



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela en cáncer de mama precoz: factores de no migración, costes y relevancia del sitio de inyección.

Autor

Miguel Pascual Oliver

Director

Dra. M^a Soledad Álvarez Ruiz

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza
Departamento de Medicina Nuclear
2015

***Estos trabajos darán paso, con el tiempo,
a otros superiores: estudios cautivadores,
siempre y cuando sus autores sepan escoger
entre lo que llaman sus experiencias y
reproducir la verdad fielmente***

Ralph Waldo Emerson (adaptación)

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, mi agradecimiento a la Dra. Soledad Álvarez por su inestimable consejo y orientación en el desarrollo de este trabajo. Ha sido una tutora exigente pero justa.

A mis padres, que me enseñaron todo lo que se y gran parte de lo que sabré

A mi hermana Andrea, por pisar firmemente allí por donde los demás huyen.

Por último, a Paloma, por su cariñosa traducción

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Epidemiología e incidencia del cáncer de mama	1
1.2. Consideraciones previas.....	2
1.3. Estadificación ganglionar del cáncer de mama	3
1.4. Tipos histológicos	4
1.5. Estadificación y tratamiento: BSGC vs Clásico	5
1.5.1. Linfadenectomía	
1.5.2. Complicaciones de la linfadenectomía	
1.6. Ganglio centinela como factor pronóstico de supervivencia.....	6
1.7. Concepto de ganglio centinela	7
1.7.1. Breve historia	
1.7.2. Concepto de drenaje escalonado	
1.7.3. Sistema linfático mamario	
1.8. Técnica de BSGC. Aproximación al tema de estudio.....	9
1.8.1. Marcador	
1.8.2. Gammagrafía	
1.8.3. Anatomía patológica	
1.8.4. El dilema del sitio de inyección del radiofármaco	
1.9. El problema de la no migración. Introducción al tema de estudio	13
2. OBJETIVOS	15
3. PACIENTES Y MÉTODOS	15
3.1. Diseño del estudio	15
3.2. Pacientes	15
3.2.1. Criterios de inclusión	
3.2.2. Criterios de exclusión	
3.3. Descripción del procedimiento	16
3.4. Base de datos	18
3.5. Definición de variables	18
3.6. Análisis estadístico	18
3.6.1. Análisis descriptivo	
3.6.2. Análisis comparativo e inferencial	
3.6.3. Análisis de costes y beneficios	
3.7. Revisión bibliográfica	20
4. RESULTADOS	21
4.1. Características de los pacientes	21

4.2. Características de los GC	21
4.2.1. Ganglios axilares	
4.2.2. Ganglios extra-axilares (mamaria interna)	
4.3. Factores que se relacionan con la no migración	22
4.4. Costes	23
5. DISCUSIÓN.....	24
5.1. Nuestros resultados	24
5.1.1. Factores de no migración	
5.1.2. Mamaria interna	
5.1.3. Costes	
5.2. Supervivencia y recaídas en punción superficial.....	28
6. CONCLUSIONES.....	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	30

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación ganglionar del cáncer de mama en estadios precoces, demostrado su seguridad respecto a la linfadenectomía tradicional con menor tasa de complicaciones. La no migración desde el sitio de punción del radiotrazador al ganglio centinela es un percance habitual durante el procedimiento. La reinyección con técnicas superficiales conlleva prolongar el proceso con el consiguiente aumento del gasto y estrés para el paciente.

OBJETIVO

Partiendo de la hipótesis de mejor migración con punción superficial, pretendemos analizar y cuantificar este y otros factores de no migración y valorar los riesgos y beneficios que supondría la sustitución de punción profunda por superficial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recogida prospectiva de datos y análisis retrospectivo de 287 pacientes con cáncer de mama inicial y BSGC. Análisis de potenciales factores de no migración: edad >65 años, tamaño de mama grande, macrometástasis en GC, tamaño tumoral >20 mm y tipo de inyección profunda vs superficial. Cuantificación de riesgos (menor migración a mamaria interna) y beneficios (ahorro económico y de tiempo) de asumir la punción superficial.

RESULTADOS

La tasa de no migración es superior en la punción profunda que en la superficial (26% vs 14%; RR=1,91; $p<0.05$) con tendencia similar, aunque no significativa, en las demás variables (excepto edad). Estratificando, encontramos que en la profunda ninguna variable presenta influencia sobre la tasa de no migración, mientras que en la superficial mama grande y macrometástasis en GC son variables predictivas de no migración. Hubo migración a mamaria interna en 24/287 pacientes (8.4%), 18/123 (14.63%) casos en inyección profunda. De estos se analizaron 3/10 abordados, resultando 1 positivo (0,8%). La elección de inyección superficial supondría un ahorro de aproximadamente 8000€, 300 horas y 337 URAs por 100 pacientes.

CONCLUSIONES

1. La inyección profunda es el factor de no migración más influyente, siendo mama grande y macrometástasis en GC factores modificadores de solo en punción superficial.
2. La recuperación de GC+ en mamaria interna es cuantitativamente poco relevante por lo que su pérdida en inyección superficial no supone un detrimento importante.
3. La elección de punción superficial supone un ahorro económico y de complejidad técnica.

PALABRAS CLAVE: Ganglio centinela, inyección profunda, inyección superficial, migración, radiofármaco, mamaria interna.

ABSTRACT

INTRODUCTION

The sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the procedure of choice for lymph node staging of breast cancer at early stages, its safety compared with the traditional lymphadenectomy has been demonstrated and it presents a lower rate of complications. The lack of migration of the radiotracer from the injection site at the sentinel lymph node is a frequent problem during the procedure. The reinjection of the radiotracer with superficial techniques carries prolonging the process with the subsequent increase in waste and stress for the patient.

AIM

Starting from the hypothesis that a better migration occurs with a superficial puncture, we intend to analyse and quantify this factor and others influencing the lack of migration, and evaluate the risks and the benefits that would ensue if we could replace the deep puncture by the superficial one.

MATERIAL AND METHODS

Prospective collection of data and retrospective analysis of 287 patients with early breast cancer and SLNB. Analysis of potential risk factors for the lack of migration: age >65 years, large breast size, macrometastasis in SN, tumor size >20 mm and deep injection type vs superficial. Quantification of the risks (decreased migration to the internal mammary a.) and benefits (economic and time saving) of performing the superficial puncture.

RESULTS

The rate of lack of migration is greater in the deep puncture than in the superficial (26% vs 14%; RR=1,91; p<0.05) with a similar tendency, although not significant, in the rest of the factors (except for the age). Stratifying the variables, we find that in the deep puncture none of the factors influence the rate of lack of migration, while in the superficial puncture large breast size and macrometastasis in SN are predictive values for the lack of migration. There was a migration to the internal mammary a. in 24/287 of the patients(8.4%), among them 18/123 (14.63%) were cases of deep injection. From these patients 3/10 were analyzed, resulting in 1 positive (0,8%). The choice of the superficial injection would result in a economic saving of approximately 8000€, 300 hours and 337 URAs for every 100 patients.

CONCLUSIONS

1. The deep injection is the most influencing factor in the lack of migration, large breast size and macrometastasis in SN are factors which only modify the superficial puncture.
2. The recovery of SN+ in the internal mammary a. is minimally relevant; therefore its lost during the superficial injection is not significantly detrimental.
3. The choice of the superficial puncture results in an economical saving and in a decrease in the complexity of the technique.

KEY WORDS: Sentinel node, deep injection, superficial injection, migration, radiotracer, internal mammary

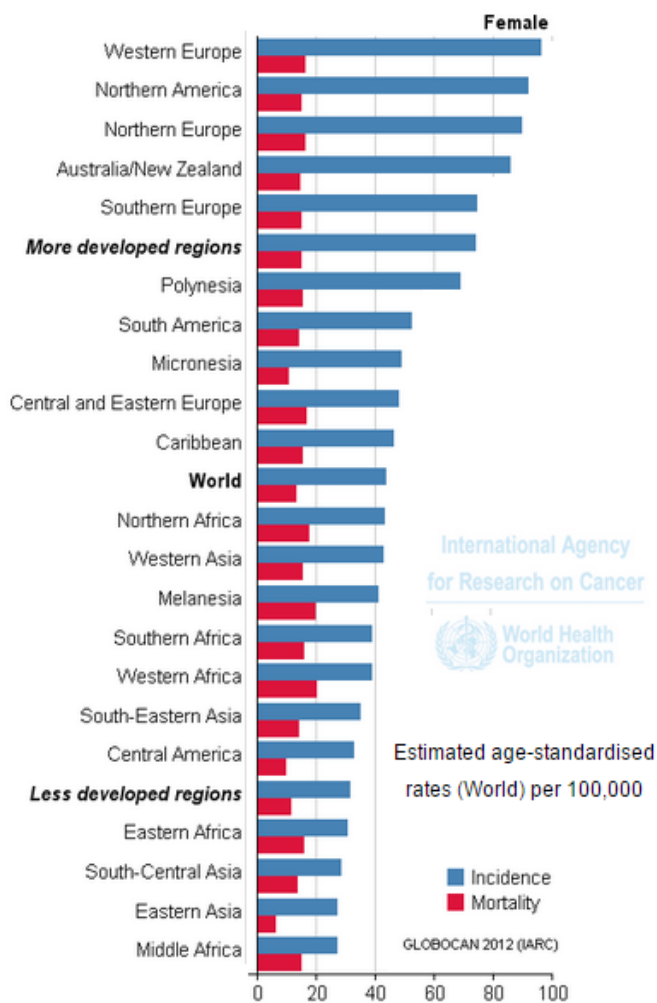
MEMORIA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología e incidencia del cáncer de mama.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer, especialmente en países occidentales, si bien su incidencia está aumentando en países en desarrollo debido al incremento de la esperanza de vida, urbanización y adopción de modos de vida occidentales. Este incremento progresivo en su incidencia en los últimos años, (siendo más significativo entre las mujeres de menos de 40 años) conllevará que,

aproximadamente 1 de cada 8 mujeres será diagnosticada de cáncer de mama a lo largo de su vida y 1 de cada 30 fallecerá por esta causa. (Gráfico 1)¹.



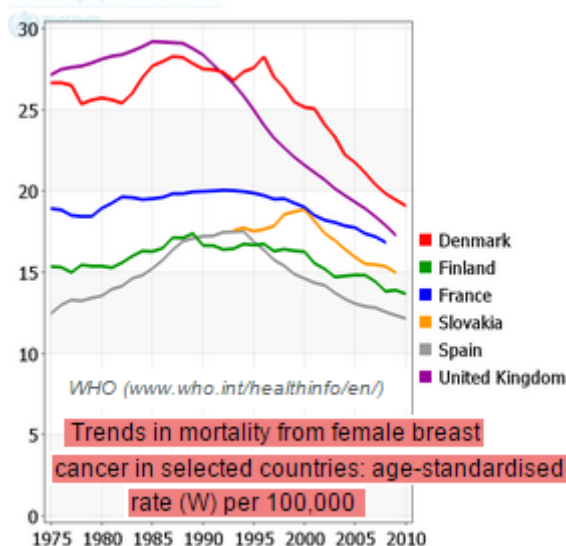
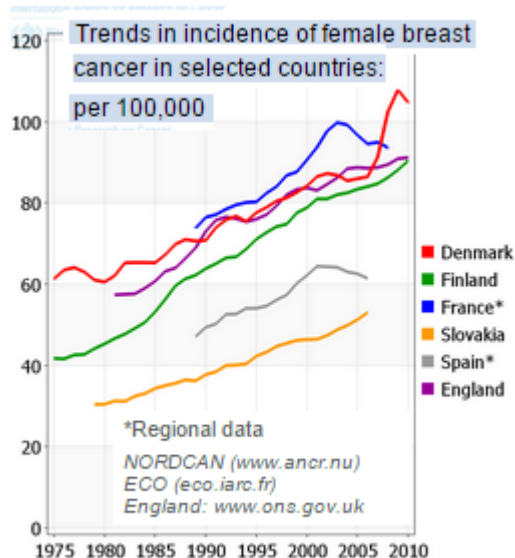
Un factor que puede influir en el aumento de la incidencia es la mejora de la capacidad diagnóstica a raíz de la introducción y generalización de la mamografía de cribado. Bleyer et al encontró aumento de la incidencia en estadios precoces asociada a una pobre disminución en el número de cánceres en estadios avanzados y con una reducción de la mortalidad mínima². Gøtzsche et al, afirma que para evitar una muerte por cáncer de mama es preciso tratar innecesariamente a nueve, por lo que la incidencia estaría aumentando a base de sobrediagnóstico³.

Es la quinta causa de muerte oncológica en el conjunto de la población y se trata del cáncer que más muertes produce en mujeres de países en vías de desarrollo,

obteniendo el segundo lugar en países desarrollados, solo por detrás del cáncer de pulmón. Pese a la gran diferencia de incidencia en el mundo, las tasas de mortalidad son similares en países desarrollados y en vías de desarrollo por su disminución progresiva en los primeros, (Gráfico 1) La supervivencia media estandarizada según la edad en Europa es del 93% a un año y de 73% a cinco años⁴.

En España se detectan aproximadamente 22.000 nuevos casos de cáncer de mama al año, lo que supone casi el 30% de todos los tumores en mujeres. Dependiendo de la edad, la incidencia varía; así, la mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años siendo

la primera causa de muerte en mujeres entre 40 y 55 años⁵. Si comparamos con el mundo occidental, la incidencia en España sigue siendo de las más bajas, situándose por detrás de países como Estados Unidos, Irlanda, Países Bajos, Reino Unido, Alemania o Dinamarca. (Gráfico 2)¹.



País	Incidencia (casos/100.000hab/año)
Mundial	37,4
Europa del Norte	82,5
Europa del Sur	62,4
España	50,9
EEUU	99,4
Países Vías Desarrollo	23,8

1.2. Consideraciones previas

El tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado increíblemente desde que en el siglo pasado se recomendaba para su curación una cirugía radical, hasta el siglo XXI, donde la actitud tiende a ser lo más conservadora posible sin disminuir por ello la supervivencia ni el intervalo libre de enfermedad. Esto se ha conseguido gracias a la introducción de varios factores entre los que destacan:

- Tratamiento adyuvante (quimio/radioterapia)
- Conocimiento de la biología tumoral (genes, receptores estrogénicos...)
- Estudio del GANGLIO CENTINELA

1.3. Estadificación Ganglionar del Cáncer de Mama

A continuación se presenta la sexta edición propuesta por la UICC (Union for International Cancer Control) para la estadificación del cáncer de mama⁶:

Se advierte que las siglas “sn” (sentinel node) figuran en la estadificación “N” cuando se ha realizado mediante ganglio centinela.

p Nx(sn): Ganglio Centinela **NO** determinado

p N0(sn): Ganglio Centinela **SIN** metástasis

p N1(sn): Ganglio Centinela **CON** metástasis

p Nx

Ganglios Regionales indeterminados / no evaluados (diseccionados previamente o no extirpados)

p N0

Ganglios Regionales SIN metástasis

ITC: (Isolated tumor cell clusters) son pequeños aglomerados no superiores a 0,2 mm o menores a 200 células tumorales en un corte histológico. Este resultado es excluido de los casos positivos.

- p N0(**i-**): No metástasis histológica y negativo en IHQ.
- p N0(**i+**): No metástasis histológica pero positivo en IHQ, con grupos de células tumorales inferiores a 0,2 mm.
- p N0(**mol-**): No metástasis histológicas y negativo en técnicas moleculares (RT-PCR).
- p N0(**mol+**): No metástasis histológicas pero positivo en técnicas moleculares (RT-PCR).

p N1

- p N1**mi**: Micrometástasis (mayor de 0,2 mm/200 células e inferior a 2mm).
- p N1**a**: Metástasis en 1-3 ganglios axilares incluyendo al menos, uno mayor de 2mm.
- p N1**b**: Metástasis en ganglios mamaros internos con metástasis no detectados clínicamente.
- p N1**c**: Metástasis en 1-3 ganglios axilares y en mamaria interna no detectados clínicamente.

p N2

- p N2**a**: Metástasis en 4-9 gánglios axilares, incluyendo al menos uno mayor de 2mm.
- p N2**b**: Metástasis en cadena mamaria interna clínicamente detectables sin afectación ganglios axilares.

p N3

- p N3**a**: Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos uno mayor de 2mm) o en ganglios infraclaviculares.
- p N3**b**: Metástasis en ganglios axilares y en cadena mamaria interna clínicamente detectables o en más de 3 ganglios axilares y en mamaria interna en biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente detectables.
- p N3**c**: Metástasis en ganglios supraclaviculares.

Se entiende por no clínicamente detectable, aquellos ganglios que no son detectados ni en examen físico ni en estudios de imágenes excluyendo gammagrafía. Por ello, aquellos clínicamente detectables serán los detectados en examen físico o en técnicas de imagen y también aquellos con alta sospecha de malignidad en PAAF y examen citológico.

Actualmente todas las clasificaciones para la estadificación del cáncer de mama incluyen el estudio de su extensión ganglionar mediante el procesamiento del ganglio centinela con diferentes técnicas. En función de estos hallazgos se podrá clasificar la N de la clasificación TNM, vital para establecer el tratamiento adecuado y el pronóstico.

1.4. Tipos histológicos

Según el carácter histológico, existen dos tipos principales de tumores malignos de mama de estirpe epitelial, el carcinoma ductal (80% de todos los casos) y el lobulillar (10-15%). Existen también tumores mixtos, que asocian ambos tipos histológicos. El resto de neoplasias corresponden a tipos histológicos menos frecuentes (cistosarcoma filoides, carcinoma inflamatorio, enfermedad de Paget, sarcoma, linfoma...).

Según la extensión local, tanto los carcinomas ductales como los lobulillares, se subdividen a su vez en dos grupos: los carcinomas in situ o no invasivos, (proliferación maligna epitelial sin invasión de la membrana basal) y los carcinomas invasivos o infiltrantes, en los que las células tumorales han atravesado ya la membrana basal, extendiéndose a los tejidos vecinos. El carcinoma ductal de mama es la entidad más frecuente y, a su vez, agrupa múltiples tipos histológicos (CDI simple, comedocarcinoma, tubular, medular, papilar, mucinoso...)⁷.

Tipos de tumor:

- In situ (no infiltrante)
 - Intraductal
 - Intralobulillar
- Infiltrante
 - Ductal
 - Lobulillar
- Ca. Inflamatorio

1.5. Estadificación y Tratamiento: Clásico vs BSGC

En cuanto a la estadificación, tradicionalmente la evaluación del estado de los ganglios implicaba la realización de linfadenectomía axilar completa, con la intención de poder establecer el pronóstico. De esta forma era posible optimizar los tratamientos adyuvantes, y lograr el control locorregional de la enfermedad. Sin embargo, es un procedimiento quirúrgico que no está exento de complicaciones y presenta una morbilidad considerable. Sólo en el 10-30% de los casos de cáncer de mama en estadios iniciales (enfermedad localizada) es esperable la aparición metástasis axilar, por lo que a la postre en la mayoría de estas pacientes, la estadificación axilar habría requerido un procedimiento quirúrgico excesivo, salvable con BSGC⁸.

Por otro lado, el tratamiento curativo de elección es la cirugía, con sus complicaciones asociadas que en muchas ocasiones causan malestar físico y psicológico al paciente, por lo que cualquier inversión destinada a investigar nuevas indicaciones de cirugía conservadora pavimentará una disminución de ese sufrimiento asociado al tratamiento.

Tanto la técnica quirúrgica conservadora como radical asocian tasas de supervivencia similares⁹, pero llevar a cabo una cuadrantectomía o tumorectomía asocia una tasa de complicaciones a corto y largo plazo menor que una mastectomía radical con vaciamiento de los ganglios axilares¹⁰⁻¹¹ incluso aunque no se lleve a cabo junto con BSGC¹² y constituye el tratamiento de elección en estadios precoces¹³.

1.5.1. Linfadenectomía

La linfadenectomía axilar es el método clásico para informarnos del estado de los ganglios axilares en el cáncer de mama, en la que se lleva a cabo una extirpación completa del árbol linfático correspondiente. Este procedimiento lleva implícito altas tasas de morbilidad. En el caso de que exista enfermedad a nivel axilar, esta morbilidad podría ser aceptable y se compensaría por el potencial beneficio que la paciente obtiene al reducirse la masa tumoral y disminuir la recidiva, además en el pasado era la única herramienta disponible para determinar la indicación de tratamiento adyuvante. No obstante, en los casos en los que no existe afectación de los ganglios axilares esta morbilidad es inaceptable e incluso M.S.Cowher, afirma que extirpando los ganglios centinelas y palpables mediante un procedimiento denominado escisión conservadora regional axilar (CORE) en pacientes con ganglio positivo se obtiene recidiva de la enfermedad en solo un 3,4% de los pacientes¹⁴.

1.5.2. Complicaciones de la Linfadenectomía

Entre las principales complicaciones de la linfadenectomía encontramos¹⁵⁻¹⁶:

- **Linfedema:** Es una sobrecarga linfática debida a la no reabsorción del líquido linfático al carecer de ganglios. Se produce un acumulo de fluido intersticial y proteínas plasmáticas que dilatan los vasos linfáticos, llegando al estasis terminal y al edema masivo. Comporta no sólo un problema estético, sino también una incapacidad funcional, así como un riesgo de complicaciones potencialmente graves, que se traduce en un importante menoscabo de la calidad de vida de las pacientes. Además precisa un enfoque pluridisciplinar que incluye la Medicina Física y Rehabilitación durante periodos prolongadas, pues es una discapacidad permanente que requiere atención diaria.
- Seroma: colección de linfa que requerirá drenaje guiado por ecografías en un 70% de los casos.
- Infección de la herida quirúrgica: sobre todo en ancianos.
- Hombro congelado: disminución de la movilidad del brazo, sobre todo si no lleva a cabo una movilización precoz tras linfadenectomía.
- Neuropatía: dolor crónico relacionado con la manipulación del nervio intercostobraquial durante la intervención. Puede ir acompañado de alteraciones de la sensibilidad. Interfiere en el desempeño diario de los pacientes, causando una inmovilización voluntaria para evitar el dolor que acaba produciendo un hombro congelado.
- Tromboflebitis superficiales o trombosis de la vena axilar son otras complicaciones mucho menos frecuentes.

Lucci, en un estudio sobre complicaciones en pacientes con linfadenectomía + BSGC combinada y BSGC aislada obtuvo que la adicción de linfadenectomía supone una mayor tasa de infecciones postintervención, seromas y parestesias. Así, concluye que la tasa de complicaciones es menor en BSGC aislada¹⁷.

1.6. Ganglio Centinela: Factor Pronóstico de Supervivencia

El impacto de la aplicación del procedimiento de biopsia selectiva del ganglio centinela en el proceso de estadificación del cáncer de mama precoz ha sido enorme. El estado de los ganglios axilares es, en la actualidad, un factor pronóstico independiente de supervivencia en el cáncer de mama¹⁸ tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad, y junto con elementos bioquímicos, inmunohistoquímicos (que también se incluyen en la estadificación ganglionar N) han permitido tanto la identificación de drenajes linfáticos extra-axilares, como la localización de micrometástasis constituye la base de la estadificación¹⁹. Por ello, el estudio axilar ha sido plenamente integrado en las nuevas clasificaciones TNM del cáncer de mama, como se expone en el apartado previo.

Otros factores pronóstico son la expresión de oncogenes (p53, C-Erb-2) receptores hormonales (estrógenos y progesterona), los factores de proliferación celular (Ki 67) o patrón de angiogénesis²⁰.

1.7. Concepto de Ganglio Centinela

Desde el punto de vista de Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la gammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático.

Desde el punto de vista quirúrgico, se considera GC aquél o aquéllos que presentan una actividad significativa y que están ubicados en el área preseleccionada gammagráficamente²¹.

1.7.1. Breve historia

El término ganglio centinela fue concebido por primera vez por Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía. La primera aplicación histórica del ganglio centinela se documenta en 1977, cuando Cabañas describe la diseminación linfática del cáncer de pene, en base a estudios radiológicos²². Posteriormente se recupera el término, describiéndose la utilización de los colorantes vitales para trazar el drenaje linfático y localizar ganglios potencialmente afectados, inicialmente en melanoma (Morton, 1992)²³, y posteriormente en tumores de mama (Giuliano, 1994). En este contexto, Krag introduce en 1993 la BSGC mediante el empleo de radiotrazadores, como procedimiento radioguiado mínimamente invasivo para la estadificación linfática del cáncer de mama en estadios iniciales²⁴⁻²⁵.

1.7.2. Concepto de Drenaje Escalonado

La BSGC consiste en extirpar el primer ganglio axilar de drenaje de la mama: aquel que aporta toda la información concerniente al resto de la axila. Si asumimos que la progresión linfática tumoral no es un acontecimiento aleatorio, sino un proceso ordenado, el ganglio sería el afectado en primer lugar en caso de diseminación ganglionar del tumor y tendría un valor predictivo sobre el resto de la cadena linfática regional. Supondría localizar el ganglio al que drena el flujo linfático directamente del tumor sólido invasor que de forma progresiva y ordenada avanzará hacia ganglios secundarios. El abordaje regional del cáncer de mama se fundamenta en el tradicional modelo "Halstediano", que considera que la enfermedad se extiende al sistema ganglionar regional de una forma escalonada, siguiendo la anatomía linfática mamaria. En los estudios tras las técnicas de Halsted, se concluyó que la afectación ganglionar se

produce de forma estratificada y que tan solo en un 2% de los casos se producen metástasis saltatorias²⁶.

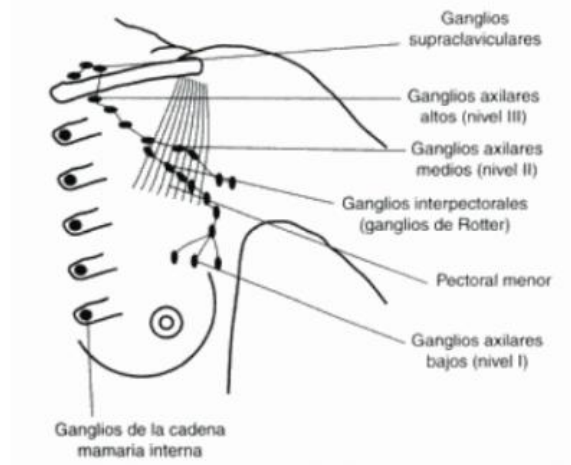
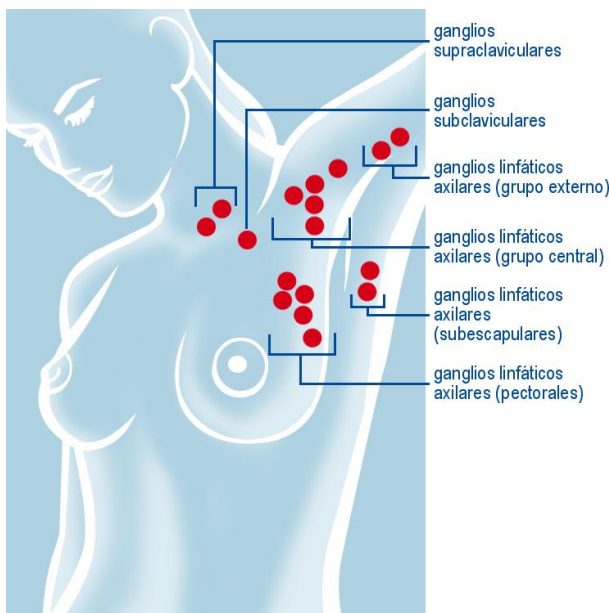
De este modo, si el GC está libre de enfermedad, también lo estarán el resto de ganglios regionales, por lo que se puede evitar la linfadenectomía completa para la estadificación linfática axilar.

1.7.3. Sistema linfático mamario

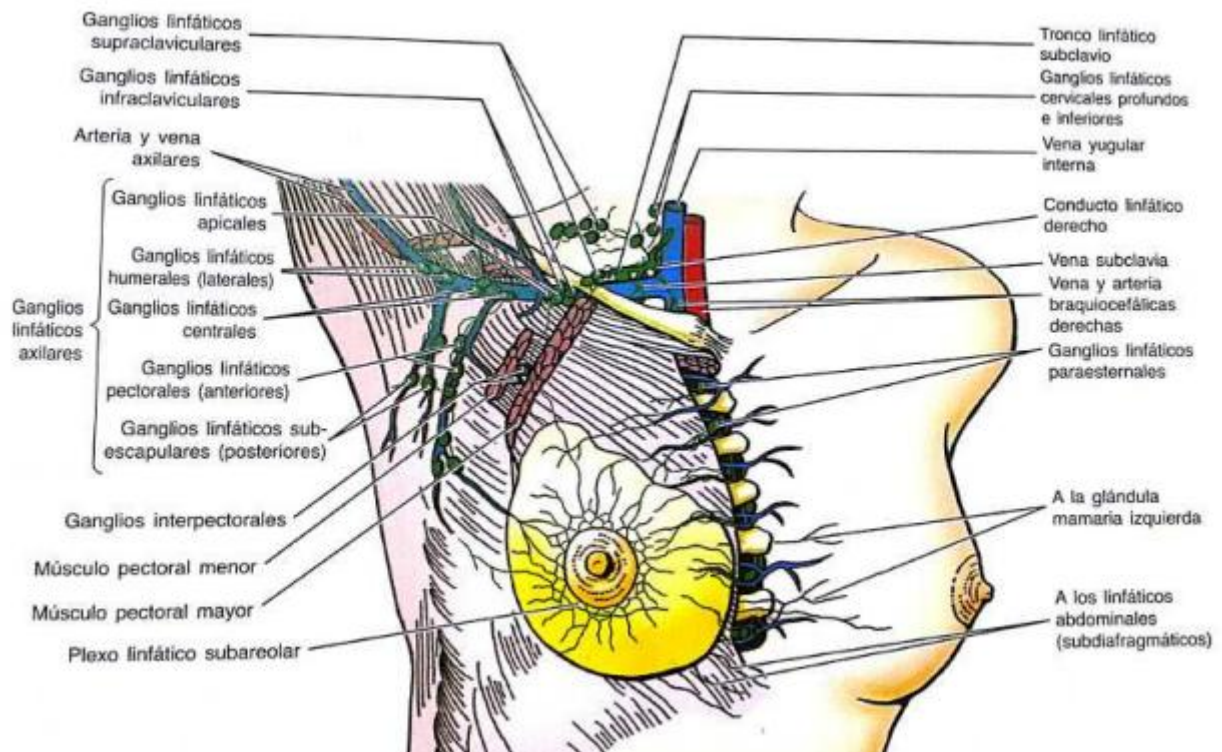
La utilización de la BSGC implica conocer al detalle el sistema ganglionar tanto intramamario como axilar. El sistema linfático de la mama parte de la piel, la glándula y los conductos galactóforos y se dirige hacia la areola formando una red subareolar. Desde este plexo emerge una extensa arborización linfática eferente hacia tres troncos colectores, que delimitarán las tres zonas de drenaje linfático: axilar, paraesternal (torácico interno) y supraclavicular²⁷⁻²⁹.

Puesto que grupo más importante en cuanto a número de ganglios y cantidad de drenaje (recibe hasta el 75% de linfa) es el axilar, puede desglosarse en 5 subgrupos: apical, humeral o lateral, anterior o pectoral, posterior o escapular y central. Cabe destacar que los límites del drenaje linfático en la axila no son muy precisos, puesto que hay mucha variación interpersonal en su posición. Es por esto que desde el punto de vista quirúrgico suelen emplearse los niveles de Berg (relación de los grupos linfáticos con respecto a la inserción del pectoral menor), a la hora de la disección³⁰.

Por último y aunque mucho menos frecuentes, son posibles otros drenajes linfáticos extra-axilares: cadena mamaria interna, intramamario, supraclavicular, laterocervical, axilar contralateral, etc. De todos ellos los ganglios de la cadena mamaria interna son los más prevalentes, se sitúan en localización paraesternal, sobre todo en 2º y 3º espacio intercostal, por delante de la fascia pretorácica.



Niveles de Berg



1.8. Técnica de BSGC: aproximación al tema de estudio.

La validación de la seguridad del nuevo procedimiento de BSGC condujo al abandono progresivo de la realización rutinaria de linfadenectomía en las pacientes con cáncer de mama precoz (estadios I y II), aplicándose exclusivamente a los casos en que el GC es positivo para metástasis, no se puede detectar o hay adenopatías sospechosas de afectación metastásica en técnicas de imagen.

El abordaje del ganglio centinela abarca un importante número de elementos diversos que combinados conforman la técnica. Se trata de un procedimiento multidisciplinar en el que intervienen Cirugía, Medicina Nuclear, Radiología, Oncología, Ginecología y Anatomía Patológica.

1.8.1. Marcador

Actualmente, la técnica imprescindible incluye la utilización de radiotrazador³¹ (se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante – azul de metileno, patente, isosulfán -, aunque es aceptable utilizar una técnica mixta en periodos de aprendizaje o dificultad de visualización). El agente ideal para la localización del GC ha de tener muy poca retención en el punto de inyección, máxima captación y retención en el GC, y escaso tránsito hacia ganglios secundarios³².

Existen dos aspectos a valorar: tamaño de las partículas coloidales y tipo de coloide.

En primer lugar, el tamaño de la partícula que se marca es un factor de gran repercusión. Normalmente, se consideran como tamaño adecuado moléculas de 100-200 nm. En la figura podemos apreciar las diferencias entre partículas grandes y pequeñas.

	"PARTICULA PEQUEÑA"	"PARTICULA GRANDE"
Migración	Rápida	Lenta
Tasa detección GC	Elevada	Menor
Retención en GC	Escasa	Elevada
Tránsito a ganglios 2º	Si	No
Estimación nº GC	Elevada	Escasa
Adquisición imágenes	Secuencial	Única, tardía
Inyección preferente	Profunda	Superficial
Protocolo de elección	Un día	Dos días

Así, las moléculas pequeñas presentan una migración más rápida con mayor tasa de detención ganglionar, si bien podrían llegar a subestimar el número de ganglios centinela por su rápida propagación a estaciones secundarias. Algunos estudios afirman que es el tipo de partícula indicada para pacientes ancianos o obesos (presentan mayor lentitud de corriente linfática) y para aquellos inyectados con técnicas profundas (el árbol linfático profundo es más escaso) ³³⁻³⁴.

Por otro lado, las partículas grandes presentan las características opuestas, con una migración más lenta y aumento del riesgo de infraestimar el número de GC por su elevada retención. Esta desventaja se compensa con su aplicación en técnicas superficiales, ricas en tejido linfático³⁵.

Para la elección del coloide, los últimos consensos aprueban los siguientes, de los cuales en España solo podemos encontrar los dos primeros²¹.

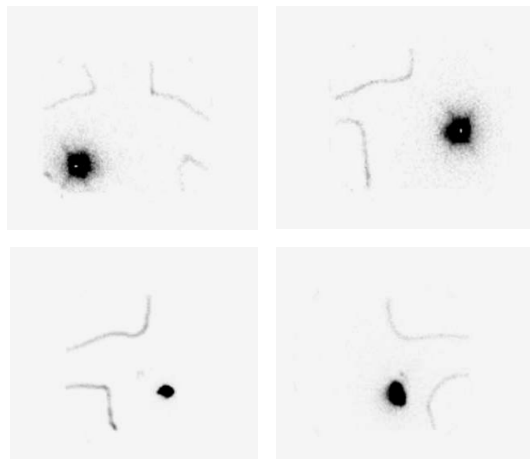
- Nanocoloide de albúmina humana (5-80nm)
- Sulfuro de renio coloidal (100nm)
- Fluoruro de estaño coloidal (50-600nm)

Estos coloides se marcan con Tc99. La actividad total administrada oscilará entre 0,5 y 3 mCi inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía²¹.

1.8.2. Gammagrafía

La adquisición de imágenes gammagráficas es imprescindible tras la inyección del radiotrazador. Es necesaria para definir las regiones de drenaje, identificando las vías de migración, lo cual permite planificar la ulterior cirugía. Además, establece el número y localización de los GC, y permite marcarlos sobre la piel. Esta información es muy útil ya que permite que tanto la incisión como el tiempo de intervención sean menores³⁶.

Se debe realizar lo más cerca posible del momento de la intervención. En caso de no migración y de no visualizarse el drenaje a la región axilar, se recomienda la reinyección del trazador²¹.



En esta gammagrafía se puede ver como en las dos primeras imágenes no se aprecia migración axilar, al contrario que en las de abajo, donde se ve claramente migración a una estación axilar.

1.8.3. Anatomía Patológica

Un resultado positivo del GC determinará la indicación de vaciamiento axilar. Tradicionalmente se realizaba un análisis intraoperatorio del GC, mediante bisección e impronta o por cortes congelados y se efectuaba linfadenectomía si eran positivos. En los casos negativos se realizaba posteriormente el análisis completo en diferido por HE e inmunohistoquímica, y en el caso de hallar metástasis de tamaño significativo, indicará la linfadenectomía en un segundo tiempo quirúrgico. Por ello, el diagnóstico AP debía ser preciso para evitar reintervenciones. En el caso del abordaje de ganglios de cadena mamaria interna, no es necesario su estudio intraoperatorio ya que su positividad no implica gestos quirúrgicos adicionales.

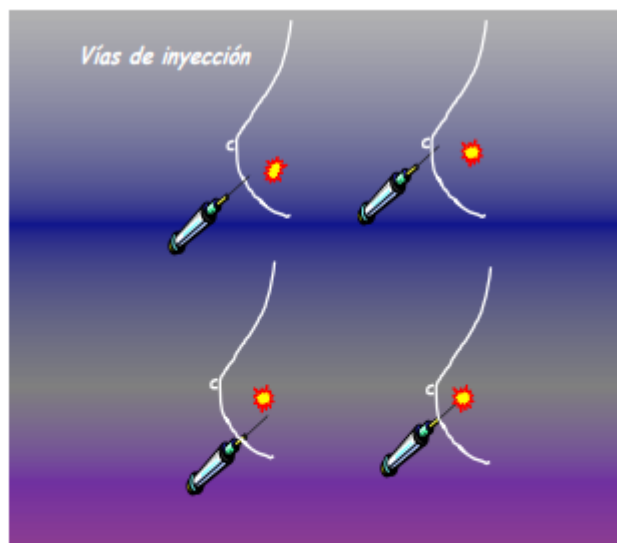
Actualmente el procedimiento analítico de elección es OSNA (One-Step-Nucleic-Acid-Amplification) pues permite el estudio del GC en su totalidad. Está basada en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), cuyo nivel de expresión se correlaciona con el volumen de la metástasis³⁷⁻³⁸.

1.8.4. El dilema del sitio de inyección del radiofármaco

El lugar de la mama en el que se administra el radiotrazador es uno de los factores técnicos más determinantes del procedimiento. Se pueden reunir en dos grandes grupos:

- Superficial: subdérmica, subareolar, periareolar e intradérmica.
- Profunda: intratumoral o peritumoral

La exéresis radioguiada del tumor primario (técnica "ROLL": radioguided occult lesion localization), que puede realizarse con detección simultánea del GC (técnica "SNOLL"), requiere de la administración intratumoral del radiocoloide.



Esquema de las distintas vías de administración del radio coloide (de arriba abajo y de izquierda a derecha): subdérmica, areolar, peritumoral e intraumoral

Siguiendo las indicaciones del consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología mamaria de 2013 ambas opciones son aceptables de inicio²⁰. Sin embargo, existen notables diferencias entre ambas.

Actualmente la inyección superficial está siendo muy propugnada por su mayor facilidad técnica y menor consumo de recursos, pues pueden llevarse a cabo íntegramente en el servicio de Medicina Nuclear. Presenta una migración eficiente con una alta tasa de detección de GC axilares³⁹. Su principal inconveniente es que puede obviar los drenajes extra-axilares profundos (a cadena mamaria interna), con los que no suele estar anatómicamente conectados, lo que puede originar una infra-estadificación de los pacientes. Sin embargo, presentan la ventaja de la accesibilidad, ya que no dependen de técnicas ecográficas para la localización de la lesión⁴⁰⁻⁴¹.

La inyección profunda implica tasas inferiores de detección a nivel axilar, no obstante, es capaz de detectar migración a mamaria interna, aunque esto requiere mayor utilización de recursos, pues precisa localización ecográfica⁴² y además la necesaria capacidad técnica de los cirujanos para abordar su exéresis, no exenta de complicaciones (hemorragia o neumotórax).

En la siguiente tabla se muestran algunas diferencias entre ambos procedimientos de punción:

INYECCION SUPERFICIAL	INYECCION PROFUNDA
más sencilla	más difícil
muy útil en tumores no palpables	depende del radiólogo (ecografía)
drenaje de toda la mama o región	drenaje exacto del tumor
independiente de localización tumor	fenómeno "shine through", CSE
drenaje rápido (imagen secuencial)	retraso drenaje (imágenes tardías)
localización GC axilar (95-99%)	detección GC axilar (90-92%)
mayor número y contaje GCs axila	menor número y contaje GC axilar
migración extra-axilar (1-5%)	migración extra-axilar(hasta 35%)
estadificación SOLO axilar	estadificación precisa (TNM)
reproducibilidad cuestionada	reproducibilidad garantizada

En algunos casos pueden proponerse también protocolos de inyección doble o combinada, superficial y profunda, de modo sincrónico, para aprovechar las ventajas técnicas de ambos métodos.

1.9. El problema de la No Migración. Introducción al tema de estudio.

En la estadificación ganglionar del cáncer de mama mediante procedimiento de BSGC, uno de los problemas más comunes en la práctica diaria es la no migración o

migración débil del radiotrazador al ganglio centinela regional, suponiendo el percance más habitual cuando se realiza punción profunda. La no migración implica en numerosas ocasiones la posterior reinyección con técnicas superficiales. Esto supone un nuevo episodio invasivo sobre el paciente, aumentando el estrés que acarrea por el proceso oncológico, y por otro lado duplicando tanto los costes de personal, como el tiempo de gammacámara que se invierte en el proceso.

Con el ánimo de minimizar el nº de reinyecciones por no migración, se realizó en 2010 en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, un estudio de los factores que pueden incidir en la no migración. Como era de esperar, el factor más importante es la realización de inyección profunda y otros de menor entidad como la edad, tamaño de la mama y si el GC estaba afectado por metástasis. Con estas conclusiones se consideró necesario balancear los beneficios y perjuicios de sustituir la inyección profunda por la superficial.

- Entre los beneficios: rapidez de ejecución, autosuficiencia en la ejecución técnica y ahorro en el nº de reinyecciones.
- Entre los perjuicios: pérdida de gran proporción de migraciones a cadena mamaria interna, hipotético riesgo de recaída y/o menor supervivencia por la supuesta menor representatividad de la inyección superficial respecto al drenaje real tumoral.

Se consensuó realizar inyección superficial, al principio solo en los pacientes con más de 65 años con mama grande. Adicionalmente, se consensuó ampliar las indicaciones de la inyección superficial y dejar a criterio de cada facultativo la decisión de realizar inyección superficial o profunda, independientemente de las características de la paciente y del tumor. A excepción de los casos que se solicita SNOLL y cuando hay evidencia por RMN de drenaje preferente a cadena mamaria interna.

Con el actual trabajo se pretende evaluar de nuevo todos estos aspectos:

Partimos de la idea de que la inyección superficial mejora la tasa de migración, conlleva un ahorro importante en tiempo y recursos y no supone un detrimento cuantitativamente importante por la pérdida de migraciones a mamaria interna. La hipótesis nula y alternativa serían:

- H₀: inyección profunda = inyección superficial.
- H_a: inyección profunda ≠ inyección superficial

Se rechaza H₀ si $p < 0,05$.

2. Objetivos

- Describir las tasas de migración o no migración ganglionar axilar del radiofármaco en pacientes con BSGC en cáncer de mama en estadios iniciales, y analizar los factores que intervienen en la no migración, en un periodo de 18 meses tras 1,5 años de la implementación de la inyección superficial.
- Partiendo de la premisa de mejor tasa de migración de la inyección superficial, pretendemos cuantificar los riesgos y beneficios que ha supuesto o podría suponer el cambio a este sitio de inyección en términos de costes económicos, personal, tasa de reinyección y migración a cadena mamaria interna

3. Pacientes y Métodos

3.1. Diseño del estudio

Se realiza un estudio analítico-descriptivo con recogida de datos prospectiva y revisión de los datos retrospectiva, La condición final a determinar incluye los beneficios y riesgos de realizar punción superficial de entrada.

3.2. Pacientes

Se incluyen en el estudio 287 pacientes consecutivos del periodo comprendido entre Junio de 2013 y Diciembre de 2014. La población escogida está compuesta por pacientes provenientes de la unidad de mama del Hospital Miguel Servet, diagnosticados de Ca de mama inicial y con indicación de BSGC, por lo que las recomendaciones de esta técnica conforman los criterios de inclusión y exclusión:

3.2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes sin limitación de edad que presenten un carcinoma de mama infiltrante T1, T2 o T3 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa⁴³.
- También se incluyen pacientes con carcinoma intraductal con:
 - Indicación de mastectomía
 - Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios:

- Diámetro \geq 3cm
 - Palpable
 - Alto grado histológico
 - Comedonecrosis
- Ni los tumores multicéntricos o multifocales, la cirugía mamaria previa, el embarazo, ni portar prótesis mamarias, son contraindicaciones que limiten la inclusión de los pacientes
 - No existe limitación para la inclusión de pacientes antes o después de quimioterapia adyuvante

3.2.2. Criterios de Exclusión:

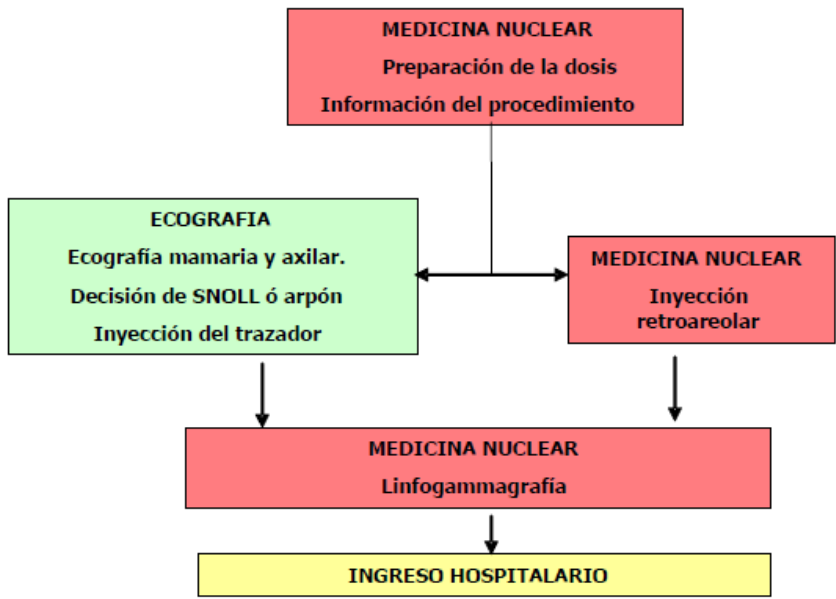
- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy
- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario⁴³.

3.3. Descripción del Procedimiento

Una vez sentada por el subcomité de patología mamaria del HUMS la indicación de BSGC debe ser aceptado por el paciente mediante consentimiento informado.

Se comenzará con la administración del radiofármaco (99mTc-Nanocoll). En dependencia de las características del tumor, paciente y tipo de intervención, se escogerá el tipo de inyección. La dosis y el volumen a administrar dependerán de las características del tumor, del tipo de intervención y del tiempo que transcurrirá hasta la cirugía. Entre 30 min y 2 horas en el día 1 o a las 22 horas de la inyección en el día 2, se obtienen las imágenes con gammacámara (también SPECT/TC si es necesario). Por último se mide con la sonda gammadetectora la actividad de los GC en la superficie de la piel⁴³.

Proyección anterior, a 30°, oblicua y (lateral). Se marcará en piel con tinta indeleble cada gangliocvisualizado. Delimitación del perfil corporal con fuente puntual de 99mTc. En caso de no haberse visualizado el ganglio centinela a partir de las cuatro horas se reinyectará con técnica superficial.



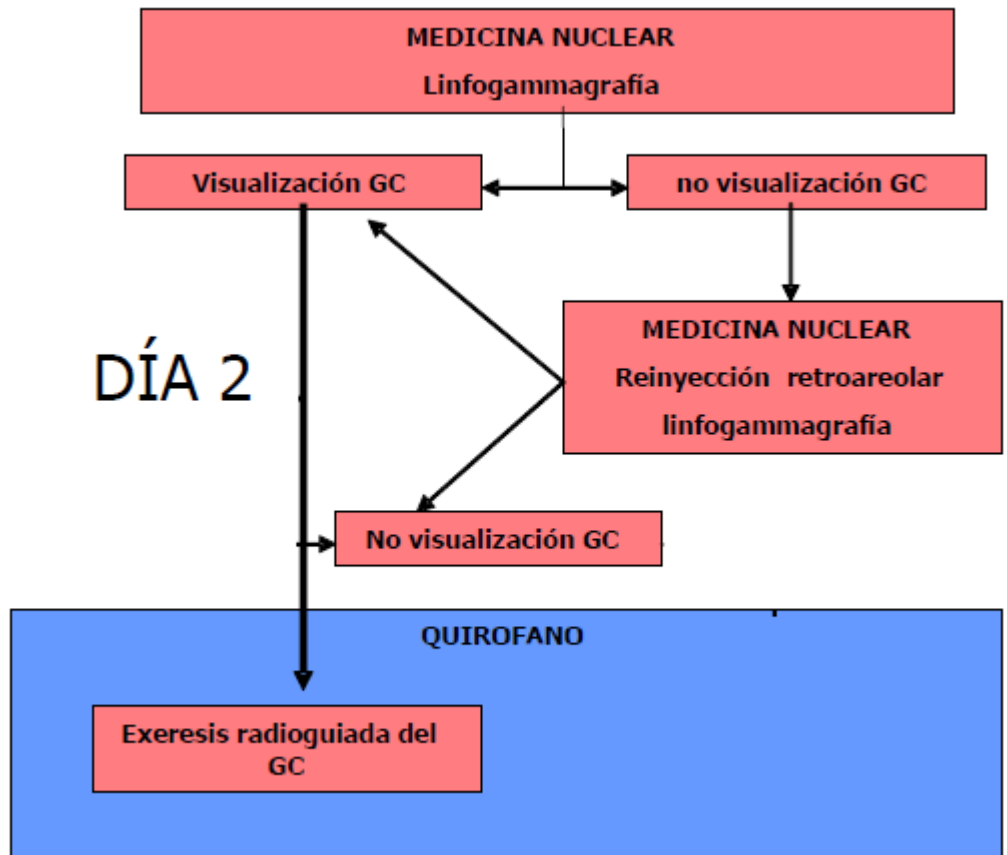
• **Tumor palpable:**
Cx día siguiente: 3 mCi en 1 ml
Cx mismo día: 1 mCi en 1 ml
• **SNOLL:**
Cx día siguiente: 3 mCi en 0,2 ml
Cx mismo día: 1 mCi en 0,2 ml
• **Retroareolar:**
Cx mismo día: 1 mCi en 2 ml
Cx día siguiente 3 mCi en 2 ml
• **Sudérmica:**
Cx mismo día: 1 mCi en 0,3 ml
Cx día siguiente 3 mCi en 0,3 ml

DÍA 1

Todos los GCs extraídos se enviarán a anatomía patológica correctamente numerados para su estudio perioperatorio, excepto si es de cadena mamaria interna que se estudiará en diferido.

Si aparece GC intramamario o en cadena mamaria, se procederá a su exéresis siempre que sea posible.

No se consideran centinelas los ganglios que tengan menos del 10 % de cuentas que el que presentó mayor actividad.



DÍA 2

3.4. Base de Datos

Una vez acotada la muestra susceptible de ser estudiada, con todos los pacientes sometidos al procedimiento que cumplen los criterios de inclusión y exclusión se procede a completar la base de datos con las variables susceptibles de estudio.

3.5. Definición de Variables

Parámetros poblacionales y variables predictivas: definidas en cualquier paciente que vaya a someterse a BSGC.

- Tipo de inyección: profunda o superficial (cualitativa dicotómica)
- Tamaño de la mama: clasificado en pequeño, normal y grande. Simplificado en grande / no grande (cualitativa dicotómica)
- Tamaño AP del tumor: en milímetros (cuantitativa continua). A efectos de comparación se convierte en cualitativa dicotómica estratificando los valores como < 0 \geq a 20 mm. Para los cálculos con esta variable retiramos carcinomas in situ.
- Edad: variable cuantitativa continua. A efectos de comparación se convierte en cualitativa dicotómica estratificando los valores como < 0 \geq a 65 ó 75 años.
- Resultado AP de la biopsia GC: dividido en macrometástasis, micrometástasis, ITC y negativo. También se analiza como dicotómica: macrometástasis vs resto.
- Reinyección: si o no (cualitativa dicotómica). Se corresponde con el número de no migraciones.
- Palpable: si o no (cualitativa dicotómica).
- Número de ganglios axilares en gammagrafía (cuantitativa continua)
- Número de ganglios axilares en cirugía (cuantitativa continua)
- Visualización de ganglios en cadena mamaria interna: divididos a su vez en abordados, extraídos, y según resultado (variable cuantitativa continua)

3.6. Análisis Estadístico

3.6.1. Análisis Descriptivo

Una vez descritas las variables que van a estudiarse y completada la base de datos, se realiza un análisis descriptivo de los resultados, expresando las variables cuantitativas como media, desviación típica y valores máximo y mínimo. En el caso de las variables cualitativas (si o no, grande o pequeña, etc) se refiere su frecuencia y el porcentaje que representan respecto al resto de la muestra o en subgrupos.

3.6.2. Análisis Comparativo e Inferencial

Como se ha comentado, se realiza categorización de las variables cuantitativas a estudio para convertirlas en variables cualitativas dicotómicas y poder compararlas con las variables cualitativas de entrada. Se prueban diferentes niveles de corte para cada una (por ejemplo; edad <65 vs ≥65 ó bien <75 vs ≥75; tamaño tumoral <2 cm vs ≥ 2 cm ó bien <3 cm vs ≥ 3 cm).

Para el análisis comparativo se construyen tablas de contingencia para cada par de variables independientes que queremos relacionar, bien para el grupo total o para subgrupos, llevando a cabo un análisis bivariante. A continuación un ejemplo de las tablas utilizadas:

		Variable dependiente (migración)			
		Si	No	Total	
Variable a estudio	+	A	b	a + b	R1 = b / a + b
	-	C	d	c + d	R2 = d / c + d

Modelo de tabla de contingencia 2x2 para comparación de variables. La variable dependiente es la migración (si/no), representando la columna "no" el % de reinyección. Las variables a estudio son los factores que pueden influir (edad, tamaño de la mama, tipo de inyección, resultado GC, tamaño tumoral).

De aquí se calculan, los % de no migración (R1 y R2) para cada estado de la variable, el riesgo relativo, reducción absoluta de riesgo y número necesario a tratar/hacer para conseguir evitar 1 reinyección. Todo ello expresado como estimación puntual con un intervalo de confianza del 95% y p <0,05. Los cálculos se realizan en una hoja Excel preparada ad hoc, que tiene en cuenta la normalidad o no de los distintos subgrupos y adapta automáticamente el test estadístico más adecuado, pudiendo variar el nivel de significación según preferencias.

$$\text{RR (Riesgo Relativo): } \frac{\text{R1}}{\text{R2}}$$

$$\text{RAR (Reducción Absoluta de Riesgo): } \text{R1} - \text{R2}$$

$$\text{NNT (Número de pacientes que es necesario tratar): } \frac{1}{\text{RAR}} \text{ (x 100)}$$

3.6.3. Análisis de Costes y Beneficios

Por último, se realiza un análisis de beneficios de la utilización de técnica superficial en referencia a costes derivados de la intervención, con el posterior cálculo de recursos ahorrados por:

- La menor realización de técnicas profundas.
- El ahorro de recursos derivados de la probable menor tasa de reinyección que conlleva la punción superficial.

Para ello se lleva a cabo un desglose de los mismos, ponderando los gastos referentes a Medicina Nuclear en escala de tiempo (minutos) y de utilización de recursos e importe (euros). Además se lleva a cabo una extrapolación para 100 pacientes, con el fin de poder comparar costes en ambos subgrupos de inyección. Los referentes a Radiología son valorados en escala de tiempo y URA (Unidad Radiológica de Actividad), parámetro que pone en contexto cada una de las intervenciones realizadas según su complejidad y curva de aprendizaje para desarrollarlo. Así, 1 URA corresponde a la realización de una radiografía de tórax en proyección antero-posterior y lateral⁴⁴.

3.7. Revisión Bibliográfica

Se procede a la revisión bibliográfica en función de los resultados obtenidos y al análisis de los beneficios de eventuales cambios en la conducta de aplicación de BSGC.

4. RESULTADOS

4.1. Características de los pacientes

La muestra analizada está compuesta por 287 pacientes, con una edad media de 60,2 años. La paciente de mayor edad tiene 89 años, quedando con 26 la más joven. La media de tamaño tumoral encontrado es de 18.21 mm.

En cuanto al diagnóstico, 240 pacientes presentan un carcinoma ductal infiltrante (CDI), lo que supone el 86.62% de la muestra, constituyendo el tipo histológico más frecuente. Le sigue el carcinoma intraductal con 28 casos y un 9.75%. Tan solo se encontraron 18 casos de carcinoma lobulillar y el tipo basal-like es prácticamente residual.

La mayoría de las mamas presentan un tamaño normal (198) con 59 de tamaño grande, un 21% de la muestra. El 59.58% de los tumores son palpables. (ANEXO, Tabla 1 y 2)

4.2. Características de los GC

4.2.1. Ganglios Axilares

Se observó una media de 1.63 ganglios axilares en gammagrafía (bien a las 2 o a las 22 horas de la inyección del radiocoloide), extirpándose una media de 1.58 ganglios.

Si nos centramos en el resultado de la biopsia, encontramos que 163 casos obtuvieron negatividad en el estudio anatomopatológico (56.79%), 58 casos con resultado positivo (18.81%) y 42 y 15 casos obtuvieron ITC (isolated tumor cells) y micrometástasis respectivamente (14.63 y 5.22%). Por último, resaltar la aparición de 13 casos de fallo técnico (4.52%).

Las técnicas de inyección superficial fueron las más utilizadas pues se aplicaron a 164 pacientes (57.14%) quedando la inyección profunda como técnica aplicada en 123 casos (42.85%). En cuanto a las tasas de reinyección, encontramos un 19.16% de los pacientes (55 casos) a los que se tuvo que volver a administrar el radiotrazador por falta de migración, 32 de los cuales se produjeron con inyección profunda (un 26% en este subgrupo) y 23 pacientes tuvieron que ser reinyectados previa técnica superficial (14% del total del subgrupo) (ANEXO, Tabla 1 y 2).

4.2.2. Ganglios extra-axilares (Mamaria Interna)

En el estudio de ganglios extra-axilares, llevamos a cabo un desglose de la aparición y manejo de la cadena mamaria interna. Así, encontramos ganglios en esta localización

en 24 pacientes (8.4%): 18/123 en punción profunda (14,63%) y 6/164 en inyección superficial (3.6%). Tan solo se decidió abordar 12/27 (un 44% del total de casos encontrados), logrando extraer material ganglionar para estudio anatomopatológico diferido en solo 4 pacientes: 4/27 migraciones (14,8) o 4/12 abordados (33,3%). Los resultados de la biopsia arrojaron 2 casos positivos y 2 negativos, con lo que solo se consiguió discriminar como positivos 7,4% del total de pacientes con migración a mamaria interna. Si nos centramos en los pacientes con inyección profunda so se llegaron a abordar 10/18, obteniendo ganglio en 3, de los cuales resultó positivo 1. Esto significa que solo en un 0.8% del total de pacientes con inyección profunda (123) se detectaron ganglios positivos en cadena mamaria interna. (ANEXO 1, Tabla 3)

4.3. Factores que se relacionan con la No Migración

El estudio de parámetros estadísticos se llevó a cabo en primer lugar sobre 5 posibles variables predictivas de no migración (tipo de inyección, edad, tamaño de la mama, tamaño AP del tumor y resultado de la biopsia del GC)

- En la totalidad del grupo se obtiene que el tipo de inyección profunda se relaciona con un mayor porcentaje de no migración que la superficial (26% vs 14%), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Sobre esta variable se obtiene un RR de no migración de casi el doble, 1.91 (1.18 – 3.08), con un RAR de 12,8 (3,4 – 22,3) y NNT de aproximadamente 8 (por cada 8 pacientes inyectados con punción superficial se evita una reinyección). En las variables mama grande, macrometástasis en GC y tamaño tumoral >20 mm se observa menor tasa de migración, pero la diferencia no resultó significativa. (ANEXO, Tabla 4)
- Dada la diferencia en la migración entre el grupo de inyección profunda y el de superficial, se compararon ambos grupos comprobando que fueron comparables en el resto de variables. (ANEXO 2, Tabla 5)
- Por último, se realizó un análisis estadístico estratificado en función del tipo de inyección utilizada (superficial o profunda). En el grupo de inyección profunda, ninguna otra variable dicotomizada tuvo influencia en el porcentaje de migración. En el grupo de inyección superficial, sólo el tamaño de la mama influyó en la tasa de migración (grande 27,7 vs pequeña 10,5), con un RR de 2.74 (1.31 – 5.71), RAR de -18 (-19 – (-2)) y NNT de 6 (3 – 18), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Es decir la probabilidad de no migración cuando se hace punción superficial depende del tamaño de la mama. Las otras variables, excepto la edad, muestran cierta diferencia, pero no se obtienen resultados estadísticamente significativos. (ANEXO, Tabla 6 y 7).

4.4. Costes

El desglose de los gastos en ambos tipos de inyección así como reinyección pueden verse en la Tabla 8

- Costes en euros: El precio por paciente de un procedimiento de BSGC con punción superficial asciende a 625,79€, con un ahorro de 30,5€ con respecto a la técnica profunda (656,29€), correspondiente a la mamografía o ecografía.

Por otro lado, el coste de una reinyección asciende a 444,6€. La punción profunda supone una mayor tasa de reinyección. De 123 pacientes, 32 tuvieron que ser reinyectados, un 26%.

Calculando, en total, si escogemos la inyección superficial como técnica de elección en la BSGC, obtendríamos un ahorro de 8385.2 € por cada 100 pacientes abordados⁵¹.

- Costes en tiempo: Cada reinyección supone 3 horas adicionales (155 minutos de gammacámara y 25 de inyección de radiotrazador), lo que supondría aproximadamente un ahorro de 36 horas por cada 100 pacientes abordados con técnica superficial⁵¹

- Por último, en radiología el cálculo del consumo de una prueba se pondera en URAs (unidad radiológica de actividad). La ecografía mamaria empleada en técnica profunda equivale a 3,37 URAs, por lo que se ahorrarían 337 por cada 100 pacientes inyectados con punción superficial⁵²

5. DISCUSIÓN

5.1. Nuestros resultados

5.1.1. Factores de no migración

Los resultados corroboran la hipótesis planteada de que en el cáncer de mama inicial, la tasa de no migración, (y por lo tanto de reinyección) del radiofármaco a GC desde el lugar de punción es superior en punción profunda, alcanzando al 26% de pacientes, por un 14% con inyección superficial. Así, el riesgo de no migración en inyección profunda es 1,91 veces mayor que si pinchamos superficial, con una reducción absoluta de riesgo de casi 13%. Esto significa que por cada cien pacientes con indicación de BSGC que pinchásemos con ambas técnicas, habría 13 más con no migración en inyección profunda. Por otro lado, sería preciso llevar a cabo 8 inyecciones superficiales para evitar una no migración. Uno de cada 4 pacientes de nuestra muestra aproximadamente precisó de una segunda inyección si la primera había sido profunda, mientras que solo uno de cada siete precisó de reinyección si la primera había sido superficial. Esto concuerda con la bibliografía encontrada, corroborando así que las tasas de detección axilar son superiores con técnica superficial⁴⁵

De las otras 4 posibles variables predictivas planteadas (edad >65 años, tamaño grande de la mama, macrometástasis en el resultado de la biopsia y tamaño tumoral >20 mm) ninguna presentó resultados estadísticamente significativos. Así en el grupo total, el único factor predictivo de no migración fue el tipo de inyección, como se expone en el párrafo precedente. Se comprobó que el grupo con inyección profunda y el de inyección superficial eran comparables en cuanto a edad, tamaño AP, macrometástasis en el ganglio y tamaño de la mama. Por consiguiente, se realiza un análisis estratificado dividiendo esta vez la muestra en dos subgrupos, inyección profunda e inyección superficial. Obtenemos que en el grupo de inyección profunda no encontramos diferencias de migración dependientes de ninguna variable. Sin embargo, en inyección superficial, el tamaño grande de la mama mostró un mayor riesgo ($p < 0,05$) de no migración en comparación con mamas medianas o pequeñas (riesgo relativo 2.47). A su vez, las variables macrometástasis en GC y tamaño tumoral >20 mm mostraron aumentar el riesgo de no migración aunque sin alcanzar significación estadística.

En el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Miguel Servet, se llevó a cabo un análisis de factores de no migración sobre una cohorte de 362 pacientes a los que se había realizado BSGC, en el periodo comprendido entre los meses de Enero de 2010 y Junio de 2011. Se observó que la edad ≥ 65 años y un tamaño de mama grande, eran factores predictivos para no migración o migración débil sobre todo cuando ambos

factores se presentaban juntos. La decisión fue implementar la inyección superficial en todas las pacientes ≥ 65 años y posteriormente se dejó a criterio del facultativo responsable el tipo de inyección a realizar en cada caso. Trascorridos 18 meses el nº de inyecciones superficiales es significativamente mayor. Comparando ambos estudios se observa la coincidencia en la menor migración con punción profunda. Sin embargo, no se observa la diferencia relacionada con la edad.

Podemos justificar estos resultados de varios modos. En primer lugar, la significación de los resultados depende del tamaño muestral y variables como el tamaño de la mama podrían obtener resultados significativos con una muestra más grande (como en el estudio previo).

Por otro lado, la decisión de hacer una u otra punción es del facultativo y aunque no existen diferencias en las poblaciones con profunda o superficial, sí que es plausible una distinta actuación a la hora de juzgar si un paciente necesita reinyección.

Además, en el presente estudio se ha tomado como parámetro de no migración aquellos casos en los que no se encuentran ganglios en gammagrafía o bien se lleva a cabo la reinyección. No se tiene en cuenta el concepto de migración débil, que sí se tenía en el estudio previo, de valoración más subjetiva.

5.1.2. Mamaria interna

En el presente estudio se pone de manifiesto que las técnicas profundas de inyección son más precisas en la detección de ganglios de cadena mamaria interna (14.67%) por solo un 3.6% en inyección superficial, hecho que va en concordancia con la bibliografía disponible sobre este sustrato⁴⁶⁻⁴⁷. Así, los protocolos de BSGC realizados mediante la administración superficial del radiocoloide, permiten identificar un número elevado de GC axilares, pero subestiman los drenajes mamarios extra-axilares⁴⁸, inconveniente muy objetado por los partidarios de inyección profunda, ya que esto puede redundar en la supervivencia y el manejo de los pacientes.

En nuestros resultados, en tan solo un 0.8% del total de pacientes con inyección profunda se consiguió obtener ganglios positivos en cadena mamaria interna (el único resultado que tiene efecto de cambio en el manejo) Este porcentaje tan bajo está en consonancia con la baja proporción de pacientes en que se decide abordar la exéresis del ganglio, además de la baja tasa de recuperación del ganglio una vez abordado. Estas cifras reflejan la implicación clínica real y la poca influencia global que tiene el realizar punción profunda en lugar de superficial con el objetivo de encontrar migración a mamaria interna con ganglios positivos.

Resultados similares se encontraron en un estudio de 2006 llevado a cabo por Coscoforo P. et al sobre un total de 719 pacientes y 65 con migración a mamaria

interna, de las cuales 10 (1.3%) obtuvieron resultado positivo en el análisis anatomopatológico⁴⁹.

Teóricamente, el peso pronóstico de los ganglios MI se considera similar al de los axilares, pero esto no se traduce después en una mayor supervivencia. Varonesi et al, llevó a cabo un estudio sobre 737 pacientes randomizados en dos grupos; uno fue sometido a técnica Halsted mientras en el otro se aplicó mastectomía extensa con disección de cadena mamaria interna⁵⁰. Los resultados concluyeron que el abordaje de estos ganglios no aumentaba la supervivencia, si bien este estudio no engloba a pacientes tratadas con procedimiento conservador.

En la siguiente tabla se pueden apreciar diferentes estudios que involucran detección ganglionar en cadena mamaria interna. El porcentaje de resultados positivos es mínimo con respecto al total de pacientes:

Table 7. Incidence of IM Drainage and Pathologically Confirmed IM Nodal Metastases in Published Series of Breast Cancer Patients

First Author	Year	IM Drainage on LSG	IMN+	IMN+/ALN-
Johnson ²⁰	2000	12.5% (10/80)	30% (3/10)	0%
Noguchi ²¹	2000	12.2% (5/41)	10.5% (2/19)	N/A
Dupont ²²	2001	N/A	16.7% (5/30)	10% (3/30)
van der Ent ²³	2001	25.4% (65/256)	26.8% (11/41)	7.3% (3/41)
Uren ⁹	2001	44.5% (65/146) ^{ab}		
Galimberti ¹¹	2002	N/A	8.8% (14/160) ^e	2.5% (4/160)
Tanis ¹²	2002	19.1% (105/549) ^d	18.9% (17/90)	8.9% (8/90)
Estourgie ¹³	2003	21.7% (150/691)	16.9% (22/130)	6.9% (9/130)
Farrus ²⁴	2004	13.8% (31/225)	14.3% (2/14)	0%
Mansel ²⁵	2004	8.8% (62/707)	12.9% (4/31)	6.5% (2/31)
Paredes ²⁶	2005	14.1% (55/391)	12.5% (4/32)	0%
Carcoforo ²⁷	2006	12.8% (95/741)	15.4% (10/65)	4.6% (3/65)
Madsen ⁴	2007	21.7% (109/502)	23.5% (20/85)	4.7% (4/85)
Veronesi ²⁸	2008	40.8% (254/623) ^e	10.3% (68/663)	2.6% (17/663)
Avisar ²⁹	2008	N/A	25.0% (7/28)	7.1% (2/28)
Coombs ³⁰	2009	18.0% (88/490) ^b	22.2% (20/90)	13.3% (12/90)
Heuts ³¹	2009	19.4% (196/1008)	22% (31/139)	29% (9/31)
Domenech-Vilardell ³²	2009	9.0% (82/914)	13.6% (6/44)	9.1% (4/44)
Van Esser ³³	2011	19.0% (426/2203)	25.0% (4/16) ^f	6.2% (1/16)

5.1.3. Costes

La indicación de punción superficial como método electivo no solo tiene repercusión en las tasas de migración, sino también en el consumo de recursos. En primer lugar, no precisa de ninguna técnica de imagen (ecografía o mamografía), a diferencia de la inyección profunda en la que es necesaria para localizar el lugar de punción. Además, al presentar una menor tasa de reinyección, se reducen notablemente los costes tanto económicos como técnicos o de ocupación de personal.

De este modo, el precio por paciente de un procedimiento de BSGC con punción superficial asciende a 625,79€, con un ahorro de 30,5€ con respecto a la técnica profunda (656,29€), correspondiente a la mamografía o ecografía

Además, la punción profunda supone una mayor tasa de reinyección. De 123 pacientes, 32 tuvieron que ser reinyectados, un 26%. El precio de una reinyección se obtiene restando los gastos referentes a uso de quirófano, eco/mamografía (la reinyección siempre se lleva a cabo con técnica superficial) y la realización de informes, consulta y ficha técnica, que ya se ha realizado al inicio del proceso. Así, el coste de una reinyección asciende a 444,6€.

Para poder comparar estos datos, simularemos dos muestras normalizadas a 100 pacientes cada una.

Si en una de ellas llevamos a cabo inyección profunda de forma sistemática, el gasto total ascendería a 65.629€. Sin embargo, siguiendo los porcentajes encontrados en nuestra muestra, en el 26% se obtendría no migración, por lo que deberían ser reinyectados. El total de estas reinyecciones (en 26 pacientes) ascendería a 11.559,6€, lo que hace un total de 77.188,14€ necesarios para realizar BSGC en 100 pacientes con técnica profunda.

Si en otros 100 pacientes realizamos los mismos cálculos simulados con punción superficial, obtendremos un gasto inicial de 62.579€. El gasto por reinyección (que en este caso es de un 14%) ascendería a 6224,4€ lo que supondría un total de 68.803,46€ necesarios para realizar BSGC en 100 pacientes con técnica superficial.

En resumen, por cada 100 pacientes que abordemos con punción profunda en lugar de superficial, ahorraremos 3050€ por la no necesidad de realizar técnicas de imagen de localización ecográfica. Además, la reducción de riesgo absoluto de no migración entre los dos tipos de inyección es de 12, lo que significa que por cada 100 pacientes que abordemos con punción profunda, encontraremos 12 casos más de no migración (y por lo tanto de reinyección) que si llevamos a cabo inyección superficial. El coste de 12 pacientes reinyectados asciende a 5335,2 €. En total, si escogemos la inyección superficial como técnica de elección en la BSGC, obtendríamos un ahorro de 8385.2 € por cada 100 pacientes abordados⁵¹.

Aparte de los costes económicos, la cantidad de reinyecciones también influye en la tiempo de dedicación del personal sanitario, así como en la ocupación de salas. Cada reinyección supone 3 horas adicionales (155 minutos de gammacámara y 25 de inyección de radiotrazador), lo que supondría aproximadamente un ahorro de 36 horas por cada 100 pacientes abordados con técnica superficial⁵¹.

Por último, en radiología el cálculo del consumo de una prueba se pondera en URAs (unidad radiológica de actividad). Estas unidades se utilizan con el objetivo de medir la complejidad de cada prueba radiológica y poder contabilizar la producción de una sala o servicio reflejando cualitativa y cuantitativamente la actividad realizada. Así, no es lo mismo realizar una ecografía mamaria que una abdominal. En nuestro estudio, la

ecografía mamaria empleada en técnica profunda equivale a 3,37 URAs, por lo que se ahorrarían 337 por cada 100 pacientes inyectados con punción superficial⁵².

5.2. Supervivencia y recaídas en punción superficial

Entre las principales controversias de la punción superficial se encuentra que teóricamente no refleja el drenaje real del tumor sino el global de la mama, lo que puede acarrear descenso en las tasas de supervivencia y aumento de recaídas.

David N. Krag et al, realizó un ensayo clínico que incluyó a 3989 pacientes con BSGC de resultado negativo, las cuales habían sido abordadas tanto con punción superficial como profunda. En el seguimiento se objetivaron tasas de supervivencia similares a las encontradas en pacientes con seguimiento tras linfadenectomía, concluyendo que ambas técnicas son seguras para la realización de BSGC⁵³.

Por su parte, John V. Kiluk et al llevó a cabo un seguimiento a 1530 sometidas a BSGC con ambos tipos de punción durante una media de 5 años. Tan solo 4 (0.26%) presentaron recidiva local, por 54 (3.53%) pacientes con recurrencia en mama ipsilateral y 24 (1.57%) metástasis a distancia, llegando a las mismas conclusiones que el estudio anterior⁵⁴.

En cuanto a la recaída y supervivencia con ganglio centinela positivo, el colegio americano de cirugía oncológica llevó a cabo un estudio aleatorizado en 115 centros que involucró a 1500 con cáncer de mama en estadios I y II con macrometástasis en GC, aplicando linfadenectomía radical a un subgrupo y cuadrantectomía y quimioterapia sistémica o radioterapia a otro. Los pacientes fueron estadificados con BSGC y ambos tipos de punción (superficial y profunda). El resultado indicó que aquellos pacientes con conservación de mama y terapia sistémica no obtuvieron datos de supervivencia inferiores⁵⁵.

En conclusión, podemos afirmar que tanto la punción profunda como la superficial presentan tasas de recaída y supervivencia similares, por lo que ambas son aceptables en términos de seguridad. Así, independientemente de la inyección empleada, la BSGC obtiene datos de supervivencia no inferiores a la linfadenectomía tradicional, la cual incluso puede alcanzar una mayor tasa de recaídas⁵⁶.

6. CONCLUSIONES

1. La inyección profunda conlleva una mayor tasa de no migración respecto a la punción superficial en la realización de BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces.
2. No se han encontrado resultados estadísticamente significativos en las demás variables predictivas estudiadas: edad > 65 años, tamaño tumoral en AP > 20 mm, macrometástasis en el resultado AP de la biopsia del tumor y tamaño grande la mama.
3. Sin embargo, la mama grande es un factor de no migración estadísticamente significativo si se analiza sólo en inyección superficial. La presencia de macrometástasis en GC sigue una tendencia parecida sin alcanzar la significación estadística. No se encuentran estas diferencias en inyección profunda
4. La punción superficial tiene una tasa de detección de ganglios extra-axilares (mamária interna) menor que la punción profunda. Sin embargo, el porcentaje de abordaje y consecución de estos ganglios es bajo, lo que minimiza la utilidad real de la inyección profunda con este propósito, siendo que además, que solo es relevante un resultado positivo.
5. Tanto la inyección profunda como la superficial presentan resultados aceptables en términos de seguridad (supervivencia y recidiva) y en comparación con linfadenectomía
6. La elección de inyección superficial implica menor gasto de recursos, ya que no precisa de ecografía o mamografía para situar la punción. Además, su tasa de reinyección es menor por lo que evitaremos segundos procedimientos con el consecuente ahorro económico y de tiempo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. www.iarc.com [Internet]. International Agency for research on cancer. World health organization. Globocan; Section of cancer surveillance. Actualizado 2012; citado 14 Abr 2015. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. A. Bleyer, H.G. Welch. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*, 367 (2012).
3. Gøtzsche PC, Jørgensen KM. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6 p. CD001877
4. www.iacr.com [Internet] International Association of Cancer Registries. Actualizado: 2014; citado 13 Abr 2015. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/list/sp/spub.php>
5. www.aecc.es [Internet] Asociación Española Contra el Cáncer. Actualizado: 2 Sep 2014; citado 7 May 2015. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx>
6. NCCN Guidelines. Invasive Breast Cancer (2015)
7. www.aecc.es [Internet]. Asociación española contra el cáncer. Actualizado 2013. Citado 16 Abril 2015. Disponible en: <https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancermama/paginas/tipos.aspx>
8. Intra M, Rotmensz N, Mattar D, et al. Linfadenectomías innecesarias en la era del ganglio linfático centinela. *Eur J Cancer (ed. esp.)* 2008; 5: 8-13.
9. Javier Ángel, Ana Mejía, Luis Guzmán, Jenni Quevedo et al. Mortality and relapse after conservative surgery in breast cancer patients. *Revista Colombiana de Cancerología*. Vol 19 (1) 18–28. 2015.
10. Herrera, A., Anaid, B. Estudio comparativo de pacientes con cáncer de mama, sometidas a mastectomía radical modificada versus manejo quirúrgico basado en la técnica de ganglio centinela (2013).
11. Bello, Marcelo Adeodato, et al. "Incidence complications following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection after breast cancer surgery. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 30. No. 27. 2012.
12. Chen, D., Lai, L., Duan, C., Yan, M., Xing, M., Chen, J., & Zhang, F. (2014). Conservative surgery plus axillary radiotherapy vs. modified radical mastectomy in patients with stage I breast cancer. *Clinical breast cancer*, 14(1), e10-e13.
13. Sosa, G. B., Braojos, I. M. P. Cirugía conservadora en el cáncer de mama. *Revista Cubana de Cirugía*, 53(2). 2014

14. Cowher, M. S., Grobmyer, S. R., Lyons, J., O'Rourke, C., Baynes, D., & Crowe, J. P. (2014). Conservative axillary surgery in breast cancer patients undergoing mastectomy: long-term results. *Journal of the American College of Surgeons*, 218(4), 819-824.
15. DiSipio, Tracey, et al. "Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis." *The lancet oncology* 14.6 (2013): 500-515.
16. Soares, E. W., et al. "Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients." *World J Surg Oncol* 12.1 (2014): 67.
17. Anthony Lucci, Linda Mackie McCall, Peter D. Beitsch, Armando E. Giuliano et al. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 25:3657-3663. 2007 by American Society of Clinical Oncology
18. Dings, Pim JM, et al. "The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study." *Annals of surgical oncology* 20.8 (2013): 2607-2614.
19. Dong, Guizhi, et al. "Factors related to survival rates for breast cancer patients." *International journal of clinical and experimental medicine* 7.10 (2014): 3719.
20. Piñero Madrona A., Merck Navarro B., Parrilla Paricio P. Factores pronósticos y estadificación del cáncer de mama. En: Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Mama. Ed. A. Sierra García, A. Piñero Madrona, J. Illana Moreno. Madrid 2006. pp 221-233.
21. Propuesta de Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013. Sociedad española de senología y patología mamaria.
22. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
23. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392- 400.
24. Nieweg, Omgo E.; Uren, Roger F.; Thompson, John F. The History of Sentinel Lymph Node Biopsy. *The Cancer Journal*, 2015, vol. 21, no 1, p. 3-6.
25. D'Angelo-Donovan, Desiree D., Diana Dickson-Witmer, and Nicholas J. Petrelli. "Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a history and current clinical recommendations." *Surgical oncology* 21.3 (2012): 196-200.
26. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW et al. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg*. 1983; 197: 276-83.
27. Netter, Frank H. *Atlas of human anatomy*. Elsevier Health Sciences, 2014.

28. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2005). *Prometheus*. Thieme.
29. Vinagre Martinez LM. Anatomía quirúrgica de la mama (2006)
30. Susanne H. Estourgie; Omgo E. Nieweg; Renato A. Valdés Olmos et al. Lymphatic Drainage Patterns from the Breast. *Annals of Surgery*. Volume 239, 2 (2004).
31. Paganelli G. Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy in breast cancer: where are we after 10 years? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 2152-3
32. Blanco Saiz I, Vidal-Sicart S. Ganglio Centinela en Cáncer de Mama. En: Guía Práctica de Patología Mamaria "Bruno Salvadori". Ed. I. Blanco, C. Moriyón, I. Peláez. Asturias 2009. pp 135-150.
33. Vidal-Sicart S, Rioja ME. Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Procedimientos en Medicina Nuclear. Rev Esp Med Nucl* 2009; 28: 41- 3
34. Jimenez IR, Roca M, Vega E, et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 166- 72.
35. Argon AM, Duygun U, Acar E, et al. The use of periareolar intradermal Tc- 99m tin colloid and peritumoral intraparenchymal isosulfan blue dye injections for determination of the sentinel lymph node. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 795-800
36. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med* 2011; 52: 405-14
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnostics consultation document. Intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. NICE 2013, pp1-37.
38. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012; 65:193-199
39. Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3664-9.
40. Johnson CB, Bonet C, Korourian S, Adkins L, Klimberg VS. Intraoperative injection of subareolar or dermal radioisotope results in predictable identification of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Ann Surg* 2011; 254: 612-8.
41. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, et al. Intraoperative radioisotope injection for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3216-21.
42. Marchal F, Rauch P, Morel O, et al. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2006; 30: 55-62.

43. Protocolo de localización del ganglio centinela en el cancer de mama. Protocolo HUMS 2012
44. www.seram.es [Internet]. Catálogo Seram de exploraciones radiológicas. Actualizado 2009; citado 2 Mayo 2015. Disponible en: http://seram.es/modules.php?name=documentos&lang=ES&docuclick=3&document=catalogo_seram2009.pdf&iddocument=28&idwebstructure=208&op=getDocument
45. Rodier, Jean-François, et al. "Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial." *Journal of Clinical Oncology* 25.24 (2007): 3664-3669.
46. Bekdache, Khaldoun, et al. "Breast Cancer and Internal Mammary Sentinel Nodes: A Meta-Analysis." *Archives of Breast Cancer* 1.1 (2014): 5-14.
47. Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2009; 100(2): 100-5.
48. Farrus B, Vidal-Sicart S, Velasco M, Zanon G, Fernandez PL, Munoz M, et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(3): 715-21.
49. Carcoforo, Paulo, et al. "Clinical and therapeutic importance of sentinel node biopsy of the internal mammary chain in patients with breast cancer: a single-center study with long-term follow-up." *Annals of surgical oncology* 13.10 (2006): 1338-1343.
50. Veronesi, U., et al. "The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial." *European Journal of Cancer* 35.9 (1999): 1320-1325.
51. Carcas Alda, M. Definición y asignación de costes por actividades en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Miguel Servet. 2009.
52. www.seram.es [Internet]. Catálogo de procedimientos radiológicos diagnósticos y terapéuticos. Unidades relativas de valor. Citado 14 Mayor 2015. Actualizado 2009. Disponible en: http://seram.es/readcontents.php?file=webstructure/122_catalogo_exp_radio2004.pdf
53. Krag, David N., et al. "Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial." *The lancet oncology* 11.10 (2010): 927-933.
54. Kiluk, JV; Ly, QP; Meade, T; Ramos, D; Reintgen, DS; Axillary recurrence rate following negative sentinel node biopsy for invasive breast cancer: long-term follow-up. *Annals of surgical oncology*, (2011). 18(3), 339-342.

55. Armando E. Giuliano, MD Kelly K. Hunt, MD Karla V. Ballman, et al. Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial.
56. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.