más de la mitad (60%) presentaron un aspecto difuso de hipoecogenicidad, con un 26.7% que tenía una hipertrofia cortical nodular mayor de 3mm y un 13.3% con una hipertrofia cortical difusa.

### Signos ecográficos de alteración estructural

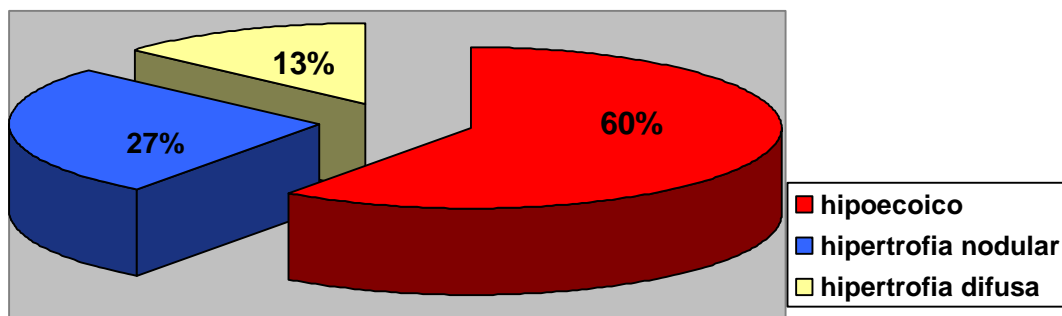


Gráfico 6.16. Representación del porcentaje de aparición de los signos ecográficos de alteración de la estructura ganglionar sugestivos de malignidad

En cuanto al **número de ganglios** identificados con la ecografía en cada paciente, en 7 pacientes únicamente se identificó un ganglio sugestivo de malignidad (el puncionado), mientras que en 8 casos (56.2%) se identificaron 2 o más ganglios sospechosos de malignidad.

En 10 de los 16 casos analizados, se encontró reflejada en la historia clínica la **palpación axilar** del cirujano antes de la realización de la ecografía axilar, donde en el 70% de los casos dicha palpación fue positiva y en el 30% restante fue negativa, reflejando su menor fiabilidad diagnóstica en comparación a la ecografía.

### 6.1.5. Análisis de los ganglios centinela:

El último objetivo derivado del estudio inicial fue intentar caracterizar a los ganglios centinela localizados por la técnica del ganglio centinela realizada por medicina nuclear ya que muchos de ellos no son identificados por la ecografía, tanto si son normales como patológicos. Por tanto, se trataba de ver si existía algún factor que influía en la escasa detectabilidad de los mismos por parte de la ecografía.

Para ello, se eligieron 25 mujeres a las que se les había detectado cáncer de mama durante el 2005 en el hospital Dr. Peset y a las que, teniendo una ecografía axilar negativa y cumpliendo los criterios de inclusión, se les había practicado la técnica del ganglio centinela por el Servicio de Medicina Nuclear de este hospital, constando en su historia clínica un informe anatomopatológico detallado de los mismos, incluyendo el tamaño y la descripción de los mismos.

En total a las 25 mujeres se les detectaron 42 ganglios centinela, habiéndose detectado uno, dos o tres en cada mujer. Se analizaron los ganglios por separado, ya que una misma mujer podría presentar ganglios positivos y negativos.

#### a) Datos descriptivos de la muestra poblacional:

La media de **edad** de estas 25 mujeres fue de 58.36 años, con una desviación estándar de 9.22 años.

El **tamaño** del tumor mamario presentó una media de 15.79mm, con una desviación estándar de 5.71 mm.

En la **histología** del tumor mamario hubo 21 casos de carcinoma ductal (84%) y 4 de carcinoma lobulillar (16%).

De los 25 casos, 12 presentaron **palpación axilar** negativa y 13 palpación positiva.

## b) Tamaño de los ganglios centinela

En el estudio de cada ganglio de forma individual, de los 42 ganglios aislados con la técnica del ganglio centinela, 33 fueron negativos (78,6%) y 9 positivos (21,4%).

El primer punto que se analizó era si los ganglios centinela positivos presentaban un tamaño mayor que los negativos, hecho que debería ayudar a identificarlo en la ecografía axilar.

La media del tamaño del grupo formado por los ganglios centinela sin afectación ganglionar fue de 10,55 mm, con un intervalo de confianza del 95% con un límite inferior de 8,78 y superior de 12,31 mm, con una desviación estándar de 4,98 mm, una mediana de 10 mm y un rango de 21 mm.

El grupo formado por los ganglios centinela con infiltración ganglionar presentó respecto al tamaño una media de 9,00 mm, con un intervalo de confianza del 95% que presentaba un límite inferior de 7,51 y superior de 10,49 mm, una desviación estándar de 1,94 mm, una mediana de 8 mm y un rango de 6 mm.

Se aplicó el test no paramétrico de la t de Student con el test de Levene para igual de varianzas, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,37$ ).

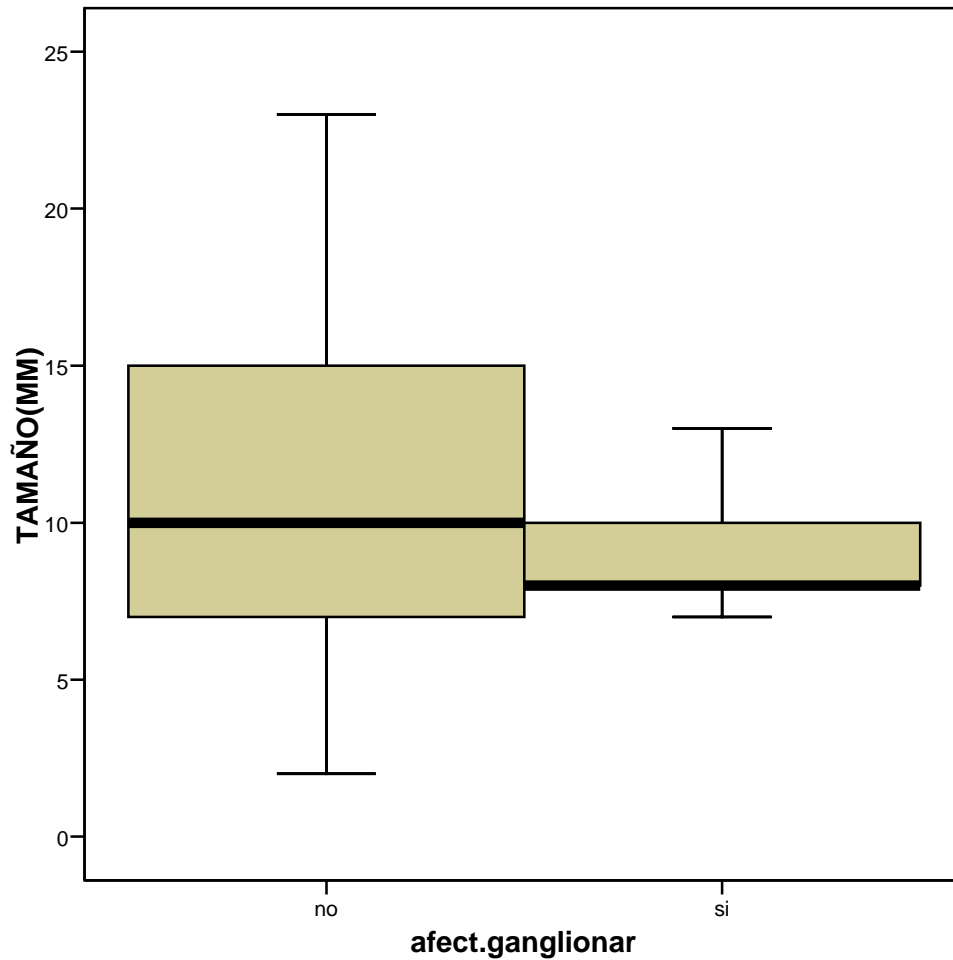


Gráfico 6.17. Diagrama de cajas comparando la distribución de la media del tamaño entre el grupo con afectación ganglionar y el libre de infiltración

#### f) Tamaño de la metástasis:

Si el criterio utilizado era el tamaño de la metástasis en el ganglio y no propiamente el tamaño del ganglio, de forma similar al análisis previo realizado con los falsos negativos, al estudiar los ganglios positivos encontramos que 6 de ellos eran micrometástasis (menor de 2 mm) y por tanto, por debajo de la resolución del ecógrafo, uno era una macrometástasis y en otros dos este dato no consta en el informe anatomopatológico, por lo que los resultados también apuntan a que es necesario un tamaño determinado de la metástasis en el ganglio para poder ser detectado por la ecografía, limitación que no presenta la técnica del ganglio centinela.

### Tamaño de la metástasis ganglionar

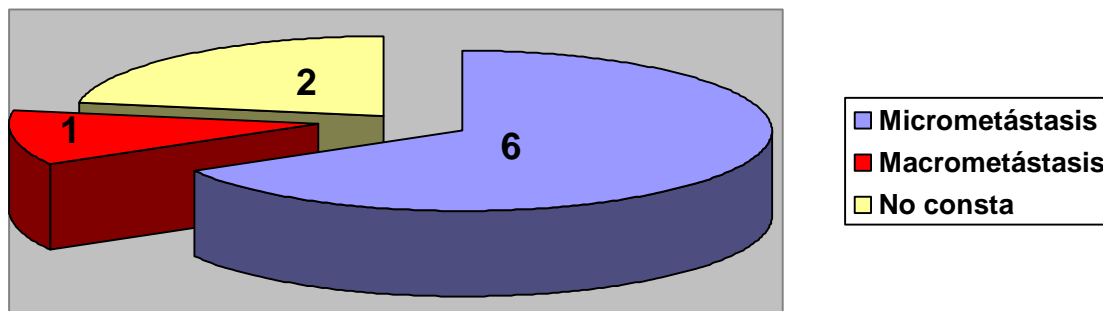


Gráfico 6.18. Distribución del número de ganglios centinela con micrometástasis o macrometástasis

#### g) Existencia de otros ganglios axilares positivos:

Siguiendo con el estudio de los ganglios positivos, posteriormente se analizó si estos casos habían presentado posteriormente otros ganglios infiltrados una vez realizada la linfanelectomía axilar, observándose que en 8 casos únicamente se había encontrado infiltrado el ganglio centinela (89%) y sólo en un caso se habían encontrado más ganglios afectados tras el vaciamiento axilar (11%).

### Nº Ganglios afectados

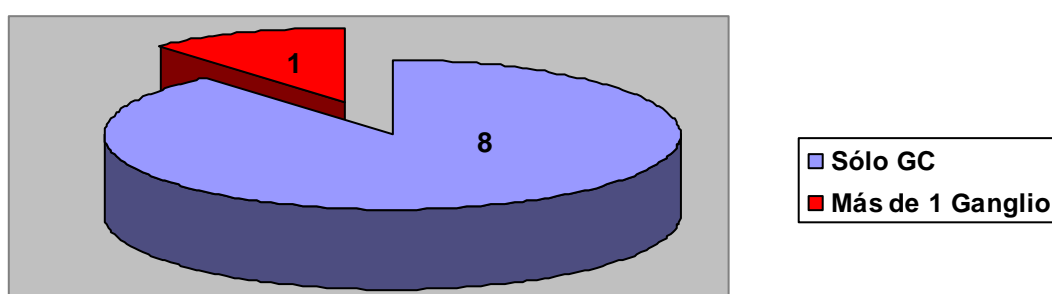


Gráfico 6.19. Distribución de casos con sólo el ganglio centinela positivo frente a más de un ganglio

Por tanto, aquellas mujeres que sólo tuvieran el ganglio centinela afecto y/o que la metástasis ganglionar fuera de pequeño tamaño, presentarían mayor posibilidad de no ser detectados en la ecografía axilar.

**6.2. LIMITACIONES AL ESTUDIO:**

1. La muestra poblacional varió en los diferentes análisis, si bien ello fue motivado por la aparición de nuevas variables a estudio a lo largo de la realización del estudio y por el desarrollo de las diferentes técnicas de imagen en el estadiaje de la afectación ganglionar en el cáncer de mama.
2. En el cálculo de correlación entre el tamaño del cáncer de mama y la posibilidad de tener ganglios afectos los resultados pueden estar comprometidos parcialmente por algún caso donde el tamaño del tumor era desmesuradamente grande (out-lier).
3. El ecógrafo con el que se realizó el estudio de la fiabilidad de la ecografía axilar se estropeó, por lo que el estudio de la ecografía + PAAF axilar se hizo con un nuevo ecógrafo, si bien este estudio era independiente del primero.
4. Algunas pacientes recibieron directamente tratamiento quimioterápico, sin haberseles realizado ninguna técnica para estadiar la axila donde se obtuviera muestra citológica o histológica, ya fuera por una ecografía claramente patológica o por la existencia de metástasis a distancia, por lo que tuvieron que ser excluidas del estudio(98).
5. En algunos cálculos estadísticos no se recogen el total de los datos en toda la población que compone la muestra, ya que no han sido reflejados en la historia clínica, siendo estos datos siempre de relevancia menor (edad, tipo de histología, palpación, tamaño de la metástasis...) y asumiendo que su no presencia es debida a un factor puramente dependiente del azar, y que no supondría un error importante en los resultados obtenidos.
6. En el estudio del ganglio centinela, una misma mujer podría presentar un ganglio positivo y otro negativo, por lo que serían tratados estadísticamente de forma separada perteneciendo a la misma paciente, si bien los análisis se han realizado sobre cada ganglio de forma individualizada.
7. Para el estudio del ganglio centinela y para el de la combinación de la ecografía con la PAAF el tamaño muestral es pequeño, lo que puede repercutir en la validez de los resultados, si bien habría que tener en cuenta la escasa frecuencia con que aparecen casos que cumplen los requisitos de inclusión en el estudio.
8. No existe correlación exacta de los niveles de Berg entre ecografía, AP y cirugía.

# **7. DISCUSIÓN**



## **7. DISCUSIÓN**

La existencia de infiltración metastásica ganglionar axilar en el cáncer de mama se considera como un factor pronóstico fundamental en la supervivencia de la paciente, y es un hecho fundamental en la toma de decisiones terapéuticas respecto a dicho cáncer(99).

Hasta esta última década, la técnica de estadiaje de la axila era la linfadenectomía axilar. Ésta era justificada tanto por la necesidad de estadiar el cáncer mamario con un resultado histopatológico como para reducir la carga tumoral que pudieran tener los ganglios axilares infiltrados en el momento de la intervención.

No obstante, la linfadenectomía axilar ha sido cuestionada en las últimas dos décadas dado que han aparecido publicaciones con resultados contradictorios sobre el aumento de la supervivencia que produce su realización(100, 101). Sí que está ampliamente descrita la importante morbilidad que genera dicha operación quirúrgica, tanto a corto plazo con linforrea, formación de linfoceles, trastornos sensitivos o infección de la herida como a largo plazo como el linfedema del miembro, dolor y adormecimiento del miembro o limitación de la movilidad. Además, de forma similar a la cirugía radical de la mama, produce secuelas psicológicas con afectación de la autoestima, la sexualidad o de las relaciones sociales.

Por tanto, la tendencia terapéutica ha sido a adoptar actitudes quirúrgicas más conservadoras, intentando desarrollar otras técnicas diagnósticas menos invasivas que pudieran dar una información adecuada sobre el estado de la axila.

Clásicamente, la axila era evaluada únicamente a través de la palpación del cirujano, acto que pese a haber demostrado una escasa sensibilidad, todavía hoy en día se recoge en muchas guías clínicas del manejo del cáncer de mama. Posteriormente, se han ido desarrollando otras técnicas diagnósticas por imagen para poder valorar de forma más adecuada la axila. En estos últimos años ha aparecido la técnica del ganglio centinela, realizado por los médicos nucleares, que se ha consolidado como una técnica mínimamente invasiva de elección en varios supuestos clínicos para conocer el estado de los ganglios axilares. No obstante, dicha técnica presenta algunas desventajas, como la utilización de isótopos, alergias, contraindicación en estados fisiológicos como el embarazo o la lactancia, la tasa aceptada de falsos negativos del 5% (muchos de ellos producidos por la infiltración masiva ganglionar con bloqueo del flujo linfático) o la

dificultad técnica para su realización, alcanzando en nuestro estudio la tasa de técnica del ganglio centinela fallida el 10%.

De manera alternativa, se han investigado otras técnicas por imagen que pudieran constituir una alternativa tanto a la linfadenectomía como a la técnica del ganglio centinela o, al menos, ser complementarias a la realización de las mismas.

De todas ellas, y aunque algunas como la RM o la TC tengan algunas aplicaciones concretas, la técnica radiológica que se ha ido imponiendo ha sido la ecografía axilar, que en los años 90 se basó en criterios ecográficos morfológicos de benignidad o malignidad, y a la que en los últimos años se le ha añadido a estos criterios morfológicos la realización de una punción con aspiración para estudio citológico (PAAF) e incluso la realización de una biopsia con aguja gruesa y estudio histológico (BAG), lo que ha aumentado la confianza diagnóstica en la técnica.

Para realizar nuestro estudio primero se creó un estudio ecográfico protocolizado de la axila, basado en los niveles ganglionares quirúrgicos que describiera Berg en 1955 y en los que todavía se fundamenta la cirugía de la mama y axilar en la actualidad.

Dicho protocolo de exploración no había sido previamente descrito en la literatura, en el que con una sonda superficial de alta resolución se evaluaba de forma satisfactoria en un tiempo aproximado de 10 minutos todas las estaciones ganglionares mamarias, incluyendo además de los 3 niveles de Berg, el nivel de la arteria mamaria interna y el nivel supraclavicular, con la ventaja añadida de poderlo realizar en el mismo momento del diagnóstico del cáncer mamario.

Para poder diferenciar entre ganglios benignos y malignos, se utilizaron los diferentes criterios ecográficos recogidos en la literatura como el tamaño, la morfología, los engrosamientos de tipo nodular o difuso de la cortical del ganglio o la hipoecogenicidad central del ganglio por la infiltración tumoral del mismo.

En nuestro estudio realizado sobre una población de 150 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, la sensibilidad de la prueba fue del 42.6%, con una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 79.1%, con una prevalencia del 31.3% de metástasis axilares en dicha población en el momento del diagnóstico, observando una asociación positiva entre el tamaño del tumor y la posibilidad de presentar metástasis ganglionares(102).

Otros grupos de trabajo a nivel internacional también han realizado estudios con un diseño similar, reflejándose en la tabla 7.1 sus resultados de forma comparativa con nuestro estudio.

<b>Estudio</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Valor Predictivo Positivo</b>	<b>Valor Predictivo Negativo</b>	<b>Prevalencia</b>
Damera(103) 2003	55%	82%	74%	65%	39%
Yang(86) 1996	84.1%	97.1%	94.9%	90.7%	38.9%
Rajesh(104) 2002	74%	89%	81%	84%	40%
Sapino(105) 2003	68.2%	80.4%	95.2%	83.7%	33%
Nori(106)	45.2%	86.6%	61.3%	77.2%	31.8%
Nuestro 2004	42.6%	99%	95.2%	79.1%	31.3%

Tabla 7.1 Comparación de los índices de calidad diagnóstica de la ecografía axilar de diferentes estudios incluido el nuestro.

Tanto de estos estudios como del nuestro se deduce que la ecografía axilar es una técnica que cuando su resultado es negativo no permite asegurar con suficiente confianza que la paciente no presente afectación ganglionar, ya que la sensibilidad y el valor predictivo negativo que presenta la técnica no son suficientemente altos, teniendo además en cuenta la implicación tan importante que este resultado tiene para el tratamiento y el pronóstico en el cáncer de mama y la prevalencia mayor del 30% de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico(107-109).

En cambio, es en esta situación donde la realización de la técnica del ganglio centinela es especialmente rentable, siendo la técnica de elección en este supuesto.

Sin embargo, cuando el resultado de la ecografía axilar es positivo permite asegurar con un alto grado de confianza que existe metástasis ganglionar, incluido en el caso frecuente en que existe una metástasis masiva ganglionar que pudiera provocar un falso negativo en la técnica del ganglio centinela(110).

En los últimos años ha aparecido una técnica complementaria a la ecografía axilar como es la punción aspiración con aguja fina (PAAF) con obtención de material citológico.

Ello se ha producido por la fácil accesibilidad de los ganglios axilares, la escasa tasa de complicaciones (prácticamente siempre leves), el mínimo coste tanto económico como en tiempo de intervención y el aspecto indeterminado que presentan a veces los ganglios por ecografía y que dificultan el diagnóstico exacto únicamente con la ecografía.

Primero se realizaba una ecografía axilar de todos los territorios ganglionares puncionando únicamente aquella o aquellas adenopatías que tuviesen criterios morfológicos de malignidad, intentando obtener material citológico positivo que asegurase la existencia de metástasis axilares, con la implicación sobre el tratamiento que este hallazgo conllevaba.

La gran ventaja de este resultado citológico positivo es la no necesidad de realizar la técnica del ganglio centinela, pasando directamente al tratamiento sistémico con quimioterapia o al tratamiento quirúrgico en el que ya se practicará directamente la linfadenectomía axilar reglada(58, 111, 112), con una repercusión tanto en el manejo clínico del paciente como en los ratios de coste-efectividad, que algunos calculan en una reducción del 20% del coste sanitario en este caso(113, 114). Varios estudios también reflejan el porcentaje de estudios del ganglio centinela que se pueden evitar realizando esta técnica, que oscilan entre el 8 y el 30%(58, 65, 89, 112)

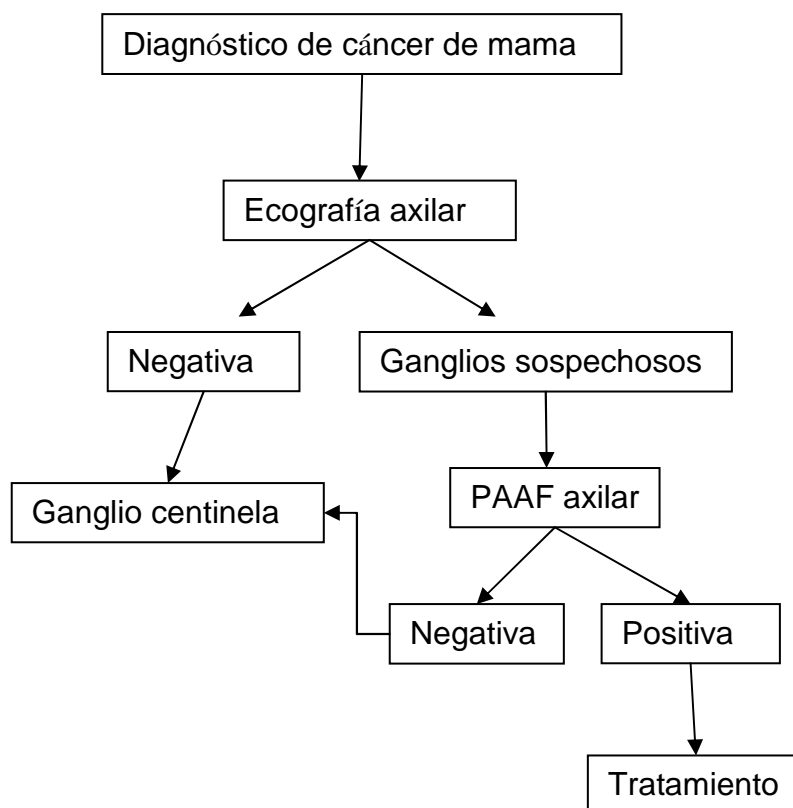
En el Hospital Peset se ha comenzado a realizar la PAAF de adenopatías sospechosas de malignidad tras el diagnóstico del cáncer de mama desde julio del 2007. Como se ha reflejado en el apartado de resultados, se recogieron todos los casos donde una vez identificados ganglios axilares sospechosos de malignidad se practicó una punción de los mismos y de los que se disponía de resultado citológico o histopatológico, ya fuera a través de la PAAF, por la técnica del ganglio centinela o por la linfadenectomía axilar.

En un alto porcentaje de las punciones citológicas realizadas se obtuvo material representativo, por lo que ya no se realizaron otras técnicas para conocer el estado de la axila como la técnica del ganglio centinela o la linfadenectomía axilar.

No obstante, en nuestros resultados queda reflejada la gran importancia que tiene la ecografía axilar a la hora de seleccionar que adenopatías son sospechosas de malignidad y por tanto hay que realizarles una PAAF. La ecografía axilar, realizada de forma protocolizada, analizando de forma minuciosa los signos ecográficos sugestivos de malignidad previamente descritos, va a presentar una especificidad y un valor predictivo positivo muy altos (en nuestro caso se comprobó que todos los casos con ecografía positiva presentaban metástasis en el estudio citohistológico posterior), y en el que la PAAF le añadirá la confirmación citológica. Sí habrá casos donde estos signos ecográficos sean sutiles o indeterminados donde la PAAF del ganglio sospechoso pueda aportar información decisiva para el manejo terapéutico posterior de la paciente.

Por tanto, tras el resultado obtenido en nuestro estudio y acorde a la literatura publicada sobre este tema, la ecografía axilar complementada con la PAAF debería estar en el algoritmo diagnóstico de estadiaje axilar del cáncer de mama, siendo la primera prueba a realizar tras el diagnóstico del cáncer de mama y asumiendo que un resultado positivo indicaría afectación metastásica axilar sin necesidad de practicar la técnica del ganglio centinela. A partir de este diagnóstico, ya se tomarían las decisiones de un estadiaje de metástasis a distancia y de un tratamiento local con cirugía y linfadenectomía y/o radioterapia, o un tratamiento sistémico con hormonoterapia o quimioterapia.

Dicho algoritmo estaría representado en el esquema que se representa en la siguiente página:



Esquema 7.1. Algoritmo diagnóstico en el estadiaje axilar del cáncer de mama

En la Tabla 7.2 se reflejan algunos estudios presentes en la literatura realizados sobre los índices de calidad diagnóstica de la ecografía combinada con la PAAF, donde se aumenta la especificidad y el valor predictivo positivo, aunque disminuya la sensibilidad.

Dado el diseño de nuestro estudio, éste no se ha podido comparar con los reflejados en la tabla 7.2. Todos estos estudios, de reciente publicación, reflejan una tendencia en la literatura a utilizar conjuntamente la ecografía con la PAAF como primera prueba en el estadiaje axilar, realizando únicamente la técnica del ganglio centinela cuando la ecografía es negativa. Incluso cuando la ecografía es claramente sospechosa de malignidad pero la citología es no concluyente, existe algún autor que ya no recomienda realizar la técnica del ganglio centinela e ir directamente a la linfadenectomía(112).

<b>Estudio</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Valor Predictivo Positivo</b>	<b>Valor Predictivo Negativo</b>	<b>Prevalencia</b>
Altomare(112) 2007	68%	100%	100%	65%	58%
Damera(103) 2003	42%	100%	100%	74%	39%
Podkrajsek(115) 2005	84%	91%	97%	62%	39%
Bonnema(116) 1997	80%	100%	100%	88%	41%

Tabla 7.2 Comparación de los índices de calidad diagnóstica de la ecografía complementada con la PAAF de diferentes estudios.

Otro dato analizado en el estudio de la ecografía axilar combinada con la PAAF es la palpación axilar como método de diagnóstico de las metástasis ganglionares axilares del cáncer de mama, cuya sensibilidad es menor en comparación con la ecografía, dato ampliamente recogido en la literatura. En el estudio publicado por Podkrajsek(115), se comparan dos grupos, uno formado por aquellos pacientes donde la palpación axilar es negativa y otro formado por los pacientes con ecografía axilar negativa, presentando una tasa de falsos negativos muy inferior en el grupo de la ecografía negativa. Este autor llega a proponer la creación de un subgrupo de pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo, que estaría formado por pacientes con ecografía axilar negativa.

Así mismo, en este análisis de los casos con ecografía y PAAF axilar también se describen los signos sugestivos de malignidad presentes y su frecuencia de aparición, con unos resultados similares a los obtenidos en el análisis del grupo formado por los verdaderos positivos, que se discuten a continuación.

Como se ha mencionado anteriormente, es fundamental conocer los signos ecográficos sugestivos de malignidad para poder seleccionar adecuadamente a qué pacientes realizar la PAAF ganglionar.

En nuestro estudio se ha observado que los signos que con mayor frecuencia aparecen son la hipoecogenicidad del ganglio por el reemplazamiento del mismo por tejido tumoral y la morfología redondeada, con pérdida de la morfología arriñonada que presentan los ganglios normales.

Otros signos menos frecuentes pero que también han permitido el diagnóstico de metástasis ganglionar han sido el tamaño, aunque este nunca haya sido utilizado como único signo dada su alta tasa de falsos positivos reflejada en la literatura(91), y el engrosamiento cortical nodular o difuso, que reflejan un grado parcial de infiltración del ganglio axilar.

Un criterio también publicado por Tateishi(88) ha sido la buena diferenciación por una interfase marcada entre la grasa axilar y el ganglio patológico, ya que en muchos casos los ganglios axilares han sufrido una involución grasa, siendo más difícil diferenciarlos de la grasa circundante, aunque como este signo es subjetivo, no se ha incluido en el estudio.

Dichos signos han sido estudiados con anterioridad por diferentes autores, tanto en vivo como “in vitro”(88, 92), si bien en la mayor parte únicamente se han analizado algunos de los signos y no todos como en nuestro estudio.

En el estudio de Duchesne(117), esta autora francesa estudia la frecuencia de presentación de 3 signos ecográficos sugestivos de malignidad: la hipoecogenicidad central, la hipertrofia cortical difusa y la hipertrofia cortical nodular, que presentan una frecuencia de aparición del 45%, 35% y 20% respectivamente, mientras que en nuestro estudio la frecuencia de aparición de la hipoecogenicidad central es mucho mayor que la de las otras dos.

Deurloo(65) únicamente utiliza dos criterios: la anchura del ganglio sospechoso y el grosor máximo de la cortical, encontrando que es mucho más específico el grosor máximo, aunque no diferencia entre engrosamiento parcial (hipoecogenicidad parcial) y engrosamiento completo con obliteración del hilio (hipoecogenicidad completa), que sí se recoge en nuestro estudio y en otros estudios.

Yang(86) describe 3 signos ecográficos: la morfología redondeada y el aspecto hipoecoico (él los unifica en uno), la obliteración del hilio central y la hipertrofia cortical excéntrica, siendo mucho más frecuente el primer signo, resultado parecido a nuestro estudio.

En su estudio “in vitro”, Feu(92) también describe a la hipoecogenicidad difusa como el signo más frecuente y en su estudio como también el más específico. Otro



signo estudiado fue la morfología redondeada, que presentó menor frecuencia y especificidad, con mayor tasa de falsos negativos.

De similar forma, Nori(106) encuentra presente el signo de hipoecogenicidad difusa del ganglio en el 100% de los casos.

En nuestro estudio también se buscó combinaciones de signos que pudieran abarcar a todos los casos positivos encontrados. La combinación que recogería a todos los casos sería la formada por un tamaño mayor de 10mm, una morfología redondeada y la hipoecogenicidad de todo el ganglio. También Tateishi(88) refleja en su estudio que la combinación de 3 signos es la que mejor sensibilidad y especificidad presenta.

Como se ha apuntado con anterioridad, la ecografía sola o implementada con la PAAF presenta una sensibilidad moderada, con una tasa de falsos negativos considerable, llegando tanto nuestro estudio como el resto de los estudios publicados a que un resultado negativo no asegura con suficiente fiabilidad el que no exista infiltración axilar.

Por tanto, en nuestro estudio hemos tratado de analizar las causas de esta elevada tasa de falsos negativos.

Primero se estudió si existían diferencias estadísticamente significativas entre la edad del grupo de los falsos negativos y el grupo formado por el resto de pacientes, no encontrando diferencias.

Otro aspecto a analizar era el tamaño, en el que no se apreciaron diferencias significativas entre el grupo de falsos negativos y el resto de pacientes. En cambio, sí se encontró una diferencia significativa entre el tamaño del tumor en los falsos negativos y en los verdaderos positivos, siendo dicho tamaño mayor en el grupo de los verdaderos positivos que en el de los falsos negativos.

Si bien no existe en la literatura un análisis similar, se observa que en los estudios de Somasundar(111) y en el de Koelliker(118) los resultados de especificidad y sensibilidad son referidos a los diferentes estadios formados por la T del sistema TNM, siendo mayores a medida que la T del tumor mamario aumenta, presentando una sensibilidad del 35% y del 56% en los T1 que llegaría hasta al 78 y 82% en los T3 respectivamente de lo que se deduciría que cuanto mayor fuera el tumor mamario en el diagnóstico no sólo serían mayores las posibilidades de existir infiltración tumoral ganglionar sino que también sería más probable detectarlas por ecografía, un resultado análogo a nuestro estudio.

Respecto a la histología de los falsos negativos, en nuestro estudio se refleja una tendencia no estadísticamente significativa a presentar mayor proporción de falsos negativos el grupo formado por los carcinomas lobulillares respecto al grupo de los carcinomas ductales que cuando se analiza la histología en un grupo formado por el resto de pacientes exceptuando a los falsos negativos de pacientes, sin encontrar en la revisión de la literatura otros estudios que analicen este punto.

Así mismo, nuestros resultados indican que cuántos más ganglios axilares están infiltrados, mayor es la sensibilidad de la ecografía. De todos los falsos negativos, en más de la mitad de los casos únicamente estaba infiltrado un ganglio (muchas veces el ganglio centinela), llegando hasta el 78% los casos en los que únicamente estaban infiltrados dos ganglios. En el estudio de Nori(106) los falsos negativos en los que únicamente estaba afecto un ganglio llegaban al 86% de la serie. Bonnema(116) habla también de la influencia del número de ganglios afectados para la detección de la infiltración ganglionar por ecografía, que sería menor del 50% si la paciente únicamente presentaba la infiltración de un ganglio, llegando a más del 90% en aquellos casos en que hubiera 4 o más ganglios infiltrados en el momento de la realización de la ecografía y aspirado de material citológico.

Otro factor importante estudiado es el tamaño de la metástasis tumoral. En nuestro estudio se encontró que en casi la mitad de los falsos negativos (47%) se trataba de una micrometástasis, no siendo detectable ecográficamente al estar por debajo del límite de resolución del ecógrafo. En varios estudios de la literatura se ha analizado este aspecto, con resultados y conclusiones semejantes. Por ejemplo, Davis(113) compara el tamaño de las metástasis ganglionares entre los ganglios metastáticos con ecografía positiva, que oscila entre los 11 y los 15mm y el tamaño de las metástasis de los ganglios infiltrados con ecografía negativa, cuya media fue de 6.4mm. Koelliker(118) presenta un 50% de falsos negativos con ecografía y citología en el que el tamaño de la metástasis ganglionar es menor de 5mm. Gilissen(64) describe hasta un 30% de micrometástasis en sus falsos negativos, donde la mayor parte correspondían al ganglio centinela, que resultaba ser el único ganglio afecto en el resultado final. Por último, Podkrajsek(115) presenta un 66% de micrometástasis en los falsos negativos de su estudio.

Finalmente, se decidió estudiar los ganglios centinela desde la vertiente de la ecografía, ya que se observó que muchas veces no eran detectados por la ecografía. Por tanto, se seleccionaron casos con ecografía axilar negativa a las que se les hubiera hecho la técnica del ganglio centinela, analizando cada ganglio de forma separada, y creando dos grupos; uno formado por los ganglios positivos y otro por los negativos.

Se comparó el tamaño del ganglio entre ambos grupos, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. No se ha encontrado un análisis similar en la literatura del tema.

Además, se analizó el tamaño de la metástasis en el ganglio. De forma análoga a los resultados obtenidos en el análisis de los falsos negativos, 6 de los 9 ganglios centinela afectos presentaban únicamente micrometástasis. Por tanto, de nuevo se concluye que el tamaño de la metástasis es un factor fundamental para la detección por ecografía de la afectación ganglionar axilar.

Finalmente, también se apreció que en 8 de los 9 casos la paciente presentaba afectación únicamente del ganglio centinela, siendo el resto de ganglios axilares analizados negativos, que como se ha analizado también en el apartado anterior, refleja que cuántos más ganglios axilares hay afectos, más fácil es detectar dicha infiltración por ecografía.

Zgajnar(119, 120) obtiene resultados similares, concluyendo en su estudio que el subgrupo de pacientes con cáncer de mama formado por aquellas que únicamente tuvieran afecto el ganglio centinela por una micrometástasis y la ecografía axilar preoperatoria hubiese sido negativa tendrían un riesgo mínimo de presentar macrometástasis ganglionares al practicar la linfadenectomía axilar, configurando un subgrupo especial de pacientes con cáncer de mama de buen pronóstico.

## **8. CONCLUSIONES**

## **8. CONCLUSIONES:**

1. La ecografía axilar complementada con la punción aspiración con aguja fina debe ocupar un lugar en el algoritmo diagnóstico-terapéutico del cáncer de mama y ser la primera exploración a realizar tras la detección del cáncer de mama para su estadiaje ya que presenta mucha mayor rentabilidad diagnóstica que la palpación axilar clásica.
2. El resultado positivo de la ecografía permite la no realización de la técnica con isótopos del ganglio centinela (evitando una intervención quirúrgica y disminuyendo el tiempo de quirófano y el gasto sanitario).
3. El resultado positivo de la ecografía permite la planificación adecuada del tratamiento del cáncer de mama, ya sea quirúrgico, sistémico o de otra naturaleza.
4. El resultado negativo de la ecografía axilar no presenta resultados suficientemente fiables para descartar la existencia de metástasis ganglionares, debiendo realizarse técnicas de estadiaje axilar como la técnica del ganglio centinela o la linfadenectomía axilar.
5. La ecografía axilar debe realizarse de forma protocolizada, conociendo los criterios ecográficos sugestivos de malignidad que permitan seleccionar de forma precisa a qué pacientes y a qué ganglios se les debe practicar la PAAF.
6. Los signos ecográficos sugestivos de malignidad que se han observado con mayor frecuencia han sido la hipocogenicidad generalizada y la morfología redondeada, obteniéndose la mayor rentabilidad cuando se combinan varios signos.

7. Existe un grupo de pacientes donde va a existir mayor probabilidad de que la técnica presente falsos negativos, que sería el compuesto por pacientes con tumores de mama de pequeño tamaño (donde es especialmente sensible la técnica del ganglio centinela), pacientes con ganglios no palpables, pacientes en los que el número de ganglios axilares afectados sea uno (muchas veces el ganglio centinela) y pacientes en los que las metástasis sean de pequeño tamaño (micrometástasis), habiendo indicios no estadísticamente significativos de que una histología de carcinoma lobulillar también podría elevar la tasa de falsos negativos de la técnica.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer*. 1999 Aug 1;86(3):449-62.
2. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana 2007-2010. Generalitat valenciana. Consellería de Sanitat; 2007. p. 47-51.
3. Haeger K. Historia de la cirugía. Madrid: Editorial Raíces, S.A.; 1993.
4. d'Allaines C. Historia de la Cirugía. Barcelona: Industrias Gráficas García; 1971.
5. Entralgo L. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1990.
6. Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. *Cirugía de la mama*. 2006;10.
7. de Moulin D. A short history of Breast Cancer. . Boston: Martinus Nijhoff; 1983.
8. Die Goyanes. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama: *Cirugía española*.; 1993.
9. Román JM. La cirugía en el cáncer de mama desde la mastectomía hasta el tratamiento conservador. Madrid: International Marketing Communications S.A.; 1998.
10. Díaz-Faes J. La cirugía en el tratamiento del cáncer de mama. Evolución histórica. León; 1990.
11. Bland K, Copeland E. History of the Therapy of Breast Cancer. In: Saunders, editor. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. 3 ed. Philadelphia; 2004. p. 3-17.
12. Cameron JL. William Stewart Halsted. Our surgical heritage. *Ann Surg*. 1997 May;225(5):445-58.
13. Handley RS, Thackray AC. Conservative radial mastectomy (Patey's operation). *Ann Surg*. 1969 Dec;170(6):880-2.
14. Auchincloss H. Significance of Location and Number of Axillary Metastases in Carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1963 Jul;158:37-46.
15. Haagensen CD, Cooley E. Radical mastectomy for mammary carcinoma. *Ann Surg*. 1969 Dec;170(6):884-8.
16. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the Breast. II-Criteria of Operability. *Ann Surg*. 1943 Dec;118(6):1032-51.
17. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the Breast: II. Criteria of Operability. *Ann Surg*. 1943 Nov;118(5):859-70.
18. Fisher B. The revolution in breast cancer surgery: science or anecdotalism? *World J Surg*. 1985 Oct;9(5):655-66.
19. Salvadori B, Veronesi U. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998). *Breast*. 1999 Dec;8(6):311-4.
20. Montague ED. Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Cancer*. 1984 Feb 1;53(3 Suppl):700-4.
21. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *Jama*. 1991 Jan 16;265(3):391-5.
22. Tortora G, Grabowski S. Principios de anatomía y fisiología. Novena edición ed. México: Editorial Oxford University Press; 2000.



23. Stevens. *Histología humana*. Segunda edición ed: Harcourt-Mosby; 1998.
24. Latorre Vilallonga J, Maeso Lebrún J. *Anatomía, fisiología y fisiopatología del sistema linfático*. Barcelona: Editorial Edika-Med; 1991.
25. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg*. 1983 Mar;197(3):276-83.
26. Bland K, Copeland E. *Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall and Related Metastatic Sites*. In: Saunders, editor. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. 3 ed. Philadelphia; 2004. p. 21-40.
27. Kinmonth JB. Primary lymphoedema of the lower limb. *Proc R Soc Med*. 1965 Dec;58(12):1021-3.
28. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):457-66.
29. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):313-5.
30. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jan-Feb;56(1):37-47; quiz 50-1.
31. González-Palacios Martínez F. Una nueva modificación en la clasificación TNM del cáncer mamario. *Revista Española de Patología*. 2004;37(3):247-51.
32. Black RB, Steele RJ, Collins WC, Forrest AP. Site size and significance of palpable metastatic and 'reactive' nodes in operable breast cancer. *Clin Oncol*. 1982 Jun;8(2):127-35.
33. Hartveit F, Skarstein A, Varhaug JE. Palpation of the axillary nodes in breast cancer: what does the surgeon feel? *Breast Cancer Res Treat*. 1988 Apr;11(1):71-5.
34. Lernevall A. Imaging of axillary lymph nodes. *Acta Oncol*. 2000;39(3):277-81.
35. Uematsu T, Sano M, Homma K. In vitro high-resolution helical CT of small axillary lymph nodes in patients with breast cancer: correlation of CT and histology. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Apr;176(4):1069-74.
36. March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg AL, Needleman L. CT-pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1991 May-Jun;15(3):440-4.
37. Olliff JF, Cherryman GR. The role of computed tomography in the investigation of recurrent axillary disease in patients with carcinoma of the breast. *Clin Radiol*. 1990 Jan;41(1):31-3.
38. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2000;10(9):1464-71.
39. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, Thienpont L, Van den Haute J, Roelstraete A, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *Eur Radiol*. 2003 Sep;13(9):2128-32.
40. *Guía de práctica clínica en cáncer hereditario*. 1 ed. Valencia: Generalitat valenciana. Conselleria de Sanitat 2008. p. 40-3.
41. Murray AD, Staff RT, Redpath TW, Gilbert FJ, Ah-See AK, Brookes JA, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of the axilla in women with breast cancer: comparison with pathology of excised nodes. *Br J Radiol*. 2002 Mar;75(891):220-8.

42. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology*. 1997 May;203(2):323-7.
43. Mathijssen IM, Strijdhorst H, Kiestra SK, Wereldsma JC. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer. *J Surg Oncol*. 2006 Oct 1;94(5):364-7.
44. Yang WT, Suen M, Metreweli C. Mammographic, sonographic and histopathological correlation of benign axillary masses. *Clin Radiol*. 1997 Feb;52(2):130-5.
45. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology*. 2000 May;215(2):568-73.
46. Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V, et al. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *Eur Radiol*. 2005 Jun;15(6):1215-23.
47. Santamaria G, Velasco M, Farre X, Vanrell JA, Cardesa A, Fernandez PL. Power Doppler sonography of invasive breast carcinoma: does tumor vascularization contribute to prediction of axillary status? *Radiology*. 2005 Feb;234(2):374-80.
48. Harlow S. Another Role for Ultrasonography in the Management of Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(1):1-2.
49. Popli MB, Sahoo M, Mehrotra N, Choudhury M, Kumar A, Pathania OP, et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol*. 2006 Apr;50(2):122-6.
50. Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg*. 2002 Oct;184(4):307-9.
51. Rizzato G, Chersevani R. Role of Contrast Ultrasound in Breast Lesions and Sentinel Lymph Nodes. In: Springer, editor. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milano; 2006.
52. Camps Herrero J. Contrast-enhanced US (CEUS) in the evaluation of axillary nodes in breast cancer patients. In: *Imaging C*, editor. Sabadell: UDIAT; 2005.
53. Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, Yu CP, Chao TY. Role of sentinel lymphadenectomy combined with intraoperative ultrasound in the assessment of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan;14(1):174-80.
54. del Val Gil JM, López Bañeres MF, Rebollo López FJ. Linfadenectomía axilar y ganglio centinela en el tratamiento quirúrgico actual del cáncer de mama. *Cirugía Española*. 2000;68:53-6.
55. Díaz-Faes J. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. *Revista Oncológica*. 2002;4(3):154-6.
56. Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Bedrosian I, Ross MI, et al. Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. *Am J Surg*. 2008 Jul;196(1):81-7.
57. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66.
58. van Rijk MC, Teertstra HJ, Peterse JL, Nieweg OE, Olmos RA, Hoefnagel CA, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1511-6.

59. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 8-401.
60. Ishikawa H, Sato K, Mochizuki H. Optimal sentinel node examination and a new strategy for axillary control in breast cancer. *Breast J.* 2002 Jan-Feb;8(1):10-4.
61. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafini AN, Sfakianakis GN, Allen L, et al. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med.* 1998 Aug;39(8):1388-93.
62. Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. *J Surg Oncol.* 1996 Jun;62(2):75-7.
63. 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. *Lancet.* 1997 Jun 28;349(9069):1864-7.
64. Gilissen F, Oostenbroek R, Storm R, Westenend P, Plaisier P. Prevention of futile sentinel node procedures in breast cancer: ultrasonography of the axilla and fine-needle aspiration cytology are obligatory. *Eur J Surg Oncol.* 2008 May;34(5):497-500.
65. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003 May;39(8):1068-73.
66. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, et al. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2004 Mar;85(3):102-11.
67. International consensus conference. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *Breast J.* 2002 Mar-Apr;8(2):70-6.
68. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002 Mar-Apr;8(2):88-91.
69. de Kanter AY, Menke-Pluijmers MB, Henzen-Logmans SC, van Geel AN, van Eijck CJ, Wiggers T, et al. Reasons for failure to identify positive sentinel nodes in breast cancer patients with significant nodal involvement. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Jun;32(5):498-501.
70. den Bakker MA, van Weezenberg A, de Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, van der Kwast TH, et al. Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol.* 2002 Dec;55(12):932-5.
71. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer.* 1998 Oct 1;83(7):1362-8.
72. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol.* 2006 Nov;15(3):153-65.
73. Rampaul RS, Mullinger K, Macmillan RD, Cid J, Holmes S, Morgan DA, et al. Incidence of clinically significant lymphoedema as a complication following surgery for primary operable breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003 Oct;39(15):2165-7.
74. Bland K, Copeland E. Lymphedema in the Postmastectomy Patient: Pathophysiology, Prevention and Management. In: Saunders, editor. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders.* Philadelphia; 2004. p. 963-72.
75. Langer I, Kocher T, Guller U, Torhorst J, Oertli D, Harder F, et al. Long-term outcomes of breast cancer patients after endoscopic axillary lymph node dissection: a prospective analysis of 52 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Mar;90(1):85-91.

76. Suzanne F, Emering C, Wattiez A, Bruhat MA. Endoscopic axillary lymphadenectomy after liposuction. *Surg Technol Int.* 1997;6:133-8.
77. Soran A, Aydin C, Harlak A, Vogel VG, Johnson R. Impact of sentinel lymph node biopsy on lymphedema following breast cancer treatment. *Breast J.* 2005 Sep-Oct;11(5):370-1.
78. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2000 Feb 1;88(3):608-14.
79. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955 Jul-Aug;8(4):776-8.
80. Bruneton JN, Caramella E, Hery M, Aubanel D, Manzino JJ, Picard JL. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. *Radiology.* 1986 Feb;158(2):325-6.
81. Verbanck J, Vandewiele I, De Winter H, Tytgat J, Van Aelst F, Tanghe W. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound.* 1997 Feb;25(2):53-6.
82. Newman LA, Kuerer HM, Fornage B, Mirza N, Hunt KK, Ross MI, et al. Adverse prognostic significance of infraclavicular lymph nodes detected by ultrasonography in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg.* 2001 Apr;181(4):313-8.
83. Altinyollar H, Dingil G, Berberoglu U. Detection of infraclavicular lymph node metastases using ultrasonography in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2005 Dec 15;92(4):299-303.
84. Viguer JN, García del Moral R. Laboratorio y atlas de citología. Madrid: Interamericana/McGraw-Hill; 1995.
85. Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. Ultrasonographic demonstration of normal axillary lymph nodes: a learning curve. *J Ultrasound Med.* 1995 Nov;14(11):823-7.
86. Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med.* 1996 Mar;15(3):241-6.
87. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002 Sep 1;95(5):982-8.
88. Tateishi T, Machi J, Feleppa EJ, Oishi R, Furumoto N, McCarthy LJ, et al. In vitro B-mode ultrasonographic criteria for diagnosing axillary lymph node metastasis of breast cancer. *J Ultrasound Med.* 1999 May;18(5):349-56.
89. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1999 Nov;86(11):1459-62.
90. Sakai F, Kiyono K, Sone S, Kondo Y, Oguchi M, Watanabe T, et al. Ultrasonic evaluation of cervical metastatic lymphadenopathy. *J Ultrasound Med.* 1988 Jun;7(6):305-10.
91. Obwegeser R, Lorenz K, Hohlagschwandtner M, Czerwenka K, Schneider B, Kubista E. Axillary lymph nodes in breast cancer: is size related to metastatic involvement? *World J Surg.* 2000 May;24(5):546-50.

92. Feu J, Tresserra F, Fabregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, et al. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. *Radiology*. 1997 Dec;205(3):831-5.
93. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology*. 1992 Apr;183(1):215-20.
94. Bland K, Copeland E. General Principles of Mastectomy: Evaluation and Therapeutic Options. In: Saunders, editor. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. 3 ed. Philadelphia; 2004. p. 803-41.
95. Manasseh D, Willey S. Invasive Carcinoma: Mastectomy and Staging the Axilla. In: Williams&Wilkins L, editor. *Surgery of the Breast Principles and Art*. 2 ed; 2005. p. 122-37.
96. Oncoguía del cáncer de mama de la Comunitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Comunitat Valenciana; 2005. p. 166-8.
97. Armitage P, Berry G. *Estadística para la investigación Biomédica*. 3 ed; 1997.
98. Vlastos G, Fornage BD, Mirza NQ, Bedi D, Lenert JT, Winchester DJ, et al. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. *Am J Surg*. 2000 Jun;179(6):446-52.
99. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov 1;52(9):1551-7.
100. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb;6(1):109-16.
101. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):567-75.
102. Tresserra F, Rodriguez I, Garcia-Yuste M, Grases PJ, Ara C, Fabregas R. Tumor size and lymph node status in multifocal breast cancer. *Breast J*. 2007 Jan-Feb;13(1):68-71.
103. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson AR, Burrell HC, James JJ, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2003 Oct 6;89(7):1310-3.
104. Rajesh YS, Ellenbogen S, Banerjee B. Preoperative axillary ultrasound scan: its accuracy in assessing the axillary nodal status in carcinoma breast. *Breast*. 2002 Feb;11(1):49-52.
105. Sapino A, Cassoni P, Zanon E, Fraire F, Croce S, Coluccia C, et al. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer*. 2003 Mar 10;88(5):702-6.
106. Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distanti V, Branconi F, et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg*. 2007 Jan;193(1):16-20.
107. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 May;186(5):1342-8.
108. Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, Fornage BD, Harker L, Ross MI, et al. Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003 Nov;10(9):1025-30.

109. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer*. 2003 Jan;39(2):170-4.
110. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M, Kodama H, Omi Y, Kawamata A, et al. Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in women with clinically node negative breast cancer: a Bayesian approach. *Breast Cancer*. 2005;12(3):203-10.
111. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, Koeliker S, Dizon D, Cady B, et al. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. *Am J Surg*. 2006 Oct;192(4):458-61.
112. Altomare V, Guerriero G, Carino R, Battista C, Primavera A, Altomare A, et al. Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and a review of the literature. *Surg Today*. 2007;37(9):735-9.
113. Davis JT, Brill YM, Simmons S, Sachleben BC, Cibull ML, McGrath P, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of clinically negative lymph nodes versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13(12):1545-52.
114. Genta F, Zanon E, Camanni M, Deltetto F, Drogo M, Gallo R, et al. Cost/accuracy ratio analysis in breast cancer patients undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, sentinel node biopsy, and frozen section of node. *World J Surg*. 2007 Jun;31(6):1155-63.
115. Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A, et al. Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2005 May;15(5):1044-50.
116. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg*. 1997 Mar-Apr;21(3):270-4.
117. Duchesne N, Jaffey J, Florack P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. *Can Assoc Radiol J*. 2005 Dec;56(5):289-96.
118. Koeliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer--correlation with primary tumor size. *Radiology*. 2008 Jan;246(1):81-9.
119. Zgajnar J, Besic N, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Hocevar M. Minimal risk of macrometastases in the non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer patients with micrometastatic sentinel lymph nodes and preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(2):244-8.
120. Zgajnar J, Hocevar M, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Vidmar G, et al. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jun;97(3):293-9.