

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**



**TESIS DOCTORAL**

**SPECT-TAC EN LA LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL  
GANGLIO CENTINELA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE  
LA LITERATURA  
Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA EN NUESTRO MEDIO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Jorge Mucientes Rasilla**

**Bajo la dirección de los doctores:**

**José Luis Carreras Delgado  
Luis Lapeña Gutiérrez  
Roberto Carlos Delgado Bolton**

**Madrid, 2010**

**ISBN: 978-84-693-3497-3**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



SPECT-TAC EN LA LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA  
Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA EN NUESTRO MEDIO.

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

Jorge Mucientes Rasilla

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Carreras Delgado

Luis Lapeña Gutiérrez

Roberto Carlos Delgado Bolton

**Madrid, 2009.**



**DIRECTORES DE TESIS:**

**Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado.**

Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear).  
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

**Prof. Dr. D. Luis Lapeña Gutiérrez.**

Profesor Titular de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear) de  
la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

**Dr. D. Roberto Carlos Delgado Bolton.**

Doctor en Medicina (Ciencias Radiológicas) por la Universidad  
Complutense de Madrid.

## AGRADECIMIENTOS

Al **Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado**, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por su amable insistencia en que todos participemos en labores de investigación y docencia desde el mismo día en el que tenemos el placer de conocerle, por su capacidad, a pesar de sus innumerables obligaciones, de dedicarnos todo el tiempo necesario para resolver nuestras dudas, inquietudes y preguntas en las labores asistenciales y de investigación y, especialmente, por su lucha incesante por el crecimiento de nuestra especialidad.

Al **Prof. Dr. D. Luis Lapeña Gutiérrez**, Profesor Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos por su fe y paciencia ante todos los problemas planteados en la realización de este trabajo y en la práctica clínica diaria, y por su capacidad de que todos los residentes lo consideremos uno más de nosotros.

Al **Dr. D. Roberto Carlos Delgado Bolton**, Profesor Colaborador del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos por su insistencia en la importancia de las labores de investigación y por su ayuda en la realización de esta tesis.

Al **Dr. D. Alfredo González Maté**, Profesor Asociado del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos por su especial interés en el tema sobre el que trata esta tesis y por su ayuda en la iniciación de la misma.

A los residentes que han compartido conmigo la residencia en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos por su labor docente, por su apoyo en la realización de este trabajo y por su colaboración en todos los procedimientos necesarios para la realización de este trabajo, en especial al **Dr. D. Lucas Pablo Izarduy** por compartir conmigo toda la residencia y por su apoyo constante y al **Dr. D. Jorge Cardona Arboniés** por su excelente disposición en la colaboración desinteresada en el desarrollo de esta tesis.

Al resto del Servicio de Medicina Nuclear, especialmente a las enfermeras y técnicos por facilitar la realización de los procedimientos necesarios para este trabajo y por aceptar el trabajo extra siempre con una sonrisa.

Al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, en especial a los doctores **Dr. D. José María Román Santamaría**, **Dra. Doña. Aránzazu Moreno Elola-Olaso** y **Dra. Doña. María Jesús Merchán Morales** que han realizado la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos necesarios para el desarrollo de este trabajo, porque su constante búsqueda de la excelencia en todas las labores que realizan, motiva y alienta a los que estamos a su alrededor a seguir su ejemplo.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos por su colaboración en la realización de esta investigación.

A **Vicente Rey** destacado colaborador de grupos de Internet dedicados a facilitar la investigación médica, por su colaboración absolutamente desinteresada en el desarrollo de la revisión de la literatura incluida en esta tesis.

A todas las pacientes incluidas en el estudio en nuestro medio, por la colaboración brindada en uno de los momentos más difíciles de sus vidas.

A mis padres y hermanos por el interés demostrado en el desarrollo de esta tesis, y por enseñarme que el trabajo es el único camino hacia la felicidad.

Por último, a mi mujer, **Alejandra**, porque para mí siempre ha sido un ejemplo de cómo afrontar el trabajo y la vida, por el apoyo y las horas que ha dedicado a ayudarme en la realización de esta tesis, por el ejemplo que supone convivir con alguien que no deja de intentar ser mejor en todo lo que hace y por su comprensión desde que nos conocimos y tuve la suerte de engañarla para que se casase conmigo.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>1.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.- CANCER DE MAMA.....</b>	<b>1</b>
1.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.1.2.- FACTORES Y MARCADORES DE RIESGO.....	1
1.1.2.1.- Edad.....	1
1.1.2.2.- Historia familiar de cáncer de mama.....	2
1.1.2.3.- Factores hormonales.....	2
1.1.2.4.- Enfermedades proliferativas de la mama.....	2
1.1.2.5.- Irradiación del tejido mamario en edades tempranas.....	2
1.1.2.6.- Antecedentes personales de cáncer.....	2
1.1.2.7.- Factores relacionados con el estilo de vida.....	2
1.1.3.- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....	3
1.1.3.1.- Carcinoma in situ.....	4
1.1.3.1.1.- Carcinoma lobulillar no infiltrante o carcinoma lobulillar in situ.....	4
1.1.3.1.2.- Carcinoma ductal in situ, Carcinoma intraductal o ductal no infiltrante.....	4
1.1.3.2.- Carcinoma de mama infiltrante.....	4
1.1.3.2.1.- Carcinoma lobulillar infiltrante.....	5
1.1.3.2.2.- Carcinoma ductal infiltrante (sin otra especificación o NOS).....	5
1.1.3.2.3.- Carcinoma tubular.....	5
1.1.3.2.4.- Carcinoma cribiforme infiltrante.....	5
1.1.3.2.5.- Carcinoma medular.....	5
1.1.3.2.6.- Carcinoma mucinoso.....	5
1.1.3.2.7.- Carcinoma papilar infiltrante.....	5
1.1.3.2.8.- Carcinoma micropapilar infiltrante.....	6
1.1.3.2.9.- Carcinoma apocrino.....	6
1.1.3.2.10.- Carcinoma metaplásico.....	6
1.1.3.2.11.- Carcinoma rico en glucógeno.....	6
1.1.3.2.12.- Carcinoma rico en lípidos.....	6
1.1.3.2.13.- Carcinoma adenoide quístico.....	6
1.1.3.2.14.- Enfermedad de Paget del complejo areola-pezón.....	6
1.1.3.2.15.- Carcinoma inflamatorio.....	6
1.1.4.- CLASIFICACIÓN TNM.....	6
1.1.5.- DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	12
1.1.5.1.- Exploración.....	12
1.1.5.1.1.- Autoexploración mamaria.....	12
1.1.5.1.2.- Examen clínico.....	12
1.1.5.2.- Diagnóstico por imagen.....	12
1.1.5.2.1.- Mamografía.....	12
1.1.5.2.2.- Ecografía.....	14
1.1.5.2.3.- Galactografía o Ductografía.....	14
1.1.5.2.4.- Resonancia magnética.....	14
1.1.5.2.5.- Gammagrafía.....	15
1.1.5.2.6.- Tomografía por emisión de positrones (PET).....	15
1.1.5.3.- Métodos de toma de muestras guiados por imagen.....	16
1.1.6.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	17
1.1.6.1.- Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.....	17
1.1.6.1.1.- Biopsia escisional.....	17
1.1.6.1.2.- Tratamiento quirúrgico del carcinoma ductal in situ.....	17

1.1.6.1.3.- Tratamiento quirúrgico de los estadios I y II del cáncer de mama.....	18
1.1.6.1.4.- Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama localmente avanzado.....	19
1.1.6.1.5.- Estadificación linfática axilar.....	19
1.1.6.2.- Radioterapia en el cáncer de mama precoz.....	20
1.1.6.2.1.- Radioterapia tras la cirugía conservadora en el carcinoma ductal in situ (CID). .....	20
1.1.6.2.2.- Radioterapia en pacientes con estadios I y II de cáncer de mama.....	20
1.1.6.3.- Terapia sistémica en el cáncer de mama.....	21
1.1.6.3.1.- Quimioterapia adyuvante.....	21
1.1.6.3.2.- Quimioterapia neoadyuvante.....	21
1.1.6.3.3.- Quimioterapia en el cáncer de mama metastásico. ....	21
1.1.6.3.4.- Terapia hormonal en el cáncer de mama.....	22
1.1.7.- FACTORES Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE MAMA.....	22
1.1.7.1.- Metástasis linfáticas.....	22
1.1.7.2.- Tamaño del tumor. ....	22
1.1.7.3.- Grado tumoral. ....	22
1.1.7.4.- Receptores hormonales. ....	22
1.1.7.5.- Subtipo histológico.....	23
1.1.7.6.- Índice de proliferación.....	23
1.1.7.7.- Marcadores celulares. ....	23
<b>1.2.- GANGLIO CENTINELA. ....</b>	<b>24</b>
1.2.1.- HISTORIA Y PRINCIPIOS BÁSICOS. ....	24
1.2.2.- DEFINICIONES DE GANGLIO CENTINELA.....	25
1.2.2.1.- El ganglio centinela es el más próximo a tumor primario. ....	26
1.2.2.2.- El ganglio centinela es todo ganglio que se tiñe con el colorante inyectado.....	26
1.2.2.3.- El ganglio centinela es el primero que se ve en la linfogammagrafía. ....	26
1.2.2.4.- El ganglio centinela es aquel que mayor actividad radiactiva acumula. ....	26
1.2.2.5.- El ganglio centinela es cualquier ganglio con actividad radiactiva.....	27
1.2.3.- SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA. .....	27
1.2.3.1.- Colorantes. ....	27
1.2.3.2.- Radiotrazadores. ....	28
1.2.3.2.1.- Tipos de radiotrazadores. ....	28
1.2.3.2.2.- Protección radiológica en la técnica del ganglio centinela.....	31
1.2.3.3.- Técnica combinada.....	31
1.2.4.- POSIBLES METODOS DE "PRESCREENING".....	32
1.2.5.- APLICACIONES DEL GANGLIO CENTINELA. ....	32
1.2.5.1.- Melanoma.....	32
1.2.5.2.- Cáncer de mama. ....	34
1.2.5.3.- Carcinomas escamosos de cabeza y cuello. ....	34
1.2.5.4.- Tumores gastrointestinales.....	35
1.2.5.5.- Tumores urológicos. ....	36
1.2.5.6.- Tumores ginecológicos.....	37
1.2.5.7.- Cáncer de pulmón. ....	38
1.2.5.8.- Otros tumores.....	38
<b>1.3.- BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA.....</b>	<b>39</b>
1.3.1.- VENTAJAS RESPECTO A LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.....	39
1.3.2.- INDICACIONES.....	41
1.3.3.- INDICACIONES CONTROVERTIDAS.....	42
1.3.3.1.- Tumores de gran tamaño (T3).....	42

1.3.3.2.- Pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.....	42
1.3.3.3.- Carcinoma multifocal o multicéntrico.....	42
1.3.3.4.- Biopsia escisional previa.....	43
1.3.3.5.- Carcinoma ductal in situ y ganglio centinela.....	43
1.3.3.6.- Carcinoma de mama en el varón.....	43
1.3.3.7.- Embarazo.....	44
1.3.3.8.- Mastectomía profiláctica.....	44
1.3.3.9.- Disección axilar previa.....	44
1.3.4.- TECNICAS DE INYECCION.....	45
1.3.5.- RESULTADOS.....	46
1.3.6.- ASPECTOS CONTROVERTIDOS.....	46
1.3.6.1.- La biopsia selectiva del ganglio centinela y la cadena mamaria interna.....	47
1.3.6.2.- El papel de las micrometástasis.....	47
1.3.6.3.- Necesidad de la linfadenectomía axilar en todos los pacientes con metástasis en el ganglio centinela.....	48
<b>1.4.- TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN SIMPLE- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (SPECT-TAC).....</b>	<b>49</b>
1.4.1.- DEFINICIONES, ASPECTOS TÉCNICOS E HISTÓRICOS.....	49
1.4.1.1.- Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT).....	49
1.4.1.2.- Aproximación informática a la fusión de imágenes SPECT-TAC.....	49
1.4.1.3.- Desarrollo de los equipos híbridos SPECT-TAC.....	50
1.4.1.4.- La corrección de atenuación mediante tac en los estudios SPECT.....	51
1.4.2.- APLICACIONES CLÍNICAS DE LA SPECT-TAC.....	52
1.4.2.1.- Enfermedades óseas.....	52
1.4.2.2.- Cáncer diferenciado de tiroides.....	53
1.4.2.3.- Imagen de paratiroides.....	53
1.4.2.4.- Tumores del sistema nervioso simpático y de la corteza adrenal.....	53
1.4.2.5.- Tumores neuroendocrinos.....	54
1.4.2.6.- Perfusión miocárdica.....	54
1.4.2.7.- Enfermedades neurológicas y psiquiátricas.....	54
<b>1.5.- SITUACIÓN ACTUAL DE LA SPECT-TAC EN LA LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA. EVIDENCIA DISPONIBLE.....</b>	<b>55</b>
<b>2.- NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>61</b>
<b>3.- OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
3.1.- OBJETIVO GENERAL.....	63
3.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	63
<b>4.- HIPÓTESIS.....</b>	<b>65</b>
<b>5.- MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1.- MATERIAL Y MÉTODOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....</b>	<b>67</b>
5.1.1.- PREGUNTA CLÍNICA.....	67
5.1.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	67
5.1.3.- IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	67
5.1.4.- SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	68
5.1.5.- CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	69
5.1.6.- VALORACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	74
<b>5.2.- MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.....</b>	<b>75</b>
5.2.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	75

5.2.2.- POBLACIÓN A ESTUDIO.....	75
5.2.2.1.- Grupo A.....	75
5.2.2.1.1.- Criterios de inclusión.....	75
5.2.2.1.2.- Criterios de exclusión.....	75
5.2.2.2.- Grupo B.....	75
5.2.2.2.1.- Criterios de inclusión.....	75
5.2.2.2.2.- Criterios de exclusión.....	76
5.2.3.- PROTOCOLO DE INYECCIÓN.....	76
5.2.4.- PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	76
5.2.5.- PROCESADO E INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES.....	78
5.2.6.- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	80
5.2.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	81
<b>6.- RESULTADOS.....</b>	<b>83</b>
<b>6.1.- RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.....</b>	<b>83</b>
6.1.1.- IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	83
6.1.2.- SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	83
6.1.3.- CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	86
6.1.4.- ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	88
6.1.4.1.- Número de pacientes y criterios de inclusión.....	88
6.1.4.2.- Protocolos de inyección.....	89
6.1.4.3.- Protocolos de adquisición de imágenes.....	90
6.1.4.4.- Interpretación de las imágenes.....	91
6.1.4.5.- Resultados de los estudios incluidos.....	91
<b>6.2.- RESULTADOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.....</b>	<b>95</b>
6.2.1.- POBLACIÓN A ESTUDIO.....	95
6.2.1.1.- Grupo A.....	95
6.2.1.2.- Grupo B.....	96
6.2.2.- RESULTADOS DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN.....	97
6.2.2.1.- Grupo A.....	97
6.2.2.1.1.- Procedimiento quirúrgico.....	100
6.2.2.1.2.- Imágenes planares.....	101
6.2.2.1.3.- SPECT-TAC.....	101
6.2.2.1.4.- Falsos positivos de las imágenes.....	102
6.2.2.1.5.- Falsos negativos de las imágenes.....	120
6.2.2.1.6.- Comparación entre imágenes planares y SPECT-TAC.....	148
6.2.2.2.- Grupo B.....	149
6.2.2.2.1.- Procedimiento quirúrgico.....	149
6.2.2.2.2.- Imágenes planares.....	150
6.2.2.2.3.- SPECT-TAC.....	150
6.2.2.2.4.- Falsos positivos de las imágenes.....	152
6.2.2.2.5.- Falsos negativos de las imágenes.....	156
6.2.2.2.6.- Comparación entre imágenes planares y SPECT-TAC.....	160
6.2.3.- ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS GANGLIOS CENTINELA.....	161
6.2.3.1.- Grupo A.....	161
6.2.3.2.- Grupo B.....	161
6.2.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	162
6.2.4.1.- Grupo A.....	162
6.2.4.1.1.- Índice de migración y tasas de identificación prequirúrgica.....	162
6.2.4.1.2.- Tablas de contingencia cruzadas.....	162

6.2.4.1.2.1.- Imágenes planares.....	162
6.2.4.1.2.2.- SPECT-TAC.....	164
6.2.4.1.3.- Test de McNemar-Bowker. ....	165
6.2.4.1.4.- Concordancia entre las técnicas.....	166
6.2.4.1.4.1.- Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía.....	166
6.2.4.1.4.2.- Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía.....	167
6.2.4.1.4.3.- Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC. ....	168
6.2.4.1.5.- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Eficacia de las técnicas de imagen.....	169
6.2.4.1.5.1.- Imágenes planares.....	169
6.2.4.1.5.2.- SPECT-TAC.....	170
6.2.4.1.6.- Comparación de los resultados de las imágenes planares y la SPECT-TAC.....	171
6.2.4.2.- Grupo B.....	174
6.2.4.2.1.- Índice de migración y tasas de identificación prequirúrgica .....	174
6.2.4.2.2.- Tablas de contingencia cruzadas. ....	174
6.2.4.2.2.1.- Imágenes planares.....	174
6.2.4.2.2.2.- SPECT-TAC.....	176
6.2.4.2.3.- Test de McNemar-Bowker. ....	177
6.2.4.2.4.- Concordancia entre las técnicas.....	177
6.2.4.2.4.1.- Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía.....	177
6.2.4.2.4.2.- Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía.....	178
6.2.4.2.4.3.- Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC. ....	179
6.2.4.2.5.- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Eficacia de las técnicas de imagen.....	180
6.2.4.2.5.1.- Imágenes planares.....	180
6.2.4.2.5.2.- SPECT-TAC.....	181
6.2.4.2.6.- Comparación de los resultados de las imágenes planares y la SPECT-TAC.....	182
<b>7.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>185</b>
<b>7.1.- DISCUSIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.....</b>	<b>185</b>
<b>7.2.- DISCUSIÓN DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.....</b>	<b>191</b>
7.2.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	191
7.2.2.- TAMAÑO MUESTRAL.....	191
7.2.3.- PROTOCOLO DE INYECCIÓN. ....	191
7.2.4.- PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	193
7.2.5.- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	194
7.2.6.- LOCALIZACIÓN ANATÓMICA. ....	195
7.2.7.- TASAS DE IDENTIFICACIÓN.....	197
7.2.8.- FALSOS POSITIVOS.....	199
7.2.9.- FALSOS NEGATIVOS.....	201
7.2.10.- CONCORDANCIA. ....	204
7.2.11.- SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO. EFICACIA DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN. ....	205
7.2.12.- CONTROVERSIAS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LA SPECT-TAC EN LA LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	206
7.2.12.1.- Indicaciones.....	206
7.2.12.2.- Costes y tiempo de adquisición.....	208
7.2.12.3.- Dosis de radiación añadida .....	209
7.2.13.- POSIBLES DEFECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.....	209

<b>7.3.- CORRELACION ENTRE OBJETIVOS Y RESULTADOS .....</b>	<b>211</b>
7.3.1.- REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.....	211
7.3.2.- ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO PARA VALORAR LAS VENTAJAS DE LA SPECT-TAC.....	212
7.3.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO Y LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE.....	214
<b>8.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>215</b>
<b>9.- REFERENCIAS.....</b>	<b>217</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer de mama propuesta por la OMS.....	3
Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC.....	7
Tabla 3: Clasificación patológica pTNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC. ....	9
Tabla 4. Estadios del cáncer de mama TNM. ....	11
Tabla 5: Categorías del sistema BIRADS.....	13
Tabla 6: Radiotrazadores emisores de positrones para características específicas del cáncer de mama. ....	16
Tabla 7: Tamaños de las partículas utilizadas en la identificación del ganglio centinela. ....	30
Tabla 8: Dosis de radiación en mSv dependiendo del origen. ....	31
Tabla 9: Diferencias de morbilidad entre la biopsia selectiva del ganglio centinela y la linfadenectomía axilar.....	40
Tabla 10: Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama.....	41
Tabla 11: Artículos con pacientes que utilizan imágenes de fusión para la localización del ganglio centinela. ....	56
Tabla 12: Términos utilizados en la búsqueda bibliográfica. ....	68
Tabla 13: Preguntas para la evaluación de calidad de estudios de exactitud diagnóstica (QUADAS).....	70
Tabla 14: Valoración del índice kappa.....	82
Tabla 15: Resumen de los artículos incluidos en la revisión. ....	86
Tabla 16: Calidad metodológica de los estudios incluidos.....	87
Tabla 17: Pacientes y métodos de los estudios incluidos. ....	89
Tabla 18: Protocolos de adquisición de imágenes. ....	90
Tabla 19: Relación entre la tasa de detección y el IMC.....	92
Tabla 20: Número de ganglios centinela encontrados en cada técnica en el grupo A. ....	97
Tabla 21: Número de ganglios centinela encontrados en cada técnica en el grupo B. ....	149
Tabla 22: Tabla de contingencia cruzada entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo A. ....	163

Tabla 23: Tabla de contingencia cruzada entre la SPECT-TAC y la cirugía en el grupo A.....	164
Tabla 24: Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo A. ....	166
Tabla 25: Índices kappa entre las imágenes planares y la cirugía por número de ganglios en el grupo A.....	166
Tabla 26: Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía en el grupo A.....	167
Tabla 27: Índices kappa entre la SPECT-TAC y la cirugía por número de ganglios en el grupo A. ....	167
Tabla 28: Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC en el grupo A.....	168
Tabla 29: Índices kappa entre las imágenes planares y la SPECT-TAC por número de ganglios en el grupo A. ....	168
Tabla 30: Relación entre el resultado de las imágenes planares y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo A.....	169
Tabla 31: Relación entre el resultado de la SPECT-TAC y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo A. ....	170
Tabla 32: Tabla de contingencia cruzada entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo B. ....	175
Tabla 33: Tabla de contingencia cruzada entre la SPECT-TAC y la cirugía en el grupo B. ....	176
Tabla 34: Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo B. ....	177
Tabla 35: Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía en el grupo B.....	178
Tabla 36: Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC en el grupo B.....	179
Tabla 37: Relación entre el resultado de las imágenes planares y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo B.....	180
Tabla 38: Relación entre el resultado de la SPECT-TAC y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo B. ....	181

## ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Interfaz gráfica del programa informático de manejo de referencias <i>Sente</i> . ....	67
Imagen 2: Inyección intradérmica de radiotrazador.....	76
Imagen 3: Imágenes utilizadas en la interpretación de estudios SPECT-TAC. ....	79
Imagen 4: Imágenes planares de la paciente 5 del grupo A. Proyecciones lateral derecha y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	102
Imagen 5: SPECT-TAC de la paciente 5 del grupo A. Cortes axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP. ....	103
Imagen 6: Imágenes planares de la paciente 15 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	104
Imagen 7: SPECT-TAC de la paciente 15 del grupo A. Cortes axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP (abajo a la derecha). ....	105
Imagen 8: Imágenes planares de la paciente 21 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	106
Imagen 9: SPECT-TAC de la paciente 21 del grupo A. Cortes axial coronal y sagital de fusión e imagen MIP. ....	107
Imagen 10: Imágenes planares de la paciente 31 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	108
Imagen 11: SPECT-TAC de la paciente 31 del grupo A. Serie de cortes axiales con <i>zoom</i> en la axila izquierda. ....	109
Imagen 12: Imágenes planares de la paciente 47 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	110
Imagen 13: SPECT-TAC de la paciente 47 del grupo A. Cortes axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP. ....	111
Imagen 14: Imágenes planares de la paciente 99 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	112
Imagen 15: SPECT-TAC de la paciente 99 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.....	113
Imagen 16: Imágenes planares de la paciente 100 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	114
Imagen 17: SPECT-TAC de la paciente 100 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión. ....	115
Imagen 18: Imágenes planares de la paciente 105 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	116

Imagen 19: SPECT-TAC de la paciente 105 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión. ....	117
Imagen 20: SPECT-TAC de la paciente 120 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión. ....	119
Imagen 21: Imágenes planares de la paciente 2 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior con y sin enmascaramiento de los puntos de inyección.....	120
Imagen 22: SPECT-TAC de la paciente 2 del grupo A. Cortes coronal, sagital y axial de tac, SPECT y fusión. ....	121
Imagen 23: Imágenes planares de la paciente 7 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior con y sin enmascaramiento de los puntos de inyección.....	122
Imagen 24: SPECT-TAC de la paciente 7 del grupo A. Serie de cortes coronales de fusión.....	123
Imagen 25: Imágenes planares de la paciente 9 del grupo A. Proyecciones lateral derecha y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	124
Imagen 26: SPECT-TAC de la paciente 9 del grupo A. Cortes coronal, sagital y axial de tac, SPECT y fusión. ....	125
Imagen 27: Imágenes planares de la paciente 11 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	126
Imagen 28: SPECT-TAC de la paciente 11 del grupo A. Cortes axiales de tac y de fusión.....	127
Imagen 29: Imágenes planares de la paciente 18 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	128
Imagen 30: SPECT-TAC de la paciente 18 del grupo A. Corte axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP. ....	129
Imagen 31: Imágenes planares de la paciente 24 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	130
Imagen 32: SPECT-TAC de la paciente 24 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT y fusión con zoom sobre la axila izquierda. Imagen MIP. ....	131
Imagen 33: Imágenes planares de la paciente 29 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	132
Imagen 34: SPECT-TAC de la paciente 29 del grupo A. Cortes axiales de tac y de fusión.....	133
Imagen 35: Imágenes planares de la paciente 33 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	134
Imagen 36: SPECT-TAC de la paciente 33 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT y fusión. Imagen MIP. ....	135
Imagen 37: Imágenes planares de la paciente 34 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.....	136

Imagen 38: SPECT-TAC de la paciente 34 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión..... 137

Imagen 39: Imágenes planares de la paciente 51 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 138

Imagen 40: SPECT-TAC de la paciente 51 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT y fusión. Imagen MIP. .... 139

Imagen 41: Imágenes planares de la paciente 56 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 140

Imagen 42: SPECT-TAC de la paciente 56 del grupo A. Cortes axiales de tac y de fusión a diferentes niveles. .... 141

Imagen 43: Imágenes planares de la paciente 77 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 142

Imagen 44: SPECT-TAC de la paciente 77 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión..... 143

Imagen 45: Imágenes planares de la paciente 86 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 144

Imagen 46: SPECT-TAC de la paciente 86 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT, fusión y SPECT sin corrección de atenuación. .... 145

Imagen 47: Imágenes planares de la paciente 113 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 146

Imagen 48: SPECT-TAC de la paciente 113 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión. .... 147

Imagen 49: Imágenes planares de la paciente 8 del grupo B. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 152

Imagen 50: SPECT-TAC de la paciente 8 del grupo B. Serie de cortes sagitales de fusión..... 153

Imagen 51: Imágenes planares de la paciente 14 del grupo B. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 154

Imagen 52: SPECT-TAC de la paciente 14 del grupo B. Serie de cortes axiales de fusión..... 155

Imagen 53: Imágenes planares de la paciente 2 del grupo B. Proyecciones lateral derecha y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 156

Imagen 54: SPECT-TAC de la paciente 2 del grupo B. Cortes axiales de tac, SPECT, fusión y SPECT sin corrección de atenuación. .... 157

Imagen 55: Imágenes planares de la paciente 13 del grupo B. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección..... 158

Imagen 56: SPECT-TAC de la paciente 13 del grupo B. Corte axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP. .... 159



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Tipos de publicaciones encontradas en la búsqueda bibliográfica. ....	83
Gráfico 2: Número de estudios según el tipo de imágenes de fusión utilizadas. ....	84
Gráfico 3: Número de artículos según la patología a la que se aplica la búsqueda del ganglio centinela. ....	85
Gráfico 4: Distribución del número de pacientes por patología en los artículos publicados. ....	85
Gráfico 5: Tasas de detección del ganglio centinela. ....	94
Gráfico 6: Tamaño de los tumores del grupo A en el momento de la cirugía. ....	96
Gráfico 7: Número de ganglios centinela por pacientes en el grupo A. ....	100
Gráfico 8: Especificidad de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo A. ....	172
Gráfico 9: Valor predictivo negativo de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo A. ....	173
Gráfico 10: Especificidad de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo B. ....	182
Gráfico 11: Valor predictivo negativo de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo B. ....	183
Gráfico 12: Porcentaje de falsos positivos respecto al total de los depósitos por técnicas de imagen. ....	200
Gráfico 13: Porcentaje de falsos negativos de las técnicas de imagen respecto al total de ganglios extirpados en la cirugía. ....	203



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

ACR: *American College of Radiology*.  
Colegio Americano de Radiología.

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*.

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa.

BRCA1: *Breast Cancer 1*.

BRCA2: *Breast Cancer 2*.

CID: Carcinoma ductal *in situ*.

CPS: Cuentas por segundo. (Medida de actividad).

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EIO: Instituto Europeo de Oncología.

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*.

ER: Receptores de Estrógenos.

FDG: 2-Deoxi-2-Fluoro-D-Glucosa

ICRP: *International Commission on Radiological Protection*.

LEHR: *Low Energy High Resolution*. Baja energía resolución alta (colimadores).

LEUHR: *Low Energy Ultra-High Resolution*. Baja energía resolución ultra alta (colimadores).

LNMRI: resonancia magnética con nanopartículas linfotropas.

MIP: *Maximum Intensity Projection*.

NSABP: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OSEM/MLEM: *Ordered Subset Expectation Maximization/Maximum Likelihood Expectation Maximization*.

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PET-TAC: Tomografía por Emisión de Positrones- Tomografía Axial Computarizada.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

PR: Receptores de Progesterona.

QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*. Evaluación de la calidad de los estudios de exactitud diagnóstica.

RM: Resonancia Magnética

SPECT-TAC: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple – Tomografía Axial Computarizada.

SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple.

UICC: *International Union Against Cancer*.

UKCCCR: *United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research*.

IMC: Índice de Masa Corporal.

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*.



## 1.- INTRODUCCIÓN.

### 1.1.- CANCER DE MAMA.

#### 1.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de mama tiene un enorme impacto en la salud de la mujer<sup>1</sup>, es la neoplasia maligna más frecuente en la mayoría de países europeos, América del Norte y Australia y es algo menos frecuente en Asia y África<sup>2</sup>. En Europa una de cada 10 a 15 mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida. En Estados Unidos el riesgo de una mujer de fallecer a causa del cáncer de mama es de un 3,4%<sup>2</sup>. El cáncer de mama representa el 22% de los cánceres de la mujer; más del doble que el cáncer en cualquier otro órgano<sup>3</sup>. El cáncer de mama en varones es raro, y el razón mujer/hombre varía a lo largo del mundo entre 70 y 130.

La incidencia del cáncer de mama aumenta rápidamente con la edad, como muchos tumores epiteliales, alcanzando una meseta en la menopausia. En los años 90 la incidencia entre países variaba hasta 10 veces, lo que implica una importante diferencia geográfica en la distribución de los factores causantes. Esta diferencia entre países no parece deberse a una susceptibilidad genética. Estudios sobre población que ha migrado de una zona de baja incidencia a una de alta, han demostrado que la incidencia se iguala en una o dos generaciones, lo que sugiere una mayor importancia de los factores de riesgo ambientales<sup>4,5,6,7,8</sup>.

En los Estados Unidos, desde 1975 ha existido una tendencia al alza en la incidencia del cáncer de mama, dividiéndose la tendencia en 3 claras fases. La primera de 1975 y 1980 donde la incidencia era constante. Entre 1980 y 1987 la incidencia del cáncer de mama invasivo aumentó un 4% al año. Entre 1987 y 2002 aumentó un 0,3% al año. Parte del aumento de la incidencia se debe al aumento de la prevalencia de factores de riesgo como el retraso del primer embarazo y el descenso de la natalidad. El aumento de la incidencia entre 1980 y 1987 se debe a la introducción de las técnicas mamográficas de *screening*, que aumentaron el diagnóstico precoz. El leve y continuo aumento experimentado desde 1987 se debe probablemente al aumento del uso de las mamografías, el aumento de la obesidad y el uso de la terapia hormonal sustitutiva. La incidencia del cáncer de mama *in situ* ha aumentado mucho desde 1980 por el uso de la mamografía de *screening*<sup>9</sup>.

La etiología del cáncer de mama es multifactorial, implicando factores relacionados con la dieta, reproductivos y hormonales.

#### 1.1.2.- FACTORES Y MARCADORES DE RIESGO.

Existen varios factores y marcadores de riesgo establecidos para el cáncer de mama. Estos se pueden dividir en siete categorías principales.

##### 1.1.2.1.- Edad.

Excluyendo el sexo femenino, la edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de un cáncer de mama<sup>9</sup>. El riesgo estimado de ser diagnosticada de un cáncer de mama a los 30 años es 1 de cada 2000 mientras que a los 80 es 1 de cada 9<sup>10</sup>.

### **1.1.2.2.- Historia familiar de cáncer de mama.**

Las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, especialmente en familiares de primer grado, tienen más riesgo de desarrollar un cáncer de mama. Entre un 6% y un 19% de los cánceres de mama son atribuibles a la historia familiar<sup>11</sup>. El riesgo es mayor si existe más de un familiar afectado, si el cáncer ocurrió antes de la menopausia, o si era bilateral.

Existe un cáncer de mama hereditario en pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2. Las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida cercano al 85%<sup>12,13</sup>.

### **1.1.2.3.- Factores hormonales.**

La menarquia precoz, la menopausia tardía, un primer parto a término tardío (> de 35 años) y la nuliparidad aumentan el riesgo de cáncer de mama. Se ha postulado un aumento del riesgo de cáncer de mama con el aporte exógeno de hormonas, aunque este hecho es más controvertido<sup>14</sup>.

### **1.1.2.4.- Enfermedades proliferativas de la mama.**

Los antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, presentando un riesgo relativo a la población general de 2 si no presentan atipia y de 5 si la presentan (atipia ductal, hiperplasia lobular)<sup>9</sup>.

### **1.1.2.5.- Irradiación del tejido mamario en edades tempranas.**

La irradiación del tejido mamario en las primeras tres décadas de la vida se ha relacionado con un aumento de la incidencia de tumores<sup>9</sup>.

### **1.1.2.6.- Antecedentes personales de cáncer.**

Las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama presentan un 50% de probabilidades de desarrollar un cáncer de mama microscópico y un 20% de desarrollar un cáncer de mama clínicamente aparente en la otra mama, ocurriendo en un porcentaje de 1% a 2% al año<sup>15</sup>.

### **1.1.2.7.- Factores relacionados con el estilo de vida.**

Muchos estudios epidemiológicos han relacionado el riesgo de cáncer de mama con factores relacionados con el estilo de vida. La dieta y la nutrición son factores controvertidos. Se han relacionado factores geográficos dependiendo de la cantidad de ingesta de grasas<sup>16</sup>. No obstante, no está claro que el aumento de ingesta de grasas contribuya al desarrollo de cáncer de mama, puesto que los estudios no han sido capaces de separar este riesgo de otros factores de riesgo<sup>17</sup>. El consumo de alcohol tampoco ha sido claramente relacionado con un aumento de la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama<sup>18</sup>. Los implantes de silicona y el aborto no se relacionan con el cáncer de mama, y la lactancia puede proteger del cáncer de mama premenopáusico<sup>9</sup>.

### 1.1.3.- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

El mayor esfuerzo para la clasificación histológica del cáncer de mama lo ha hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS), que propuso la siguiente clasificación<sup>19</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer de mama propuesta por la OMS**

Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación (NOS)	8500/3
Carcinoma tipo mixto	
Carcinoma pleomórfico	8022/3
Carcinoma con células gigantes osteoclasticas	8035/3
Carcinoma lobulillar infiltrante	8520/3
Carcinoma tubular	8211/3
Carcinoma cribiforme	8201/3
Carcinoma medular	8510/3
Carcinoma mucinoso y otros con abundante mucina.	
Carcinoma mucinoso	8480/3
Cistoadenocarcinoma y carcinoma mucinoso con células en columna	8480/3
Carcinoma con células en anillo de sello	8490/3
Carcinoma papilar infiltrante	8503/3
Carcinoma micropapilar infiltrante	8507/3
Carcinoma apocrino	8401/3
Carcinoma metaplásico	8575/3
Carcinoma metaplásico epitelial puro	8575/3
Carcinoma metaplásico mixto epitelial/mesenquimal	8575/3
Carcinoma rico en lípidos	8314/3
Carcinoma adenoide quístico	8200/3
Carcinoma de células acínicas (acinosas)	8550/3
Carcinoma de células claras rico en glucógeno	8315/3
Carcinoma inflamatorio	8530/3
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	8520/2
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	8500/2
Carcinoma microinvasivo	

### **1.1.3.1.- Carcinoma *in situ*.**

El carcinoma *in situ* es una proliferación de células malignas epiteliales, en el sistema ducto-lobulillar que no muestra evidencia de romper la membrana basal ni invadir el estroma adyacente. Se distinguen dos tipos; ductal y lobulillar.

#### **1.1.3.1.1.- Carcinoma lobulillar no infiltrante o carcinoma lobulillar *in situ*.**

El carcinoma lobulillar no infiltrante se encuentra en la unidad ducto-lobulillar, es un proceso microscópico, que habitualmente se encuentra de manera incidental en asociación con otras anormalidades mamográficas. En su forma más clásica, descrita por Foote y Stewart<sup>20</sup>, es fácilmente identificable por el patólogo. Estos autores definieron sus características principales: hallazgo como incidencia, lesión no palpable, sin expresión macroscópica, generalmente multifocal y con capacidad de progresión. Es clínicamente inaparente y se diagnostica frecuentemente al realizar una biopsia por otra sospecha. En 1967 McDivitt<sup>21</sup>, en el seguimiento de mujeres no tratadas con mastectomía, describe un riesgo acumulado de desarrollo de carcinoma a los 20 años del 35 % en la misma mama, y del 25% en la mama contralateral.

#### **1.1.3.1.2.- Carcinoma ductal *in situ*, Carcinoma intraductal o ductal no infiltrante.**

El carcinoma ductal *in situ* (CID) agrupa un grupo heterogéneo de lesiones premalignas que son normalmente asintomáticas y no palpables, pero que pueden ser identificables mamográficamente como foco de microcalcificaciones<sup>22</sup>. Dependiendo de la diferenciación nuclear y de la diferenciación arquitectural se distinguen tres tipos de CID:

*CID pobremente diferenciado*: Compuesto de células con núcleos pleomorfos, necrosis celular y autofagocitosis. Las mitosis y las necrosis centrales están normalmente presentes. Este es el subtipo con mayor riesgo de invasión del estroma<sup>23</sup>.

*CID con diferenciación intermedia*: Las células muestran algún núcleo pleomorfo pero no tan marcado como en el pobremente diferenciado. La presencia de necrosis y calcificación es variable.

*CID bien diferenciado*: Contiene núcleos monomorfos y su patrón de crecimiento puede ser cribiforme y micropapilar. No hay necrosis.

Las lesiones pobremente diferenciadas suelen ser Neu (c-erbB-2) positivas, y menos frecuentemente positivas para receptores de estrógenos o progesterona al contrario que los bien diferenciados. Los carcinomas microinvasivos son infrecuentes y normalmente se asocian al CID pobremente diferenciado<sup>24</sup>.

### **1.1.3.2.- Carcinoma de mama infiltrante.**

Los cánceres de mama infiltrante son un grupo de tumores epiteliales malignos que se caracterizan por la invasión de tejidos adyacentes y su marcada tendencia a metastatizar en tejidos distantes. Se dividen en categorías ductales y lobulillares, con un gran número de variantes morfológicas y con tipos histológicos diferentes reconocidas.

#### *1.1.3.2.1.- Carcinoma lobulillar infiltrante.*

El carcinoma lobulillar infiltrante representa al 5%-15% de los tumores mamarios infiltrantes y es con frecuencia multicéntrico y bilateral<sup>25</sup>. Existen varios patrones, el clásico, sólido, alveolar, pleomorfo y mixto. Entre el 70% y el 95% tienen receptores de estrógenos positivos, y el 60%-70% tienen receptores de progesterona positivos<sup>26</sup>. La expresión de ERBB2 es menor que en el carcinoma ductal infiltrante, a excepción del patrón pleomorfo<sup>27</sup>.

#### *1.1.3.2.2.- Carcinoma ductal infiltrante (sin otra especificación o NOS).*

Es un grupo heterogéneo que representa el tipo de carcinoma más frecuente, entre el 40% y el 75% de las series publicadas<sup>28,29</sup>. El carcinoma ductal infiltrante es menos frecuente por debajo de los 40 años<sup>30</sup>. No tienen un aspecto macroscópico común, y pueden ser estrellados, irregulares o nodulares. Las células tumorales son de apariencia variable, frecuentemente con un citoplasma abundante y eosinofílico<sup>23</sup>. Si el carcinoma ductal infiltrante presenta un segundo tipo histológico (lobulillar) se define como mixto. Existen variantes del carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación, como el pleomórfico, con células gigantes osteoclasticas, coriocarcinomas. Aproximadamente el 70-80% presentan receptores positivos para estrógenos y el 15-30% son ERBB2 positivos<sup>23</sup>.

#### *1.1.3.2.3.- Carcinoma tubular.*

Es un tipo especial de carcinoma, con un pronóstico favorable, que representa aproximadamente un 2% de los tumores de mama infiltrantes<sup>23</sup>. Son pequeños y regulares con cierto pleomorfismo en los núcleos. Puede encontrarse asociado a un carcinoma ductal *in situ*. Los receptores de estrógenos y progesterona son siempre positivos y ERBB2 negativo<sup>31</sup>.

#### *1.1.3.2.4.- Carcinoma cribiforme infiltrante.*

También presenta muy buen pronóstico y representa el 0.8%-3.5% de los cánceres de mama<sup>32</sup>. Las células tumorales son pequeñas y muestran poco o moderado pleomorfismo. Los receptores de estrógenos son siempre positivos y los de progesterona en el 69% de los casos<sup>32</sup>.

#### *1.1.3.2.5.- Carcinoma medular.*

Representa entre el 1% y el 7% de los cánceres de mama. Presenta buen pronóstico. Se ha observado una mayor incidencia de este tipo de tumores en pacientes con mutaciones del gen BRCA1<sup>33,34</sup> y carece de expresión de receptores de estrógenos<sup>35</sup>.

#### *1.1.3.2.6.- Carcinoma mucinoso.*

Los carcinomas mucinosos puros representan aproximadamente el 2% de los cánceres de mama en pacientes mayores de 60 años y tienen un pronóstico favorable<sup>36</sup>. Presenta receptores de estrógenos<sup>37</sup>.

#### *1.1.3.2.7.- Carcinoma papilar infiltrante.*

Representa menos del 2% de los cánceres de mama y tiene un pronóstico relativamente bueno<sup>38</sup>.

#### **1.1.3.2.8.- Carcinoma micropapilar infiltrante.**

Está compuesto de pequeños “racimos” de células tumorales recubiertos de espacios similares a vasos dilatados. Son menos del 2% de los cánceres de mama y presentan frecuentemente invasión vascular y afectación linfática<sup>39</sup>.

#### **1.1.3.2.9.- Carcinoma apocrino.**

Se trata de un tipo raro de cáncer de mama que tan solo representa entre el 0.3% y el 4% del total de cánceres de mama y presentan características apocrinas por inmunohistoquímica en el 90% de las células<sup>40</sup>.

#### **1.1.3.2.10.- Carcinoma metaplásico.**

Es un grupo heterogéneo de tumores que se caracteriza por una mezcla de adenocarcinoma con áreas de células fusiformes, escamosas o con diferenciación mesenquimal. Representa menos del 1% de los tumores invasivos<sup>41</sup>. Existen dos formas; la puramente epitelial o la mixta epitelial/mesenquimal. Los receptores para estrógenos y progesterona son negativos<sup>33</sup>.

#### **1.1.3.2.11.- Carcinoma rico en glucógeno.**

Es un tipo raro de cáncer (1%-3%) en el que más del 90% de las células tumorales tienen un citoplasma rico en glucógeno<sup>42</sup>. Los receptores hormonales son similares al carcinoma ductal *in situ* sin otra especificación.

#### **1.1.3.2.12.- Carcinoma rico en lípidos.**

El 90% de sus células tienen un alto contenido citoplasmático de lípidos<sup>43</sup>.

#### **1.1.3.2.13.- Carcinoma adenoide quístico.**

Es el carcinoma de mama que es muy similar al homónimo de las glándulas salivares<sup>44</sup>.

#### **1.1.3.2.14.- Enfermedad de Paget del complejo areola-pezón.**

Es una forma rara de cáncer que se caracteriza por la presencia de células tumorales intraepiteliales. Está frecuentemente asociado a un carcinoma ductal *in situ* y/o un tumor infiltrante. Se puede presentar con o sin tumor subyacente<sup>45</sup>. Su incidencia se estima entre el 1% y el 3%<sup>46</sup>.

#### **1.1.3.2.15.- Carcinoma inflamatorio.**

Es un tipo de cáncer de mama avanzado con importante infiltración linfática<sup>24</sup>.

### **1.1.4.- CLASIFICACIÓN TNM.**

En enero de 2003 comenzó la aplicación de un nuevo sistema de estadificación del cáncer de mama propuesto por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)<sup>47</sup>. La nueva versión cuenta con la ventaja de que se corresponde exactamente con la edición actual del sistema de gradación de la *International Union Against Cancer* (UICC) lo que facilita el intercambio de información entre centros oncológicos<sup>48</sup>.

Las nuevas técnicas en el diagnóstico del cáncer de mama, incluyendo la mamografía de cribado, que descubre muchos cánceres con pequeño tamaño, la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) con el uso de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares para la detección de metástasis linfáticas, que hace años no se hubieran detectado, y la experiencia acumulada, han puesto en evidencia la debilidad del sistema antiguo de estadificación y, en consecuencia, han hecho necesario el desarrollo de uno nuevo. En la Tabla 2 se resume la clasificación TNM del cáncer de mama.

Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede medir el tumor primario.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (LCIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor asociado. Si existe tumor asociado se clasifica según su tamaño.
T1	Tumor $\leq 2$ cm. en su diámetro mayor.
T1mic	Microinvasión $\leq 0,1$ cm. en su diámetro mayor.
T1a	Tamaño tumoral $> 0,1$ cm. pero $\leq 0,5$ cm. en su diámetro mayor.
T1b	Tamaño tumoral $> 0,5$ cm. pero $\leq 1$ cm. en su diámetro mayor.
T1c	Tamaño tumoral $> 1$ cm. pero $\leq 2$ cm. en su diámetro mayor.
T2	Tamaño tumoral $> 2$ cm. pero $\leq 5$ cm. en su diámetro mayor.
T3	Tamaño tumoral $> 5$ cm. en su diámetro mayor.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión la pared costal o la piel.
T4a	Afectación de la pared torácica sin incluir el pectoral mayor.
T4b	Edema de piel (incluyendo piel de naranja), ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites en la piel de la misma mama.
T4c	T4a y T4b juntos.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC

Extensión a ganglios linfáticos regionales (N).	
Nx	No se pueden estudiar los ganglios linfáticos regionales. (p. ej. si han sido extirpados previamente)
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios regionales ipsilaterales móviles.
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales, fijos entre sí o a otras estructuras o metástasis clínicamente aparentes* de la mama interna ipsilateral en ausencia de metástasis axilares clínicamente aparentes.
N3	Metástasis en los ganglios infraclaviculares ipsilaterales, o de la mama interna ipsilaterales clínicamente aparentes* con ganglios axilares homolaterales visibles clínicamente o metástasis en los ganglios supraclaviculares homolaterales con o sin afectación de los nódulos de la axila o de la mama interna.
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales y en ganglios axilares.
N3b	Metástasis en ganglios homolaterales de la mama interna y en ganglios axilares.
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.
Presencia de metástasis a distancia (M).	
Mx	No se puede estudiar la presencia de metástasis.
M0	No existen metástasis.
M1	Existen metástasis a distancia.

La invasión de los ganglios linfáticos y/o las metástasis a distancia ocurren antes de que sean clínicamente visibles. Por esto, tras la intervención quirúrgica y el examen histopatológico de los tejidos extirpados pueden existir hallazgos que modifiquen la clasificación TNM. Es por esto por lo que existe una clasificación patológica para clasificar estos hallazgos, y debe ser estudiada junto con la clasificación TNM clínica<sup>49</sup>. Esta no reemplaza a la clasificación clínica y deben ser mantenidas ambas en la historia clínica del paciente. La clasificación clínica es utilizada para seleccionar la terapia y la patológica puede ser utilizada como guía para la

\* Clínicamente aparentes se refiere a observados con el examen clínico o con pruebas de imagen distintas de la linfogammagrafía.

aplicación de terapias adyuvantes, la estimación del pronóstico y la valoración de resultados<sup>49</sup>. La clasificación TNM patológica del cáncer de mama se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Clasificación patológica pTNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC.

**Tumor primario (pT). Se utilizan los mismos criterios que en la clasificación clínica.**

**Extensión a ganglios linfáticos regionales (pN)\*.**

pNX	No se pueden estudiar los ganglios linfáticos regionales (p. ej. si han sido extirpados previamente).
pN0	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales. Sin estudio adicional para células tumorales aisladas <sup>†</sup> .
pN0(i-)	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales, con estudio inmunohistoquímico negativo.
pN0(i+)	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales, con estudio inmunohistoquímico positivo, pero con el grupo de células $\leq 0,2$ mm.
pN0(mol-)	Ausencia de metástasis por estudios histológicos en ganglios regionales con estudio molecular negativo (PCR) <sup>‡</sup> .
pN0(mol+)	Ausencia de metástasis por estudios histológicos en ganglios regionales con estudio molecular positivo (PCR).
pN1	Metástasis en 1 - 3 ganglios axilares y/o en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por el estudio del ganglio centinela pero sin apariencia clínica.
pN1mi	Micrometástasis $>0,2$ mm y $\leq 2,0$ mm.
pN1a	Metástasis en 1 - 3 ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en la cadena de la mamaria interna con afectación microscópica detectada por el estudio del ganglio centinela sin apariencia clínica.

\* Clasificación basada en la disección axilar de los ganglios linfáticos con o sin biopsia selectiva del ganglio centinela. Si la clasificación está basada únicamente en el estudio del ganglio centinela, sin realizar posteriormente la disección de los ganglios linfáticos de la axila se añade al final las siglas "sn" (*sentinel node*).

<sup>†</sup> Células tumorales aisladas se definen como grupos de células con un tamaño menor o igual a 0,2 mm. normalmente detectadas por estudio inmunohistoquímico pero que pueden ser verificadas con tinción hematoxilina-eosina. Normalmente no muestran actividad metastásica.

<sup>‡</sup> Reacción en cadena de la polimerasa/transcriptasa inversa.

Tabla 3: Clasificación patológica pTNM del cáncer de mama según la 6ª edición del manual de la AJCC.

pN1c	Metástasis en 1 - 3 ganglios axilares y en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por el estudio del ganglio centinela sin apariencia clínica.*
pN2	Metástasis en 4 - 9 ganglios axilares o en ganglios clínicamente visibles en la mamaria interna en ausencia de metástasis en la axila.
pN2a	Metástasis en 4 - 9 ganglios de la axila (al menos una de las metástasis > 2,0 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios clínicamente aparentes de la mamaria interna en ausencia de metástasis en la axila.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o metástasis en los infraclaviculares o metástasis en ganglios clínicamente aparentes de la mamaria interna con afectación de más de un ganglio de la axila o metástasis en más de tres ganglios axilares con ausencia de metástasis microscópica en la mamaria interna o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos una de las metástasis > 2,0 mm), o metástasis en los ganglios infraclaviculares.
pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente aparentes de la mamaria interna ipsilateral en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o metástasis en más de tres ganglios axilares y afectación microscópica en los ganglios de la mamaria interna detectada en el estudio del ganglio centinela pero no visible clínicamente.
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilateral.
<b>Metástasis a distancia (pM): Se utilizan los mismos criterios que en la clasificación clínica.</b>	

La clasificación TNM ofrece una descripción precisa de la extensión del tumor, pero en un caso como la mama con 15 posibles categorías T, 7 posibles N y 3 posibles M, resulta en más de 300 combinaciones TNM posibles sin tener en cuenta la clasificación patológica, por lo que se hace necesario condensar las combinaciones en estadios (Tabla 4<sup>49</sup>).

\* Si la metástasis de los ganglios de la mamaria interna se asocia con más de tres ganglios axilares afectados se clasifica como pN3b, para reflejar el pronóstico más desfavorable.

Tabla 4. Estadios del cáncer de mama TNM.

0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N2	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Los cambios fundamentales entre la 5ª y la 6ª edición del manual de la AJCC son los siguientes<sup>49</sup>:

- Las micrometástasis se distinguen de las células tumorales aisladas por el tamaño y por la evidencia de actividad histológica maligna.
- Se han añadido identificadores para indicar el uso de técnicas como la biopsia selectiva del ganglio centinela y las nuevas técnicas moleculares e inmunohistoquímicas.
- Se han realizado subdivisiones del estadio N dependiendo del número de ganglios axilares que presentan metástasis.

\* T1 incluye T1mic.

- Las metástasis en ganglios infraclaviculares se han añadido al estadio N3.
- Se reclasifican la metástasis en los ganglios de la mamaria interna basándose en el método de su detección y en la presencia o ausencia de afectación de los axilares. La metástasis microscópica hallada con la biopsia selectiva del ganglio centinela empleando linfogammagrafía, y no por estudios de imagen o examen clínico, se clasifica como N1. Si hay afectación macroscópica de los ganglios detectada por estudios de imagen o por examen clínico, se clasifica como N2 si no hay también afectación de ganglios axilares y como N3 si hay afectación de ganglios de ambas.
- Las metástasis en los ganglios supraclaviculares se reclasifican como N3 en vez de clasificarse como M1.

### **1.1.5.- DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.**

#### ***1.1.5.1.- Exploración.***

##### *1.1.5.1.1.- Autoexploración mamaria.*

Todavía se les indica a las mujeres que se realicen autoexploración mamaria periódica, aunque ha sido claramente demostrado que no produce un diagnóstico más precoz y no existen evidencias de que las mujeres que realizan una autoexploración periódica presenten menor tasa de mortalidad por cáncer de mama que las mujeres que no la realizan<sup>50,51</sup>. No obstante la autoexploración puede aportar información útil en algunos casos.

##### *1.1.5.1.2.- Examen clínico.*

Debe ser realizado por personal médico especializado y se debe tener en cuenta la historia clínica del paciente y sus factores de riesgo<sup>52</sup>. Los signos más típicos asociados al cáncer son nódulos duros, bordes irregulares, afectación de la piel, no móviles (fijos al pectoral o a la pared torácica), telorragia, adenopatías axilares o aspecto eczematoso del pezón revelando una enfermedad de Paget del complejo areola-pezón.

La sensibilidad de la exploración clínica es relativamente baja para los tumores T1, situándose alrededor del 70% (en los mayores de 1 cm), lo que contribuye al diagnóstico precoz<sup>53</sup>. La especificidad de esta técnica también es baja. Aún hoy en día, la alta sospecha clínica de un proceso tumoral es una buena indicación para la biopsia en ausencia de otras pruebas diagnósticas que verifiquen la benignidad del proceso. La exploración clínica es, por tanto, un método diagnóstico limitado, aunque resulta útil para aportar información a los pacientes y concienciarlos de la necesidad de realizar un diagnóstico precoz.

#### ***1.1.5.2.- Diagnóstico por imagen.***

##### *1.1.5.2.1.- Mamografía.*

La mamografía es el mejor método de *screening* para detectar y diagnosticar lesiones de mama. El examen mamográfico periódico de mujeres asintomáticas ha demostrado disminuir la mortalidad del cáncer de mama en un 29%-45%<sup>54,55,56,57</sup>. La primera mamografía debería realizarse a los 35 años, y realizarse anualmente a partir de los 40 años<sup>58</sup>. Las mujeres que tienen un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer de mama antes de la menopausia

deberían empezar el *screening* 10 años antes de la edad de diagnóstico de su familiar<sup>59</sup>. Las mamografías de *screening* deben incluir proyecciones craneocaudales y oblicuas mediolaterales de cada mama.

La mamografía diagnóstica se realiza en pacientes que presentan signos o síntomas de patología mamaria. Frecuentemente es necesario realizar otras proyecciones o magnificaciones para visualizar mejor las lesiones, comparar con mamografías previas, realizar un examen clínico, ecografía y en ocasiones resonancia magnética para investigar lesiones mamarias.

A pesar de ser un método diagnóstico que tiene una alta utilidad, su número de falsos negativos (4%-34%)<sup>60</sup> hace que una mamografía negativa no descarte el cáncer de mama.

Las mamografías deben ser realizadas con la correcta metodología y equipamiento que permita obtener la máxima información clínica con una dosis de radiación lo más baja posible<sup>61,62</sup>. En muchos centros se dispone actualmente de mamógrafos digitales. Los mamógrafos digitales permiten obtener imágenes de alta calidad con dosis de radiación menores a las necesarias con los mamógrafos analógicos, permiten compensar errores de exposición y obtener imágenes de alto rango dinámico. Las mamografías digitales favorecen la detección de alteraciones en mamas densas<sup>63</sup>, no obstante su resolución espacial todavía es menor que en las imágenes analógicas, lo que dificulta la caracterización de las lesiones.

Para mejorar la calidad de los informes de las mamografías el Colegio Americano de Radiología (ACR), en colaboración con otras asociaciones desarrolló el sistema BIRADS (*Breast Imaging Reporting And Data Systems*)<sup>64</sup>, que crea un formato estandarizado para la elaboración de informes, reduce el número de informes ambiguos y facilita la recogida y evaluación de datos. El sistema BIRADS cuenta con 6 categorías que se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Categorías del sistema BIRADS.	
Categoría 0	Estudio incompleto. Son necesarios más estudios de imagen.
Categoría 1	Estudio normal.
Categoría 2	Hallazgos benignos, sin evidencia de malignidad.
Categoría 3	Hallazgos probablemente benignos, se sugiere seguimiento a los 6 meses para evaluar la estabilidad de las lesiones con baja probabilidad de malignidad. El 98% de estas lesiones son benignas <sup>65</sup> .
Categoría 4	Anormalidad sospechosa de malignidad, se debe considerar la realización de una biopsia. Lesiones de esta categoría tienen una probabilidad de un 30% de ser malignas <sup>65</sup> .
Categoría 5	Anormalidad muy sugerente de malignidad, tiene una morfología característica de cáncer. El valor predictivo positivo es del 97% <sup>65</sup> .

Los posibles riesgos carcinógenos de las mamografías son similares a otras pruebas radiológicas y deben evaluarse en términos de coste-beneficio<sup>66</sup>. En la mamografía en particular el riesgo de no detectar un cáncer en estadios iniciales supera ampliamente al riesgo de provocar un cáncer inducido por la radiación utilizada, no obstante se deben tomar medidas de protección especiales en caso de pacientes con la mutación de los genes BRCA1 o BRCA2 ya que presentan una especial susceptibilidad al daño inducido por las radiaciones ionizantes<sup>67,68</sup>.

#### *1.1.5.2.2.- Ecografía.*

La ecografía de mama se utiliza de rutina en la mayoría de centros, como un complemento esencial para el examen clínico y la mamografía en la evaluación de tumores mamarios. La ecografía no solo distingue masas quísticas de sólidas, sino que aporta información útil para diferenciar masas de origen maligno de masas de origen benigno, aportando información que no es asequible a la mamografía<sup>69,70</sup>. Se deben usar sondas de alta frecuencia, igual o por encima de 10 MHz. Recientemente se han implantado equipos digitales que aumentan la definición y los detalles de la imagen por ecografía. Se debe realizar un examen cuidadoso por cuadrantes de ambas mamas.

Cuando se usa la ecografía junto a la mamografía aumenta la exactitud diagnóstica de ambas, presentando una sensibilidad conjunta mayor del 90% y una especificidad mayor del 98%<sup>71,72</sup>. La ecografía se debe usar como una prueba complementaria a la mamografía y no debe ser utilizada como método diagnóstico único en las lesiones mamarias.

#### *1.1.5.2.3.- Galactografía o Ductografía.*

La galactografía o ductografía es un método diagnóstico de elección en pacientes con telorragia o telorrea espontáneas de un ducto. Varios estudios han demostrado una incidencia de un 10% a un 15% de cáncer de mama en pacientes con secreción unilateral de contenido seroso o hemático<sup>73,74</sup>, siendo la incidencia de cáncer similar en ambos grupos. No obstante la lesión más frecuentemente encontrada en estas pacientes es el papiloma intraductal benigno.

Otro tipo de secreción por el pezón, como la secreción lechosa, verde o amarillenta no está relacionada con el cáncer.

La galactografía no está indicada en pacientes embarazadas o lactantes, en las que la secreción ocurre a través de varios conductos. Tampoco debe ser utilizada en pacientes que padecen mastitis.

La evaluación de pacientes con telorragia o telorrea debe iniciarse con mamografía, y si esta no presenta hallazgos realizar la galactografía.

#### *1.1.5.2.4.- Resonancia magnética.*

La resonancia magnética de la mama está empezando a desarrollar un papel muy importante en la detección, caracterización, estadificación y monitorización del cáncer de mama. La resonancia con contraste permite una evaluación preoperatoria más exacta de las lesiones mamarias. Puede encontrar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales no sospechadas en pacientes con una lesión única en mamografía<sup>75,76</sup>.

La resonancia se caracteriza por su elevada sensibilidad, entre el 95% y el 100% para el carcinoma infiltrante, y alrededor del 80% para carcinoma *in situ*. El valor predictivo negativo para carcinomas infiltrantes ronda el 100%. Casi todos los autores están de acuerdo con estas cifras de sensibilidad, lo que continúa en discusión es la especificidad de la prueba que ronda el 80% utilizando la tecnología más avanzada<sup>77</sup>.

#### 1.1.5.2.5.- *Gammagrafía.*

En la última década algunos radiotrazadores catiónicos marcados con <sup>99m</sup>Tc originalmente desarrollados para realizar imágenes de perfusión miocárdica, han resultado de utilidad para evaluar procesos y funciones específicas de las células de tumores malignos. Estos cationes lipofílicos incluyen varios trazadores como el <sup>99m</sup>Tc-MIBI, el <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin y el <sup>99m</sup>Tc-Furifosmin, que comparten mecanismos biofísicos y propiedades farmacocinéticas similares<sup>78</sup>. De estos trazadores, el más ampliamente utilizado en la literatura para caracterizar lesiones mamarias es el <sup>99m</sup>Tc-MIBI.

El papel de la gammagrafía con sestamibi marcado con <sup>99m</sup>Tc en la evaluación de lesiones mamarias palpables y no palpables sigue siendo incierto. Si bien, la imagen con sestamibi ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad razonable detectando cuales de las lesiones palpables son malignas, todavía tiene un rol muy limitado en lesiones no palpables<sup>79</sup>. Algunos estudios han demostrado una sensibilidad entre el 95% y el 97% en tumores de mama mayores de 1 cm. La sensibilidad por debajo de este tamaño es mucho menor, rondando el 56% para lesiones entre 0,5-1 cm. y alrededor del 26% de las menores de 0,5 cm. La especificidad de la imagen con <sup>99m</sup>Tc-MIBI se sitúa entre el 73% y el 90%<sup>80</sup>.

#### 1.1.5.2.6.- *Tomografía por emisión de positrones (PET).*

La tomografía por emisión de positrones es una técnica no invasiva que permite medir la concentración de diversos radiotrazadores emisores de positrones en el organismo. Dependiendo del radiotrazador administrado, se puede utilizar la PET para evaluar varios procesos fisiológicos y bioquímicos. La PET es una técnica muy sensible que tiene la capacidad de detectar concentraciones picomolares de radiotrazador y posee una resolución muy superior a otras técnicas de medicina nuclear basadas en la emisión de fotones gamma. Actualmente las imágenes PET pueden reflejar diferentes procesos de las células, como el metabolismo de la glucosa, la proliferación celular, la perfusión y la hipoxia<sup>81</sup>. Aproximadamente el 95% de los estudios PET son realizados en pacientes que tienen una sospecha de cáncer, o un cáncer conocido y casi todos estos estudios se realizan con el mismo radiotrazador, un análogo de la glucosa, el <sup>18</sup>F 2-Deoxi-2-Fluoro-D-Glucosa (FDG).

La imagen PET con FDG aporta mayor sensibilidad y mayor especificidad sobre la extensión de la enfermedad a las imágenes morfológicas y anatómicas. La FDG-PET se ha convertido en un procedimiento estándar en un gran grupo de tumores<sup>82</sup>. La actividad metabólica de FDG en los tejidos tumorales aporta información sobre su biología y puede utilizarse para diferenciar lesiones benignas y malignas, identificar el tumor primario y sus metástasis, evaluar la respuesta al tratamiento y valorar la agresividad de los tumores.

Las primeras imágenes de PET en pacientes con cáncer de mama fueron publicadas por Minn y Soini<sup>83</sup> en 1989 utilizando una gammacámara de coincidencia.

El cáncer de mama presenta una moderada avidéz por la FDG, por lo que resulta una prueba con una sensibilidad limitada en el diagnóstico de tumores de mama de pequeño tamaño, lo que impide utilizar esta técnica como *screening* de pacientes asintomáticas. Además una PET negativa en pacientes con sospecha de cáncer de mama no descarta la enfermedad. Por lo tanto, la PET no debe ser utilizada de rutina en el diagnóstico de tumores mamarios, y no reduce significativamente la necesidad de procedimientos invasivos. Los avances tecnológicos como los equipos PET dedicados a la imagen de mama (mamografía por emisión de positrones) pueden mejorar la sensibilidad de la PET en el diagnóstico del cáncer de mama. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado la PET diagnostica con una elevada exactitud la extensión de la enfermedad, especialmente la afectación de los ganglios linfáticos regionales.

En los últimos años se han desarrollado multitud de radiotrazadores que pueden ser utilizados en el futuro en el diagnóstico de cáncer de mama, y que se utilizan como marcadores de multitud de procesos biológicos tumorales<sup>77</sup>. (Tabla 6)

**Tabla 6: Radiotrazadores emisores de positrones para características específicas del cáncer de mama.**

<sup>18</sup> F-FDG	Metabolismo de glucosa.
<sup>11</sup> C-Metionina	Metabolismo de aminoácidos.
<sup>18</sup> F-FES (16-fluoro-17-estradiol)	Expresión de receptores hormonales.
<sup>18</sup> F-FLT (fluoro-L-timidina)	Proliferación celular.
<sup>18</sup> F-Anexina V	Marcador de apoptosis.
<sup>18</sup> F-MISO (fluoromisonidazol)	Marcador de hipoxia.
<sup>18</sup> F-FETA (fluoroetanidazol)	Marcador de hipoxia.
<sup>18</sup> F-FAZA (fluoroazomicina arbinosido)	Marcador de hipoxia.
<sup>64</sup> Cu-ATSM (diacetil-bis-N-4-metiliosemicarbazone)	Marcador de hipoxia.
<sup>18</sup> F-Galacto-RGD	Marcador de angiogénesis.
<sup>11</sup> C-Iressa	Transducción de señales.
<sup>15</sup> O-H <sub>2</sub> O	Perfusión.

### **1.1.5.3.- Métodos de toma de muestras guiados por imagen.**

Recientemente ha aumentado mucho el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables, que requieren una evaluación minuciosa. Una aproximación diagnóstica adecuada permite identificar qué tipo de lesiones son susceptibles de ser biopsiadas. Se estima que en los Estados Unidos de América se realizan anualmente 1,2 millones de biopsias, de las cuales tan solo alrededor del 20% corresponden a patología maligna, siendo un número significativo las biopsias de patologías benignas<sup>84,85</sup>. Tradicionalmente las lesiones no palpables eran evaluadas mediante biopsias escisionales pero, dado el porcentaje de lesiones benignas, actualmente los

métodos preferidos para la toma de muestra son la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y la biopsia con aguja gruesa (BAG).

Cuando se encuentran microcalcificaciones u otras lesiones no visibles por ecografía es necesario utilizar un equipo con guía estereotáxica<sup>86</sup>. Cuando la lesión es visible tanto por mamografía como por ecografía, es la ecografía el método de elección para guiar la toma de muestras. La ecografía permite visualizar las lesiones en tiempo real y es costo-efectiva, además de ser más cómoda para las pacientes. La inmensa mayoría de las lesiones no palpables que son susceptibles de biopsia son biopsiadas por métodos percutáneos guiados por imagen. Si se obtiene un diagnóstico de benignidad (fibroadenoma por ejemplo) no es necesario realizar más exploraciones y se le realiza seguimiento a la paciente. Cuando existen microcalcificaciones o densidades nodulares, con un diagnóstico de benignidad menos específico, debería realizarse mamografía en el transcurso de 4 a 6 meses<sup>87</sup>. La indicación obvia para una biopsia escisional es un resultado de malignidad en una biopsia guiada por imagen.

La confirmación histológica de malignidad obtenida mediante una biopsia guiada por imagen ofrece dos importantes ventajas sobre la biopsia escisional. La primera es que facilita el planteamiento quirúrgico, y permite una adecuada resección de la lesión con los márgenes pertinentes. La segunda es que manteniendo el tumor *in situ* permite realizar con mayor exactitud la biopsia selectiva del ganglio centinela, al no alterar de manera significativa el drenaje linfático de la zona<sup>88</sup>.

## **1.1.6.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.**

### ***1.1.6.1.- Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.***

#### ***1.1.6.1.1.- Biopsia escisional.***

Cuando no es posible realizar una biopsia guiada por imagen o cuando los hallazgos de esta discordantes con las imágenes diagnósticas es necesario realizar una biopsia escisional, que es de utilidad en el diagnóstico, y puede resultar ser el tratamiento adecuado de algunas lesiones. Cuando las lesiones no palpables son visibles por ecografía, se puede utilizar ésta en el procedimiento quirúrgico, y si no son visibles es necesaria la colocación de un arpón bajo guía mamográfica. Tras la realización de la biopsia se envía el material obtenido al anatomopatólogo y se realiza una radiografía para asegurar que se ha extirpado la lesión.

#### ***1.1.6.1.2.- Tratamiento quirúrgico del carcinoma ductal in situ.***

Aunque Broders definió por primera vez la entidad patológica del carcinoma ductal *in situ* (CID) en 1932<sup>89</sup>, esta es una entidad que ha sido muy poco frecuente hasta mediados de los años 70 debido a la escasa asociación de estos tumores no infiltrantes con lesiones palpables. Desde la introducción de la mamografía como método de *screening* ha habido un incremento significativo del número de CID. El tratamiento tradicional del CID era la mastectomía, pero estudios realizados en las dos últimas décadas demuestran que tanto las pacientes tratadas con mastectomía como las tratadas con cirugía conservadora presentan unas tasas de supervivencia equivalentes<sup>90</sup>, aunque el tratamiento conservador presenta mayor tasa de recurrencia local.

Otro punto de discusión es la aplicación de radioterapia adyuvante. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) realizó un ensayo en 2006 en el que confirmó que la cirugía conservadora seguida de radioterapia local ofrecía un mejor control de la enfermedad local que la cirugía conservadora sola<sup>91</sup>. No obstante, existen estudios retrospectivos que sugieren que en el caso de que los márgenes de la pieza no estén afectados no es necesario el uso de radioterapia<sup>92</sup>.

La elección del tipo de tratamiento en el CID es una situación en la que intervienen muchos factores, como el tamaño del tumor, el grado, el margen de tejido sano de la pieza quirúrgica, por tanto es necesario realizar un estudio individualizado por paciente para seleccionar el tratamiento más adecuado.

El papel de la disección de los ganglios axilares en el CID es limitado. En teoría el CID es un tumor no infiltrante, por lo que no se debe esperar que existan metástasis linfáticas. Sin embargo, hasta el 20% de los tumores *in situ* diagnosticados por biopsia de aguja gruesa están asociados a un cáncer invasivo concomitante. Se puede considerar la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela en las pacientes en las que se ha decidido realizar mastectomía y en las pacientes que tienen un CID de gran tamaño.

#### **1.1.6.1.3.- Tratamiento quirúrgico de los estadios I y II del cáncer de mama.**

El cáncer de mama en estadios iniciales (estadios I y II) puede ser tratado con éxito tanto con mastectomía como con cirugía conservadora. La eficacia de la cirugía conservadora ha sido estudiada en varios estudios prospectivos, uno de los más frecuentemente citados es el estudio B-06 de la *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* publicado por Fisher en 1989<sup>93</sup>. En este estudio se incluyeron más de 1800 mujeres con tumores de hasta 4 cm. con un estadio axilar N0 o N1 y fueron asignadas de manera aleatoria a tres grupos de tratamiento; mastectomía radical modificada, cirugía conservadora seguida de linfadenectomía axilar y radioterapia, o cirugía conservadora seguida tan solo de linfadenectomía axilar. Se excluyeron del estudio las pacientes que presentaban los márgenes de la resección del tumor afectados y se realizó un seguimiento durante 8 años. No hubo diferencias significativas en la supervivencia en ninguno de los grupos. No obstante, las pacientes que recibieron radioterapia tuvieron menor incidencia de recidiva local. En un seguimiento a largo plazo (20 años) de estas pacientes siguió sin observarse una diferencia significativa de la supervivencia<sup>94</sup>.

Dados estos resultados, la elección del tipo de tratamiento quirúrgico debe ser individualizada para cada paciente. Uno de los aspectos más importantes para seleccionar el tipo de tratamiento es la relación del tamaño del tumor con el tamaño de la mama, para que este permita un buen resultado cosmético tras la realización de la tumorectomía. Además es posible utilizar quimioterapia neoadyuvante para reducir el tamaño tumoral y permitir así realizar cirugía conservadora. Las pacientes con tumores multicéntricos suelen requerir mastectomía.

#### 1.1.6.1.4.- *Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama localmente avanzado.*

Las pacientes que presentan un estadio avanzado del cáncer de mama (tumores T3 y T4 o N2) se han tratado tradicionalmente mediante mastectomía radical modificada con quimio y radioterapia adyuvante. Estudios clínicos han demostrado que utilizando quimioterapia neoadyuvante es posible conseguir que hasta un 25%-30% sean candidatas a cirugía conservadora<sup>95</sup>. El incremento del riesgo de recurrencia o recidiva local es pequeño y se considera un incremento del riesgo aceptable<sup>96</sup>.

Si la quimioterapia neoadyuvante no consigue una disminución suficiente del tamaño tumoral, debe considerarse la mastectomía radical modificada o la radioterapia previa. El objetivo de la cirugía es conseguir el mayor control local posible para evitar las recidivas en la pared torácica. La mayoría de tumores consiguen controlarse mediante mastectomía radical modificada, aunque a veces es necesaria una resección en bloque. La mayoría de los defectos pueden de piel y tejidos blandos pueden repararse con un colgajo miocutáneo<sup>97</sup>.

#### 1.1.6.1.5.- *Estadificación linfática axilar.*

La estadificación linfática axilar tiene dos objetivos fundamentales; obtener información pronóstica e información que pueda ayudar a elegir el tratamiento. Tanto la presencia de metástasis axilares como el número de ganglios linfáticos afectados por el proceso tumoral son factores pronósticos muy importantes en el cáncer de mama, incluidas las pacientes que han recibido quimioterapia. Se han estudiado multitud de factores pronósticos en el cáncer de mama, pero ninguno de ellos predice el curso de la enfermedad con mayor exactitud que la afectación linfática axilar<sup>97</sup>.

La linfadenectomía axilar incluye la extirpación de los ganglios axilares de los niveles I y II de la AJCC (externos al borde externo del pectoral menor y entre los bordes externo e interno del pectoral menor). El nivel III (ganglios linfáticos situados a nivel interno del borde interno del pectoral menor) se incluyó en la linfadenectomía axilar, pero se descartó debido a que no aportaba información pronóstica significativa y aumentaba el riesgo de linfedema.

La necesidad de realizar la linfadenectomía axilar está siendo cuestionada desde hace dos décadas porque presenta numerosos inconvenientes. Es la parte de la cirugía del cáncer de mama que más morbilidad causa, provocando linfedema, "hombro congelado" y alteraciones sensitivas. Tras su realización precisa la colocación de drenajes para evitar seromas. Los avances en el diagnóstico precoz provocan un aumento de la incidencia de tumores *in situ* que tienen muy bajo riesgo de diseminación linfática. Por último, las indicaciones de quimioterapia adyuvante y hormonoterapia están empezando a hacerse dependiendo del tamaño del tumor primario, y no de la afectación linfática axilar.

La introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela permite un acercamiento más selectivo al estadio axilar, sin la necesidad de realizar una linfadenectomía en todas las pacientes.

La historia, definición, técnica y estado actual de la biopsia selectiva del ganglio centinela, y su importante papel en el cáncer de mama será explicado con detenimiento en el capítulo 1.3.- BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA.

### **1.1.6.2.- Radioterapia en el cáncer de mama precoz.**

#### **1.1.6.2.1.- Radioterapia tras la cirugía conservadora en el carcinoma ductal in situ (CID).**

Existen tres estudios clínicos prospectivos aleatorizados comparando los riesgos de recurrencia local en pacientes tratadas con únicamente con cirugía conservadora y en mujeres tratadas con cirugía conservadora más radioterapia local en el CID.

En el estudio de la NSABP<sup>98</sup> se incluyeron 818 mujeres con CID detectado por mamografía que fueron asignadas de manera aleatoria a un grupo con cirugía conservadora y otro con cirugía conservadora seguida de radioterapia (50 Gy), comprobando que tras la cirugía no hubiese afectación de los márgenes. La media de seguimiento fue de 90 meses. La incidencia de tumores no invasivos en la misma mama en el grupo tratado con radioterapia fue de 8.2% frente a un 13.4% del grupo sin radioterapia (P=0.007). La incidencia de tumores invasivos en la misma mama en el grupo tratado con radioterapia fue de 3.9% frente a un 13.4% del grupo sin radioterapia (P<0.0001). La conclusión fue que la radioterapia añadida a la cirugía conservadora es más beneficiosa que la cirugía conservadora sola. Los riesgos de muerte y metástasis a distancia no variaron significativamente entre los grupos.

El estudio 10853 de la EORTC<sup>91</sup> tiene un diseño muy parecido al de la NSABP, incluyendo a 1010 pacientes que presentaban lesiones con un diámetro medio de 20 mm. La supervivencia libre de enfermedad local en un seguimiento de 10 años fue significativamente mayor en las pacientes tratadas con radioterapia (85% frente al 74%; P<0.0001)

Por último el estudio de la *United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research*<sup>99</sup> (UKCCCR) con 1030 pacientes también existió una reducción significativa de la recurrencia ipsilateral utilizando radioterapia (7% frente a 14%).

#### **1.1.6.2.2.- Radioterapia en pacientes con estadios I y II de cáncer de mama.**

Se ha demostrado que este tipo de pacientes pueden beneficiarse tanto de una cirugía conservadora como de la realización de una mastectomía<sup>93</sup>, no obstante, al igual que en el CID, las pacientes tratadas con cirugía conservadora disminuyen su riesgo de recurrencia local si son tratadas con radioterapia. Se ha intentado predecir qué pacientes podrían evitar la aplicación de radioterapia, pero tras numerosos estudios se puede decir que la gran mayoría de pacientes en esta situación a las que se realiza cirugía conservadora se benefician también de la radioterapia adyuvante<sup>100</sup>.

### **1.1.6.3.- Terapia sistémica en el cáncer de mama.**

#### **1.1.6.3.1.- Quimioterapia adyuvante.**

En los últimos 10 años se ha experimentado un descenso constante de la mortalidad asociada al cáncer de mama. Esta reducción de la mortalidad es atribuible a la mejora en el diagnóstico precoz y a los avances en el tratamiento. Han aparecido mejoras en el tratamiento quimioterápico, tanto de los tumores precoces como en la enfermedad metastásica.

Múltiples estudios han demostrado que la utilización de quimioterapia adyuvante beneficia a todos los subgrupos de pacientes con cáncer de mama<sup>101</sup>. La magnitud de este beneficio está relacionada con las características del tumor, por lo que la elección del tratamiento debe hacerse de manera individualizada. El objetivo de la quimioterapia adyuvante en las pacientes con estadios I-III de cáncer de mama es erradicar las posibles micrometástasis reduciendo el riesgo de recaída sistémica<sup>102</sup>.

La quimioterapia adyuvante puede beneficiar a las pacientes, independientemente del estado de los receptores hormonales, si bien las pacientes con receptores hormonales negativos experimentan una reducción del riesgo de recurrencia mayor con la quimioterapia<sup>103</sup>. La razón de que esto suceda, no es que los receptores hormonales estén asociados a una resistencia al tratamiento quimioterápico, sino que los tumores con receptores hormonales negativos tienen un mayor índice de proliferación, por lo que responden mejor a la quimioterapia.

#### **1.1.6.3.2.- Quimioterapia neoadyuvante.**

El papel de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama es, en la actualidad, objetivo de multitud de investigadores. Tiene múltiples beneficios teóricos. Uno es que se puede evaluar la respuesta de las células tumorales al tratamiento aplicado antes de extirpar el tumor. Otro beneficio, quizás uno de los más importantes, es que puede reducir el estadio del cáncer de mama previo a la cirugía, de modo que puede permitir un tratamiento conservador con un evidente beneficio cosmiético. Se han realizado estudios prospectivos para evaluar este aspecto en pacientes que hubieran requerido mastectomía<sup>104</sup>, en los que hasta un 27% de las pacientes que iban a ser sometidas a mastectomía recibieron finalmente cirugía conservadora.

#### **1.1.6.3.3.- Quimioterapia en el cáncer de mama metastásico.**

A pesar de los avances del tratamiento adyuvante del cáncer de mama, muchos pacientes experimentan una recaída sistémica y fallecen como consecuencia de ella. Entre el 20% y el 30% de las pacientes sin afectación axilar y entre un 50% y un 60% de las pacientes con afectación axilar tienen una recurrencia, frecuentemente en hígado, pulmón y hueso. Además, aproximadamente el 10% de las pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico<sup>102</sup>.

La supervivencia media de las pacientes con metástasis de cáncer de mama es de 24 meses, y está aumentando<sup>105</sup>. Utilizando quimioterapia, las pacientes con metástasis viscerales tienen una supervivencia media que ronda los 21 meses, mientras que las que solo tienen metástasis óseas tienen una supervivencia media de unos 60 meses. El objetivo de este tratamiento, aunque algunas pacientes experimenten una remisión completa prolongada, no es curar la enfermedad. Actualmente los objetivos de la quimioterapia en el cáncer de mama metastásico es paliar los síntomas asociados a las metástasis y prolongar la vida.

#### ***1.1.6.3.4.- Terapia hormonal en el cáncer de mama.***

Los inicios del tratamiento hormonal en el cáncer de mama fueron introducidos en 1986, cuando Beatson demostró una regresión del cáncer de mama en pacientes que habían sido sometidas a anexectomía. En la actualidad se utilizan multitud de terapias hormonales, tanto en estadios precoces como en el cáncer de mama metastásico.

La presencia de receptores hormonales positivos, tanto de estrógenos (ER) como de progesterona (PR), predice la respuesta al tratamiento hormonal. Más del 50% de las pacientes con PR y ER positivos responden al tratamiento hormonal, mientras que menos de un 10% de las pacientes con ambos receptores negativos responden a este tipo de tratamiento. Las pacientes con ambos receptores positivos tienen una supervivencia, tras desarrollar metástasis, de 2 a 3 veces superior que son negativos<sup>106</sup>.

La terapia hormonal en el cáncer de mama incluye la ablación ovárica, agentes sintéticos derivados de la progesterona y de los andrógenos y los inhibidores selectivos de la aromatasa.

### **1.1.7.- FACTORES Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE MAMA.**

#### ***1.1.7.1.- Metástasis linfáticas.***

La afectación de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico reconocido en las pacientes con cáncer de mama<sup>107</sup>. Tener afectación tumoral en los ganglios linfáticos, y el número de ganglios afectados por el tumor está asociado con un aumento del riesgo de recurrencia y de progresión de la enfermedad<sup>108</sup>. La afectación de los ganglios es el marcador pronóstico más fuertemente relacionado con la evolución de la enfermedad<sup>109</sup>.

#### ***1.1.7.2.- Tamaño del tumor.***

El tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente, especialmente importante en pacientes que no presentan afectación axilar<sup>109</sup>.

#### ***1.1.7.3.- Grado tumoral.***

Se han propuesto multitud de clasificaciones del grado tumoral en el cáncer de mama. Generalmente estas clasificaciones tienen en cuenta aspectos citológicos como la arquitectura celular, características nucleares e índices mitóticos. El grado tumoral tiene un importante valor pronóstico independientemente del tipo de clasificación utilizado<sup>110</sup>. Las pacientes con tumores de bajo grado (bien diferenciados) presentan un evidente mejor pronóstico que los tumores de alto grado (pobremente diferenciados).

#### ***1.1.7.4.- Receptores hormonales.***

Los tumores que presentan receptores hormonales positivos presentan mejor pronóstico que aquellos que no los presentan. Los receptores de estrógenos (ER) son un buen ejemplo de ello, ya que las pacientes con tumores ER positivos presentan un mejor pronóstico independientemente del tratamiento, y es más probable que respondan al tamoxifeno<sup>109</sup>.

#### **1.1.7.5.- Subtipo histológico.**

El tipo de cáncer es un factor pronóstico independiente en el cáncer de mama<sup>111</sup>. Las variantes papilar, tubular y coloide del carcinoma ductal infiltrante presentan buen pronóstico.

#### **1.1.7.6.- Índice de proliferación.**

La proliferación celular es una de las características importantes del cáncer, pero es menos frecuentemente considerado como un factor pronóstico. La diversidad de métodos de cálculo de la proliferación celular dificulta su utilización como marcador pronóstico<sup>109</sup>.

#### **1.1.7.7.- Marcadores celulares.**

La sobreexpresión del gen *HER-2/neu* (erbB-2) está relacionada con la respuesta a la quimioterapia. Las pacientes que tienen sobreexpresión del gen erbB-2 tratadas con un protocolo de quimioterapia que incluye citoxán, adriamicina y 5-fluoracilo tienen significativamente mejor supervivencia que las que reciben el mismo tratamiento y no tienen sobreexpresión de este gen<sup>112</sup>.

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha sido asociada con un mayor potencial del tumor para desarrollar metástasis y con peor pronóstico en pacientes con y sin afectación linfática por el tumor<sup>113</sup>.

Cerca de un tercio de las pacientes con cáncer de mama presentan mutaciones en el gen supresor de tumores *p53*. Estas mutaciones han sido asociadas con una mayor agresividad tumoral clínica e histológica<sup>114</sup>. La mutación de este gen parece tener mayor importancia pronóstica en pacientes sin afectación linfática. Además de su valor pronóstico, la mutación del *p53* puede predecir la respuesta al tratamiento<sup>115</sup>.

## 1.2.- GANGLIO CENTINELA.

### 1.2.1.- HISTORIA Y PRINCIPIOS BÁSICOS.

El eminente patólogo alemán Rudolf L. K. Virchow formuló la teoría de que los ganglios linfáticos filtraban partículas de la linfa. Basado en la idea de que las células tumorales podían migrar por el sistema linfático, el cirujano americano William S. Halsted desarrolló la mastectomía radical para el cáncer de mama<sup>116</sup>. En 1960 Ernest Gould describió un ganglio linfático localizado en la unión de las venas faciales anterior y posterior que era el primer ganglio afectado cuando los tumores parotídeos se diseminaban por vía linfática. Lo llamó “ganglio centinela”<sup>117</sup>.

Posteriormente el cirujano paraguayo Ramón Cabañas describió en 1977 un ganglio centinela en el cáncer de pene<sup>118</sup> localizado medial y superior a la unión safeno-femoral. Cabañas desarrolló esta hipótesis tras el exhaustivo examen anatómico de 100 pacientes utilizando linfoangiogramas, y sugirió que si el ganglio centinela estaba afectado por el tumor, el paciente precisaba linfadenectomía. Al igual que Gould, asumió que el ganglio centinela tenía una localización anatómica constante. Para el cáncer de pene y para el cáncer de parótida, es posible que asumir una localización anatómica constante no sea equivocado, ya que este tipo de tumores suelen tener también una localización constante. Esta teoría no es, obviamente, aplicable a otro tipo de tumores como el melanoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, etc.

El cirujano Donald L. Morton y el patólogo Alistair J. Cochran tomaron biopsias del ganglio centinela, y propusieron al final de los años 80 el concepto innovador de “mapeo linfático y biopsia selectiva del ganglio centinela” aplicado al melanoma<sup>119</sup>. Sugirieron que el melanoma podía drenar a cualquier ganglio linfático de un territorio concreto, dependiendo de la localización del tumor primario y con una cierta variación individual. Su idea ha resultado ser uno de los avances oncológicos más relevantes e interesantes de los últimos años.

La premisa inicial para la identificación del ganglio centinela es que al inyectar una sustancia en las proximidades de un tumor, esta migrará a través de los conductos linfáticos hasta alcanzar los ganglios. Es necesario poder identificar la presencia de esta sustancia en los ganglios linfáticos para identificar cuál es el ganglio centinela. Desde los inicios de la técnica han destacado dos métodos de identificación del ganglio centinela. El método inicial de Morton<sup>119</sup> utilizando tintes derivados del azul patente, y el método mediante inyección de moléculas radiactivas, iniciado por Alex en 1993<sup>120</sup>. Ambas técnicas pueden usarse por separado o conjuntamente.

Los colorantes (derivados del azul patente) muestran a simple vista los trayectos linfáticos hasta el ganglio centinela, permitiendo al cirujano su identificación. Este método está limitado a algunos tumores, como el cáncer de mama, el melanoma o el carcinoma colorrectal ya que es necesario poder seguir con la vista el drenaje linfático. Dependiendo de la vascularización local, es posible que los colorantes pasen al torrente sanguíneo provocando efectos adversos. El drenaje linfático de estas sustancias es más rápido que el de los coloides radiomarcados, pero es necesario tener experiencia en la técnica para saber el momento adecuado en el que

se debe inyectar el colorante. Una inyección demasiado temprana hace que existan muchos ganglios teñidos y si es demasiado tarde es necesario más tiempo de cirugía para que el colorante migre.

La principal desventaja de los colorantes es que pueden teñir los tejidos circundantes, lo que afecta a la identificación del ganglio centinela y también puede dificultar el análisis del patólogo<sup>121</sup>.

En los últimos años se ha empezado a extender la utilización de radiotrazadores y sondas gammadetectoras portátiles en la detección del ganglio centinela. La técnica consiste en inyectar una sustancia con una pequeña actividad radiactiva en las proximidades del tumor. El drenaje linfático lleva estas sustancias hasta los ganglios, donde pueden ser detectadas. Una de las ventajas de la técnica que utiliza la inyección de radiotrazadores es la posibilidad de realizar imagen prequirúrgica, de modo que se puede predecir la localización de los ganglios centinela<sup>122</sup>.

Para la detección intraoperatoria del ganglio centinela se utilizan sondas gammadetectoras portátiles, que son equipos de pequeño tamaño, similar al de un bolígrafo, que pueden medir la actividad radiactiva en una zona y transformarla en una señal acústica. Ya desde los inicios de la técnica Alex concluyó que la cirugía radioguiada del ganglio centinela ofrecía tres ventajas<sup>120</sup>; localiza adecuadamente el ganglio centinela, permite verificar la escisión del ganglio y es una técnica simple que puede ser realizada bajo anestesia local.

La identificación del ganglio centinela permite una estadificación más exacta debido a que el patólogo recibe el ganglio linfático con mayor riesgo de tener metástasis. El análisis anatomopatológico puede incluir multitud de cortes, y realizar técnicas inmunohistoquímicas, además de las tinciones de hematoxilina-eosina estándar. Permite realizar únicamente las linfadenectomías necesarias e identificar pacientes que van a requerir terapia adyuvante.

### **1.2.2.- DEFINICIONES DE GANGLIO CENTINELA.**

Resulta difícil fijar con claridad, exactitud y precisión la significación del concepto de ganglio centinela. La definición del ganglio centinela, debido a la utilización de diferentes técnicas en su localización y análisis, es un concepto que presenta una creciente confusión acerca de su significado exacto. Morton lo definió como “un ganglio centinela es el ganglio linfático inicial donde el tumor primario drena”<sup>119</sup>.

Debido a que el término “inicial” llevó a confusión, la definición fue posteriormente cambiada a “el ganglio centinela es el ganglio en el trayecto linfático directo del tumor primario”. Desde los inicios de la técnica han existido multitud de procedimientos para la determinación del ganglio centinela. Tratándose de una técnica multidisciplinar, muchos investigadores han creado sus propias definiciones ajustadas a su experiencia y perspectiva, rivalizando con la definición de Morton. El cirujano holandés Olmo E. Nieweg ha publicado, en los últimos años, varios trabajos en los que se exponen los principales retos en la definición del ganglio centinela<sup>123,124,125,126</sup>.

**1.2.2.1.- El ganglio centinela es el más próximo a tumor primario.**

Algunos investigadores han definido el ganglio centinela como el más próximo al tumor primario<sup>127</sup>. Se trata de una definición anatómica, que no tiene en cuenta la fisiología del drenaje linfático, y solamente es válida en el caso de que el ganglio linfático más cercano al tumor reciba directamente el drenaje linfático desde el tumor<sup>124</sup>.

**1.2.2.2.- El ganglio centinela es todo ganglio que se tiña con el colorante inyectado.**

Cuando se utilizan colorantes para la identificación del ganglio centinela, algunos cirujanos han propuesto que todos los ganglios linfáticos teñidos de azul deberían ser considerados como ganglios centinela. Los colorantes no son retenidos en los ganglios linfáticos, por lo que exigen rapidez en su detección y escisión, debido a que el colorante pasa a través de ellos y acaba tiñendo todos los ganglios en su camino. Esto exige en ocasiones extirpar multitud de ganglios linfáticos.

**1.2.2.3.- El ganglio centinela es el primero que se ve en la linfogammagrafía.**

Realizar una imagen gammagráfica inmediatamente después de la inyección del radiotrazador permite visualizar el drenaje linfático y el ganglio centinela. Algunos investigadores han propuesto que el ganglio centinela es el ganglio linfático que primero se ve en la gammagrafía. Esta definición no tiene en cuenta la posibilidad de que dos ganglios puedan recibir el drenaje linfático directamente desde el lugar de la inyección, sin estar uno en la vía de drenaje del otro. En ocasiones se visualizan ganglios simultáneamente. Pueden existir varios conductos linfáticos que drenen a ganglios diferentes desde una localización muy próxima; el hecho de que uno de ellos se visualice antes que otros, no implica que el resto no sean ganglios centinela. Todos los ganglios que se encuentren en el drenaje directo del tumor tienen un riesgo alto de recibir células tumorales. Con esta definición tan limitada se pasan por alto muchos ganglios linfáticos y por tanto pueden no verse algunas metástasis linfáticas.

**1.2.2.4.- El ganglio centinela es aquel que mayor actividad radiactiva acumula.**

Cuando se observan varios ganglios linfáticos en la linfogammagrafía, algunos autores consideran como ganglio centinela aquel que mayor actividad radiactiva presenta<sup>128</sup>. Esta definición tiene muchos inconvenientes. Algunos ganglios linfáticos pueden dejar pasar mayor cantidad de la sustancia inyectada a través de ellos y puede que esta se acumule en un ganglio linfático que no reciba drenaje directo del tumor; de esta forma es posible que si únicamente se analiza el ganglio con mayor actividad radiactiva, se pasen por alto metástasis en ganglios con menor actividad radiactiva.

La cantidad de radiotrazador que recibe un ganglio linfático depende de muchos factores, como la cantidad de conductos aferentes y la velocidad del flujo. Además un ganglio linfático afectado por células tumorales puede tener dificultada la llegada de radiotrazador. En algunos estudios se ha demostrado que el ganglio linfático afectado por el tumor era el más radiactivo tan solo en el 60% de los casos en los que existía más de un ganglio con actividad radiactiva<sup>124</sup>.

Otro punto a tener en cuenta es la medición de la actividad radiactiva, ya que si esta se hace mediante una imagen gammagráfica planar, es posible que el hecho de que un ganglio linfático se encuentre más cerca del detector de la gammacámara haga que la medición de la actividad sea errónea. Si dos ganglios linfáticos con la misma actividad radiactiva se encuentran a diferentes distancias del detector, se puede malinterpretar como más radiactivo el ganglio más cercano.

#### **1.2.2.5.- El ganglio centinela es cualquier ganglio con actividad radiactiva.**

Algunos cirujanos definen el ganglio centinela como cualquier ganglio que se pueda encontrar con la sonda. Muchos de los ganglios que tienen actividad radiactiva pueden haberla recibido a través de otro ganglio linfático, lo que hace que estos no tengan tanto riesgo como el primero de presentar afectación tumoral. Según esta definición habría que extirpar demasiados ganglios. Hay cirujanos que han extirpado hasta 14 ganglios de un territorio axilar y los han definido como ganglios centinela<sup>124</sup>. Este método puede, por lo tanto, ser tan agresivo como la linfadenectomía.

Otra aproximación al concepto del ganglio centinela es limitar la actividad radiactiva por encima de la cual consideramos a un ganglio como ganglio centinela. Uno de los métodos es comparar la actividad del ganglio linfático con la actividad de fondo en los tejidos circundantes. La cantidad de actividad en un ganglio depende de muchos factores, uno de los más importantes es el tipo de molécula marcada utilizada para su detección. Además influyen otros factores, dependientes del paciente y que no podemos modificar. Por tanto la cantidad de actividad radiactiva es muy variable; entre el 0.001% y 2.5% de la actividad inyectada en estudios de cáncer de mama y entre el 0.0013% y el 6.8% en estudios en melanoma<sup>124</sup>. Existe además una dificultad para definir dónde debe medirse la actividad de fondo.

Por último, existen moléculas radiactivas que presentan un tamaño suficientemente pequeño para migrar por los conductos linfáticos y ser retenidos por los macrófagos en los ganglios linfáticos. Más adelante se hablará de los tipos de radiotrazador, no obstante con este tipo de radiotrazadores se puede visualizar de manera selectiva aquellos ganglios que presentan migración directamente desde el tumor.

### **1.2.3.- SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.**

#### **1.2.3.1.- Colorantes.**

Los colorantes más utilizados en la detección del ganglio centinela son el azul de isosulfán, el azul patente V y el azul de metileno.

Mediante la inyección de azul de isosulfán, Morton localizó el ganglio centinela en el 81.8% de los 237 territorios estudiados en pacientes con melanoma. El utilizado por Giuliano<sup>129</sup> en 1994 fue inyectado en una solución al 1% en 174 pacientes con cáncer de mama, localizando el ganglio centinela en el 65.5% de las pacientes, dato que mejoró posteriormente.

Tras la inyección el colorante se une a las proteínas locales, especialmente a la albúmina y es absorbida por los linfáticos, lo que permite seguir el drenaje de la zona. Este colorante presenta efectos adversos, como la interferencia en las lecturas del pulsioxímetro<sup>130</sup>, tatuaje de la piel e incluso se han descrito casos de anafilaxia<sup>131,132</sup>. La incidencia de reacciones alérgicas varía entre el 1% y el 2%<sup>132,133</sup>.

El azul patente V se utiliza en la biopsia selectiva del ganglio centinela en el Reino Unido. El mecanismo de unión a proteínas es muy similar al azul de isosulfán<sup>134</sup> y similares efectos adversos<sup>135</sup>.

El azul de metileno es un compuesto verde oscuro cristalino que se transforma en azul oscuro cuando está en disolución. Este colorante se utiliza en procedimientos diagnósticos como la cromoendoscopia, la identificación del esófago de Barret<sup>136</sup> y la valoración de fístulas vaginales<sup>137</sup>. En 2001 el primer estudio publicado utilizando azul de metileno<sup>138</sup> para la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, alcanzó unas tasas de detección del ganglio centinela del 90%, resultado comparable con el azul de isosulfán y el azul patente. No obstante, el azul de metileno presenta también efectos adversos como la interferencia con el pulsioxímetro aunque en menor medida que otros colorantes<sup>139</sup>. En nuestro medio, se trata de un colorante con una tasa de identificación similar al azul de isosulfán, teniendo en cuenta que en España es más accesible y mucho más barato; 1,13 euros por vial frente a 186,7 euros el azul de isosulfán<sup>140</sup>.

### **1.2.3.2.- Radiotrazadores.**

#### *1.2.3.2.1.- Tipos de radiotrazadores.*

Históricamente el primer radiotrazador utilizado en la linfogammagrafía fue el Oro 198 (<sup>198</sup>Au)<sup>141</sup> que comenzó a utilizarse en 1950 unido a un coloide y mostró acumulación en los ganglios linfáticos. Las partículas de oro eran muy pequeñas (3,5 nm), similares en tamaño al sulfuro coloidal de antimonio. En 1972 Vendrell-Tomé<sup>142</sup> de la Universidad de Barcelona utilizó <sup>198</sup>Au en suspensión coloidal para estudiar el drenaje linfático de la mama. Realizó linfogammagrafías mamarias a 250 pacientes; inyectando a nivel intraparenquimatoso a 50 pacientes en cada cuadrante de la mama y otras 50 a nivel subareolar. Prácticamente todas las pacientes presentaron actividad radiactiva en los ganglios linfáticos de la axila salvo en las pacientes inyectadas en el cuadrante inferointerno, donde el 68% presentaron actividad axilar y el 86% en la mamaria interna. El estudio se realizó a con éxito a pesar de utilizar para las imágenes un gammógrafo lineal, equipo actualmente en desuso en los servicios de Medicina Nuclear.

La utilización de los radiotrazadores en la detección intraoperatoria del ganglio centinela comienza en 1993<sup>120</sup>, cuando Alex utiliza sulfuro coloidal marcado con <sup>99m</sup>Tc para localizar el ganglio centinela en pacientes con melanoma. Para ello utiliza una sonda gammadetectora portátil.

Actualmente en la mayoría de los centros se realiza una linfogammagrafía previa a la cirugía, cuyos principales objetivos son<sup>124</sup>:

- Localizar el territorio linfático de drenaje.
- Determinar el número de ganglios centinela.
- Diferenciar los ganglios que se encuentran en la vía de drenaje directa e indirecta.
- Localizar los ganglios centinela que se encuentren fuera del territorio de drenaje habitual.
- Marcar sobre la piel la localización del ganglio centinela.

Se han utilizado multitud de radiotrazadores en la linfogammagrafía para la detección del ganglio centinela; la mayor parte de ellos marcados con <sup>99m</sup>Tc; como los dextrans, la albúmina sérica humana y multitud de coloides<sup>143</sup>. El trisulfuro de antimonio coloidal marcado con <sup>99m</sup>Tc es el más utilizado en regiones como Australia. En Norteamérica se utiliza más frecuentemente el sulfuro coloidal marcado con <sup>99m</sup>Tc y en Europa los más utilizados son los nanocoloides de albúmina menores de 80 nm marcados con <sup>99m</sup>Tc, aunque se han utilizado muchos otros.

La visualización del ganglio centinela depende del transporte del trazador utilizado desde el lugar de la inyección a los ganglios linfáticos. Cuando las partículas radiomarcadas alcanzan el ganglio linfático son fagocitadas por los macrófagos y retenidas. Existen varios aspectos importantes en este proceso, como son, el tamaño y número de las partículas, y la dosis inyectada.

Las partículas muy pequeñas viajan a través de los ganglios linfáticos tan rápido que no es posible detectarlas. Las partículas menores de 5 nm pueden penetrar por las membranas de los capilares y alcanzar el torrente sanguíneo, mostrando captación en bazo e hígado. Las partículas mayores de 100 nm pueden quedar atrapadas en el espacio intersticial y no alcanzan el sistema linfático<sup>143</sup>. Debido a la poca migración que presentan estas partículas grandes pueden subestimar el número de ganglios centinela y, además, los que son visibles, lo son de una manera muy tenue. Las partículas con tamaños comprendidos entre 10 y 50 nm son las que se consideran óptimas para la visualización de los ganglios linfáticos<sup>144</sup>. Las partículas más pequeñas son fagocitadas de manera menos eficiente por los macrófagos y pasan a otros ganglios en un segundo escalón. Estos ganglios no centinela o de segundo escalón dificultan la identificación de los ganglios centinela. Los tamaños de las partículas más frecuentemente utilizadas se representan en la Tabla 7 (modificada de Nieweg y cols.<sup>124</sup>).

Tabla 7: Tamaños de las partículas utilizadas en la identificación del ganglio centinela.

$^{99m}\text{Tc}$ -Albúmina sérica humana.	2-3 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Dextrano.	2-3 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-manosil dextrano.	6-8 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Sulfato de antimonio.	3-30 nm
$^{198}\text{Au}$ -Coloide.	5-30 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Sulfuro coloidal filtrado.	15-50 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Nanocoloides de albúmina.	5-80 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Coloide de renio.	50-100 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Sulfuro coloidal.	100-400 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Fluoruro de estaño.	50-600 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Fitato de estaño.	200-1000 nm
$^{99m}\text{Tc}$ -Microcoloide de albúmina.	200->1000 nm

El segundo factor que influye en la identificación del ganglio centinela es el número de partículas inyectadas y su concentración. La fagocitosis de los macrófagos mediada por receptores puede mejorar si se aumenta el número de receptores activados. Teniendo esto en cuenta, si se modifica la concentración de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloides reduciendo el volumen de inyección de 4 ml a 2 ml aumenta la actividad radiactiva en los ganglios en la mayoría de pacientes con cáncer de mama, si bien aumenta la visualización de trayectos linfáticos<sup>145</sup>.

El tercer factor es la dosis inyectada. Entre 40 y 80 MBq parece ser la dosis ideal en el melanoma, y entre 60 y 80 MBq si la cirugía se realiza el día después de la inyección<sup>124</sup>. Se pueden utilizar dosis similares en los carcinomas de pene y vulva, donde la inyección es también superficial. En el cáncer de mama se precisan dosis mayores de 100 MBq si la inyección es intraparenquimatoso. Se ha calculado que el riesgo de no identificar el ganglio centinela disminuye progresivamente al aumentar la dosis inyectada desde 60 MBq a más de 120 MBq<sup>146</sup>. También es posible incrementar la actividad específica del radiotrazador, aumentando de esta forma la actividad en los ganglios centinela<sup>147</sup>.

Hasta la fecha existen publicados dos casos de reacciones alérgicas a los radiotrazadores<sup>148,149</sup>, en concreto a los nanocoloides de albúmina. En ambos casos se trató de una reacción transitoria en la piel (urticaria), que presentó buena respuesta a los corticoides tópicos. No obstante es necesario conocer si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a los productos de la albúmina humana para evitar potenciales reacciones anafilácticas.

### 1.2.3.2.2.- Protección radiológica en la técnica del ganglio centinela.

En la actualidad se utilizan radiotrazadores para localizar el ganglio centinela en la mayoría de centros que disponen de esta técnica. La exposición a radiación del personal de quirófano o de anatomía patológica es mínima<sup>150</sup>. Tanto en Estados Unidos de Norteamérica como en Europa se han realizado estudios donde se demuestra que la radiación que recibe el equipo médico es insignificante<sup>150,151</sup>. No obstante, al tratarse de un procedimiento que utiliza radiaciones ionizantes, los médicos, técnicos y enfermeros deben ser informados acerca de los riesgos, y llevar la protección adecuada que determine cada institución. Actualmente la exposición debida a la actividad radiactiva utilizada en este procedimiento es tan baja, que no es necesario que el personal que no tenga otro tipo de procedimiento que utilice radiaciones utilice blindaje<sup>152</sup>. Todo el material susceptible de estar contaminado, como batas, gasas, instrumental, restos biológicos, etc. debe ser tratado según la normativa de cada centro.

La radiación que recibe el paciente en la realización de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama se estima en 0.32 mSv. La dosis que recibe un paciente comparada con otras fuentes habituales de radiación se muestra en la Tabla 8 (Modificada de Schauer<sup>153</sup>).

Ganglio centinela (cáncer de mama)	0.32 mSv
Radiación cósmica en un vuelo de Londres a Nueva York	0.06 mSv
Radiación cósmica en un vuelo de Londres a Sídney.	0.20 mSv
Radiación adicional por la altitud. Un año de residencia en Denver, Colorado, EEUU.	0.88 mSv
Radiación cósmica y de fuentes naturales en un año <sup>152</sup>	3 mSv

Utilizando una dosis de 10 MBq en una cirugía como la realizada en el melanoma, el límite de dosis recomendado para el público por la Comisión Internacional de Protección Radiológica<sup>154</sup> (ICRP), de 1 mSv/año lo alcanzaría un cirujano con 500 procedimientos<sup>153</sup>.

### 1.2.3.3.- Técnica combinada.

No existe un consenso sobre cuál es la técnica ideal para identificar el ganglio centinela<sup>155</sup>. Tanto las técnicas basadas en la inyección de colorante como las técnicas basadas en la utilización de radiotrazadores han sido ampliamente utilizadas, y han ofrecido resultados satisfactorios. Dependiendo de la localización del tumor primario es posible realizar una combinación de ambas técnicas, inyectando el día antes de la cirugía el radiotrazador y el colorante el mismo día.

La combinación de ambas técnicas resulta más útil en el cáncer de mama debido a la posibilidad de inyectar ambas sustancias en lugares distintos. Es posible, por ejemplo, inyectar el radiotrazador a nivel periareolar y el colorante a nivel peritumoral, mejorando así la identificación de los posibles ganglios centinela<sup>155</sup>.

#### **1.2.4.- POSIBLES METODOS DE “PRESCREENING”.**

Una de las contraindicaciones más aceptadas para la realización de la técnica del ganglio centinela es la evidencia de metástasis axilares. En ocasiones existe una afectación clínicamente visible (mediante exploración clínica o técnicas convencionales de imagen), no obstante, en los últimos años se han intentado desarrollar métodos para evidenciar la afectación ganglionar de algunos tumores, a fin de evitar la necesidad de realizar una estadificación con métodos invasivos.

Además de los procedimientos de diagnóstico por imagen (RM, tac, PET y PET-TAC) se ha intentado realizar PAAF de los ganglios linfáticos sospechosos de estar afectados por el tumor. Estos métodos de toma de muestras no deben ser utilizados de rutina, ya que pueden pasar por alto la presencia de micrometástasis axilares, presentando falsos negativos que pueden ser fatales<sup>153</sup>. Solo en los casos en que la sospecha de afectación axilar es muy alta se puede usar para confirmar la afectación ganglionar.

La RM está experimentando avances para un diagnóstico no invasivo del estadio ganglionar. Una de las desventajas del diagnóstico con RM de las metástasis ganglionares es que, hasta hace poco, el único método para diferenciar un ganglio normal de uno invadido por células tumorales era medir su tamaño<sup>156</sup>. Este dato no siempre se correlaciona con la presencia o no de metástasis. La resonancia magnética con nanopartículas linfotropas (LNMRI) ha emergido como una técnica prometedora para el diagnóstico no invasivo de la afectación linfática de diversos tumores. Se han publicado numerosos estudios con pacientes en los que esta técnica ha diferenciado adecuadamente metástasis y micrometástasis en ganglios linfáticos no aumentados de tamaño<sup>156</sup>. Se trata de una técnica que ha demostrado ser superior a la RM convencional, aunque su utilidad varía dependiendo de la parte del cuerpo que se estudie, pero que en un futuro desempeñará un papel más importante<sup>157</sup>.

#### **1.2.5.- APLICACIONES DEL GANGLIO CENTINELA.**

##### **1.2.5.1.- Melanoma.**

El melanoma es el 10º tumor en frecuencia. Su incidencia está aumentando presumiblemente por los cambios en el estilo de vida. La supervivencia a los cinco años depende del grosor del tumor siendo entre el 96% y el 99% si es de 0.75 mm y menor del 50% si es mayor de 4 mm<sup>153</sup>. La mayoría de los pacientes no presentan metástasis en el momento del diagnóstico y las metástasis que se desarrollan (el 30% del total de melanomas) pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo<sup>158</sup>. Los ganglios linfáticos son generalmente el primer lugar donde metastatizan los melanomas. La incidencia de metástasis ocultas en los ganglios linfáticos varía entre el 0% y el 60% dependiendo del grosor (índice de Breslow). En la mitad de los pacientes que presentan recurrencia, ésta ocurre en los ganglios linfáticos<sup>159</sup>.

Existe un largo debate todavía sin resolver sobre el manejo de los pacientes que no tienen evidencia clínica de metástasis linfáticas. La linfadenectomía no tiene beneficios cuando el melanoma es menor de 1 mm de espesor debido a la baja incidencia de metástasis en este grupo. Cuando el grosor es mayor de 4 mm la linfadenectomía tampoco tiene sentido, ya que el pronóstico del paciente lo determinan las ya muy probables metástasis a distancia. El manejo de los pacientes con un grosor entre 1 mm y 4 mm todavía no está completamente

consensuado. La incidencia de metástasis linfáticas es relativamente alta mientras que la de metástasis a distancia es baja. Es posible que sean estos pacientes los que se beneficien de la linfadenectomía, no obstante, no ha sido claramente demostrado que la realización de linfadenectomía en este grupo altere el curso de la enfermedad. Algunos estudios retrospectivos han sugerido que la linfadenectomía puede aumentar la supervivencia<sup>124</sup>, aunque estos resultados no han sido apoyados por meta-análisis<sup>160</sup> ni estudios aleatorizados prospectivos.

Para evaluar la necesidad o no de realizar linfadenectomía en este grupo de pacientes, se ha propuesto realizar una biopsia selectiva del ganglio centinela. Esta técnica se puede realizar en pacientes a los que se les haya extirpado el melanoma, o preferiblemente antes de extirpar la lesión para no alterar el drenaje linfático. El tipo de inyección más ampliamente utilizado es el intradérmico, y pueden inyectarse colorantes o radiotrazadores.

Existen dos factores para medir el éxito de la técnica; su capacidad para identificar el ganglio centinela y poder extirparlo, y la capacidad del ganglio centinela para predecir la afectación del territorio ganglionar. En el melanoma existe una alta tasa de identificación del ganglio centinela. El ganglio centinela del melanoma se encuentra en casi el 100% de las intervenciones en los lugares especializados y en el 94%-98% en los centros no especializados<sup>124</sup>. En cuanto a la sensibilidad para predecir las metástasis linfáticas en el territorio donde se encuentra el ganglio centinela, ya en su primer estudio Morton<sup>119</sup> alcanzó una sensibilidad del 95% después de realizar linfadenectomía a sus pacientes para contrastar los resultados del estudio histológico del ganglio centinela. Posteriormente se han alcanzado sensibilidades entre el 94% y el 100% en numerosos estudios<sup>161,162</sup>. En muchos de los estudios posteriores no se realiza la linfadenectomía en los casos en los que el ganglio centinela no esté afectado por el tumor.

Debido a que ya han pasado varios años tras la introducción de la técnica, se ha podido hacer seguimiento clínico y existen algunos estudios<sup>163,164</sup> que presentan un número alto de falsos negativos (entre el 16% y el 25%). Los autores de los estudios y otros investigadores proponen varias teorías para explicar estos resultados. Principalmente los falsos negativos se dieron al principio de los estudios, y probablemente era necesaria una mayor curva de aprendizaje para aplicar la técnica. Además, en estos estudios, el análisis patológico fue realizado mediante tinciones de hematoxilina-eosina, así que es posible que algunas micrometástasis pasasen desapercibidas en el estudio inicial<sup>124</sup>. Actualmente existe un consenso que requiere la realización de secciones secuenciales del ganglio e inmunohistoquímica<sup>165</sup>, para evitar que las micrometástasis pasen desapercibidas.

La biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma es una técnica de reciente aplicación que, en los últimos años, se ha enfrentado a retos que ponen en tela de juicio su utilidad. Es necesario realizar estudios clínicos para evaluar el impacto de la técnica en la supervivencia de los pacientes, y seguir perfeccionando la técnica para evitar el preocupante número de falsos negativos en alguno de los estudios publicados. No obstante, la biopsia selectiva del ganglio centinela se ha convertido en un estándar en el manejo de los pacientes con melanoma fundamentalmente por tres factores:

- Tras la diversidad inicial de métodos de realización de la técnica se ha desarrollado un consenso sobre la misma que ayuda a unificar criterios<sup>165</sup>.
- Es una técnica relativamente sencilla, barata y poco invasiva, que puede evitar la realización de linfadenectomías electivas. Alcanzando una tasa de identificación del ganglio centinela cercana al 100%.
- A pesar de ciertas limitaciones en la técnica, lo que sí ha sido demostrado es que el estado del ganglio centinela representa el factor pronóstico independiente más importante respecto a la supervivencia, incluso más que el grosor del tumor o la ulceración<sup>166</sup>.

#### **1.2.5.2.- Cáncer de mama.**

La aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama se explicará con detenimiento en el capítulo 1.3.-BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA.

#### **1.2.5.3.- Carcinomas escamosos de cabeza y cuello.**

La experiencia de la localización del ganglio centinela en pacientes con tumores de cabeza y cuello es pequeña, exceptuando los melanomas. El mapeo linfático en el cuello es un reto importante, ya que se trata de una zona con un rico drenaje linfático que puede llegar a incluir más de 100 ganglios. Otra de las dificultades para aplicar la técnica es la diversidad de profesionales que están implicados en la cirugía de este tipo de tumores, que incluye a cirujanos plásticos, oftalmólogos, dermatólogos, cirujanos generales y otorrinolaringólogos.

La incidencia de metástasis linfáticas en estos tumores depende de la localización del tumor primario. Si se realiza linfadenectomía electiva en todos los pacientes que no tienen evidencia clínica de metástasis ganglionares, probablemente más del 50% de las linfadenectomías podrían no ser necesarias<sup>167</sup>. Los estudios iniciales<sup>168,169</sup> no ofrecieron los resultados esperados, poniendo en duda el papel del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello. Con el objetivo de mejorar los resultados de la técnica se realizó en 2001 una conferencia internacional<sup>170</sup> que aunó los resultados de 22 centros, reuniendo 316 pacientes con tumores de cabeza y cuello N0, donde en el 95% (301) se encontró el ganglio centinela. De los 301 ganglios el 74% (226) fueron negativos para malignidad y el 26% (76) fueron positivos. La sensibilidad global de la técnica fue del 90%, disminuida en parte debido a que en los centros que habían realizado menos de 10 casos existía una sensibilidad global muy baja (57%) comparada con los centros que habían realizado más de 10 casos (94%). Los autores concluyen que la sensibilidad del ganglio centinela en tumores escamosos de cabeza y cuello es similar a la sensibilidad de la linfadenectomía.

La biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello parece ser un método costo-efectivo con una morbilidad baja, y es aplicable en los tumores T1-2 N0, no obstante su efectividad clínica debe ser estudiada en estudios multicéntricos que están ya en desarrollo<sup>170</sup>. En caso de convertirse en un estándar de tratamiento, no solo evitaría la morbilidad de la linfadenectomía, sino que ahorraría tiempo de cirugía ofreciendo una estadificación similar a esta.

#### **1.2.5.4.- Tumores gastrointestinales.**

Los tumores del tracto gastrointestinal son tumores muy frecuentes y su diseminación suele ocurrir por vía linfática. El interés del mapeo linfático en este tipo de tumores está aumentando rápidamente.

El drenaje linfático de los tumores de estómago es muy variable, rico y complejo y la extensión y valía de la linfadenectomía es objeto de discusión<sup>124</sup>. Los equipos pioneros en esta técnica se encuentran en Japón, donde el tratamiento de elección del cáncer gástrico es la gastrectomía con una resección linfática en bloque muy amplia. En la realización de la técnica se utilizan tanto colorantes como radiotrazadores. Se realiza linfogammagrafía tras una inyección endoscópica del radiotrazador y se localiza el ganglio centinela mediante una sonda gammadetectora, en ocasiones por vía laparoscópica<sup>171</sup>. Se trata de una técnica en desarrollo que ha ofrecido resultados prometedores; en un estudio reciente con 145 pacientes<sup>172</sup> se pudo detectar el ganglio centinela en el 95% de los pacientes con una sensibilidad del 92% para detectar metástasis. En ocasiones el ganglio centinela se encontraba fuera del territorio linfático esperado, permitiendo al cirujano orientar la linfadenectomía dependiendo de cada paciente.

El cáncer colorrectal es la forma de cáncer más frecuente del tracto gastrointestinal, y es una de las causas de muerte por cáncer más frecuentes en los países desarrollados. El tratamiento quirúrgico incluye una resección amplia del tumor con todos los ganglios linfáticos regionales. Se han propuesto muchas causas de recurrencia, entre ellas una de las explicaciones es que pueden existir micrometástasis en ganglios linfáticos de pequeño tamaño que pasan desapercibidas en la cirugía inicial. La aplicación de un método histopatológico minucioso, incluyendo múltiples secciones, análisis inmunohistoquímico, anticuerpos monoclonales y PCR, puede detectar micrometástasis, aumentando el estadio tumoral e incluyendo al paciente en otro grupo de terapia. La aplicación de todas estas técnicas a todos los ganglios linfáticos no es factible por su elevado número. Por tanto la aplicación de la técnica del ganglio centinela en el carcinoma colorrectal no persigue, como en otros tumores, evitar la linfadenectomía, dado que el procedimiento quirúrgico incluye una resección en bloque. El objetivo del ganglio centinela es localizar el ganglio o grupo de ganglios que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor, de forma que se puedan aplicar sobre ellos las técnicas histopatológicas que permitan la detección de micrometástasis. Aunque las premisas iniciales de la aplicación del ganglio centinela en el cáncer colorrectal están claras, algunos estudios<sup>173,174</sup> han detectado drenajes no esperados en el 5-8% de los pacientes, lo que ha precisado una modificación del planteamiento quirúrgico inicial. Se trata por tanto de una técnica que permanece en estudio y desarrollo constante, y habrá que esperar a la publicación de mayores series de pacientes que revelen hasta donde llega el papel del ganglio centinela en el cáncer colorrectal.

Existen estudios experimentales donde se ha intentado localizar el ganglio centinela en tumores de esófago, páncreas, intestino delgado y ano. Estos estudios han demostrado que en algunos casos el ganglio centinela se encontraba fuera del territorio linfático que iba a ser extirpado<sup>124</sup>.

### **1.2.5.5.- Tumores urológicos.**

El carcinoma epidermoide de pene metastatiza en los ganglios linfáticos regionales y es el tumor más propenso al ganglio centinela de todos los tumores urológicos. La mayoría de los pacientes no tienen adenopatías en el momento del diagnóstico, no obstante, hasta un 20% tienen micrometástasis<sup>175</sup>. La presencia de metástasis linfáticas es un factor pronóstico muy importante, y ya que las técnicas de imagen no tienen una alta sensibilidad para detectarlas, la mayoría de los pacientes son candidatos a linfadenectomía inguinal. Este procedimiento tiene una tasa de curación muy alta, pero hasta el 80% de los pacientes reciben la linfadenectomía innecesariamente al no tener metástasis. Por tanto 8 de cada 10 pacientes sufren la morbilidad del procedimiento sin claro beneficio. La técnica del ganglio centinela trata de identificar el subgrupo de pacientes que se van a beneficiar de la linfadenectomía. En los estudios iniciales<sup>175</sup>, que se realizaron con radiotrazadores y sonda gammadetectora, existió un número relativamente alto de recidivas en los ganglios linfáticos regionales (18%). Algunos de estos falsos negativos se realizaron cambios en la técnica, incluyendo en el protocolo la realización de inmunohistoquímica para detectar micrometástasis. En el cáncer de pene sucede algo parecido a lo que sucede actualmente en el melanoma, aunque en este caso existen pocos equipos que cuenten con series de pacientes lo suficientemente grandes como para sacar conclusiones. Tras el seguimiento de los casos iniciales existe una alta tasa de falsos negativos, lo que ha obligado a realizar modificaciones en las técnicas de estudio histopatológico del ganglio centinela, si bien, al igual que en el melanoma, el estado del ganglio centinela representa un importante factor pronóstico<sup>176</sup>.

En el cáncer de próstata, la localización del ganglio centinela está todavía desarrollándose. El tratamiento estándar incluye una extensa linfadenectomía pélvica y no solo presenta una morbilidad elevada sino que también prolonga mucho el tiempo de la cirugía. Se han realizado linfadenectomías “limitadas” (incluyendo los ganglios de la iliaca externa y el nervio obturador) disminuyen la morbilidad pero reducen la sensibilidad para detectar metástasis. La utilización de radiotrazadores para demostrar el drenaje linfático de la próstata fue descrita en 1979<sup>177</sup>, pero tan solo tras la amplia utilización del ganglio centinela en melanoma y cáncer de mama se ha aplicado a estos tumores. El ganglio centinela en el cáncer de próstata permanece a la espera de un consenso, para poder aplicar la técnica de manera estandarizada en multitud de centros, pero además de los resultados prometedores, los estudios iniciales con series largas de pacientes han demostrado migración a ganglios linfáticos fuera de los territorios que iban a ser extirpados<sup>178,179</sup>.

La aplicación del ganglio centinela en los tumores de vejiga y de testículo también está en fases muy precoces. En la vejiga los resultados iniciales<sup>180</sup>, con tan solo 13 pacientes indican que también existe migración fuera del terreno linfático esperado y se han encontrado 3 ganglios linfáticos metastásicos que de otra forma no hubiesen sido extirpado. Estos hallazgos alientan futuros estudios. En los tumores de testículo<sup>181</sup>, tan solo ha sido descrita la técnica y se ha demostrado que es factible. Son necesarios posteriores estudios para revelar su papel.

### **1.2.5.6.- Tumores ginecológicos.**

El estado de los ganglios linfáticos también es un factor pronóstico importante para la supervivencia de las pacientes con cáncer de vulva, cérvix y útero. El tratamiento estándar de estos tumores incluye linfadenectomía y tan solo un 25% no tienen complicaciones postoperatorias<sup>182</sup>. El ganglio centinela también puede ser útil en estos tumores para reducir la morbilidad y mejorar el manejo de estos pacientes.

El cáncer de vulva es el tumor ginecológico donde más experiencia se tiene en la técnica del ganglio centinela. Las metástasis linfáticas son el factor pronóstico más importante en el cáncer de vulva y la supervivencia a 5 años es del 90% cuando no existen metástasis linfáticas, 80% cuando existen 2 o más metástasis linfáticas y 12% cuando existen más de 3<sup>183,184</sup>. La linfadenectomía inguinofemoral tiene una elevada morbilidad y es necesario desarrollar una técnica que pueda evitar las linfadenectomías innecesarias. Tras unos inicios donde existía un alto número de fallos en la técnica para identificar el ganglio centinela utilizando azul de isosulfán, la técnica combinada incluyendo radiotrazadores alcanza una alta tasa de detección con pocos falsos negativos<sup>185</sup>. No obstante la aplicación de esta técnica no se realiza de rutina y son necesarios más estudios para poder definir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo<sup>186</sup>. Actualmente está en curso un extenso estudio en fase III en el *National Cancer Institute* (GOG-173) para evaluar el valor predictivo negativo de un ganglio centinela negativo en el cáncer de vulva en estadios I y II<sup>186</sup>.

En el cáncer de cérvix se realiza linfadenectomía retroperitoneal para evaluar el estado de los ganglios linfáticos. En más del 90% de los casos en estadio IA esta linfadenectomía es innecesaria y en casi el 70% de los estadios IIB<sup>186</sup>. La biopsia selectiva del ganglio centinela es un método menos invasivo y más barato, no obstante el drenaje linfático del cérvix abarca una zona muy extensa, que incluye los ganglios linfáticos de la iliaca común, de la iliaca externa, hipogástricos, presacros, en el espacio parauterino y en el espacio pararrectal<sup>187</sup>. Los estudios publicados hasta el momento presentan patrones de migración muy dispares, si bien, las zonas más frecuentes de migración son la iliaca externa, seguidos de la iliaca común y parametrio en la mayoría de los estudios<sup>186</sup>. En estos procedimientos quirúrgicos es de utilidad el uso de sondas gammadetectoras para laparoscopia, que ayuda a aumentar el éxito del procedimiento. Aunque en el cáncer de cérvix los resultados del ganglio centinela son prometedores, es necesario investigar más a fondo el papel que puede desarrollar y la técnica ideal para su aplicación.

El carcinoma de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países industrializados y el estado de los ganglios paraaórticos es un factor pronóstico muy importante. Como en otros tumores ginecológicos la linfadenectomía tiene mucha morbilidad y es necesario desarrollar técnicas menos invasivas como la biopsia selectiva del ganglio centinela. El cáncer de endometrio tiene un difícil acceso para la inyección de colorantes o radiotrazadores y es probablemente por ello por lo que a pesar de ser un tumor muy frecuente, no existen muchos estudios sobre la aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela y, al igual que en el cáncer de vulva o cérvix, los resultados son prometedores pero son necesarios más estudios<sup>186</sup>.

Otros tumores como el cáncer de vagina tienen series muy pequeñas<sup>188</sup>, en las que la mayor serie es de 4 pacientes y no permite sacar conclusiones.

#### **1.2.5.7.- Cáncer de pulmón.**

Se ha intentado aplicar la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de pulmón no microcítico. En estos tumores el mapeo linfático no está todavía estandarizado probablemente por dos razones, la primera es el difícil acceso de los ganglios mediastínicos y la segunda, que al contrario que otros muchos tumores, la linfadenectomía no tiene una elevada morbilidad<sup>189</sup>. No obstante la realización de esta técnica puede permitir la realización de exámenes histopatológicos más detallados que podrían ayudar a estadificar mejor el tumor<sup>190</sup>.

#### **1.2.5.8.- Otros tumores.**

La mayoría de tumores metastatizan por vía linfática, por lo que la biopsia selectiva del ganglio centinela puede tener una aplicación teórica en casi cualquier tipo de tumor. En los últimos años se han publicado estudios en tumores tan dispares como sarcomas de partes blandas en niños<sup>191</sup>, carcinomas de células de Merkel<sup>192</sup>, carcinomas de parótida<sup>193</sup>, porocitomas<sup>194</sup>, etc.

## 1.3.- BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA.

### 1.3.1.- VENTAJAS RESPECTO A LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.

El procedimiento estándar en las pacientes con cáncer de mama incluía mastectomía y linfadenectomía axilar<sup>116</sup>. Desde entonces se han desarrollado técnicas de cirugía conservadora tanto para tratar el tumor, como para el tratamiento y la estadificación axilares. La disección de los ganglios linfáticos de la axila es un procedimiento agresivo que conlleva una alta morbilidad. Aunque las complicaciones de la linfadenectomía axilar generalmente no son severas, tienen una incidencia alta. Sin embargo, la estadificación axilar es demasiado importante para no realizarla.

La afectación axilar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama<sup>107</sup> y es un parámetro importante para indicar terapia adyuvante, que puede reducir la mortalidad hasta en un 25%. No obstante, se estima que hasta el 60% de las linfadenectomías axilares son innecesarias, ya que se realizan a pacientes sin afectación axilar<sup>124</sup>. Estas pacientes están sometidas a las complicaciones de la linfadenectomía axilar, que incluyen hematomas, seromas, linfedema, parestesias, etc. y no obtienen beneficio alguno.

La biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama intenta reducir la morbilidad de la estadificación axilar, reduciendo el número de linfadenectomías necesarias. Únicamente se realiza linfadenectomía axilar en aquellos pacientes que presenten metástasis linfáticas en el o los ganglios centinela.

En las pacientes en las que no es necesario realizar la linfadenectomía, las complicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela son significativamente menores que las complicaciones de la linfadenectomía axilar como se muestra en la Tabla 9 (Modificada de Langer y cols.<sup>195</sup>). Además de reducir la morbilidad, el tiempo de ingreso de las pacientes sometidas a la biopsia selectiva del ganglio centinela es también significativamente menor.

Una segunda razón para reemplazar la linfadenectomía axilar es que la biopsia selectiva del ganglio centinela mejora la estadificación. En lugar de tener que examinar 15 ganglios linfáticos, el patólogo puede focalizar el estudio a un único ganglio o en unos pocos que tienen una probabilidad mayor de estar afectados por el tumor. Estos ganglios pueden ser estudiados mediante métodos más sensibles<sup>124</sup>. Estos ganglios examinados exhaustivamente pueden detectar células tumorales, que habrían pasado desapercibidas, en el 7-33% de los casos<sup>196</sup>. El uso de técnicas más sensibles como la inmunohistoquímica permite aumentar la sensibilidad en la detección de micrometástasis. Existen estudios publicados sobre los beneficios de realizar linfadenectomía en los casos en los que existen micrometástasis, pero desafortunadamente no han sido capaces de demostrar una mejora en la supervivencia. Los estudios que evalúan retrospectivamente la existencia de micrometástasis detectadas por hematoxilina-eosina sugieren un descenso de la supervivencia en estos pacientes, no obstante, el significado de las micrometástasis detectadas con inmunohistoquímica es incierto<sup>124</sup>.

Tabla 9: Diferencias de morbilidad entre la biopsia selectiva del ganglio centinela y la linfadenectomía axilar*.						
	Año	N	Linfedema	Movilidad	Entumecimiento	Dolor
Schrenk y cols. <sup>197</sup>	2000	70	DS <sup>†</sup>	DS	DS	DS
Burak y cols. <sup>198</sup>	2002	96	DS	NE <sup>‡</sup>	DS	DS
Haid y cols. <sup>199</sup>	2002	151	DS	DS	DS	DS
Temple y cols. <sup>200</sup>	2002	233	NS <sup>§</sup>	DS	DS	DS
Swenson y cols. <sup>201</sup>	2003	247	DS	DS	DS	DS
Blanchard y cols. <sup>202</sup>	2003	776	DS	NE	BE	DS
Veronesi y cols. <sup>203</sup>	2003	200	DS	DS	DS	DS
Peintinger y cols. <sup>204</sup>	2003	56	NE	DS	DS	DS
Schijven y cols. <sup>205</sup>	2003	393	DS	DS	DS	DS
Rietman y cols. <sup>206</sup>	2004	204	DS	DS	DS	NS
Leidenius y cols. <sup>207</sup>	2005	139	DS	DS	DS	DS
Barranger y cols. <sup>208</sup>	2005	115	DS	NS	DS	DS
Purushotman y cols. <sup>209</sup>	2005	298	DS	NS	DS	DS
Mansel y cols. <sup>210</sup>	2006	954	DS	DS	DS	NE
Langer y cols. <sup>195</sup>	2007	635	DS	DS	DS	DS

\* Tanto linfadenectomía axilar de rutina como linfadenectomía axilar tras comprobar que el ganglio centinela estaba afectado.

<sup>†</sup> DS: Diferencias significativas a favor del ganglio centinela.

<sup>‡</sup> NE: No evaluado

<sup>§</sup> NS: No existieron diferencias significativas entre ambas técnicas.

### 1.3.2.- INDICACIONES.

Las indicaciones para la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama han ido cambiando a lo largo de los últimos años, y situaciones clínicas que antes se consideraban contraindicaciones se encuentran en la actualidad entre las indicaciones aceptadas para la realización del procedimiento. Existe un consenso casi absoluto en algunas de las indicaciones para su realización, y también en las contraindicaciones absolutas, no obstante existen indicaciones que son sujeto de controversia en la actualidad y existe un debate abierto sobre la indicación o no de la biopsia selectiva del ganglio centinela, como se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 10: Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama.**

#### ***Indicaciones aceptadas***

Tumores T1N0M0.

Tumores T2N0M0.

CID palpable.

CID de alto riesgo.

CID con microinvasión.

#### ***Indicaciones controvertidas***

Tumores T3N0M0.

Pacientes que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.

Carcinoma multifocal o multicéntrico.

Biopsia escisional previa.

CID de bajo grado.

Carcinoma de mama en el varón.

Embarazo.

Mastectomías profilácticas.

#### ***Contraindicaciones.***

Cáncer de mama avanzado o inflamatorio.

Afectación axilar clínica o histológica.

Disección axilar previa.

### **1.3.3.- INDICACIONES CONTROVERTIDAS.**

#### ***1.3.3.1.- Tumores de gran tamaño (T3).***

Algunos autores consideran que es difícil demostrar el drenaje linfático de los tumores grandes, ya que la migración del radiotrazador puede estar dificultada por la gran extensión del tumor. Además este tipo de tumores tiene un aumento en la incidencia de metástasis axilares y por ello puede aumentar los fallos de la técnica<sup>124</sup>. No existe consenso actualmente sobre esta indicación.

#### ***1.3.3.2.- Pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.***

Los estudios iniciales sugerían que el índice de falsos negativos de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, era mayor en las pacientes que han recibido previamente quimioterapia neoadyuvante que en las que no la han recibido<sup>211,212</sup>. Algunos estudios más recientes, con mayor número de pacientes, han demostrado que, con la experiencia, el índice de falsos negativos es similar en ambos grupos<sup>213,214</sup>. Uno de los artículos publicados con mayor número de pacientes estudiando esta indicación es de Krag y cols.<sup>215</sup>, que incluye a 428 pacientes a las que se les realiza la técnica tras haber recibido quimioterapia. En este estudio concluyen que el índice de falsos negativos es aceptable y similar a otros estudios que realizan la biopsia selectiva del ganglio centinela antes de la quimioterapia, y que, por tanto, la técnica es válida en este grupo.

Las pacientes NO clínicamente antes de recibir la quimioterapia son candidatas a la biopsia selectiva del ganglio centinela. Las pacientes que presenten sospecha clínica de afectación ganglionar en el diagnóstico y que respondan a la quimioterapia neoadyuvante, de manera que no exista sospecha de afectación axilar en el momento de la cirugía, también pueden ser candidatas a la biopsia selectiva del ganglio centinela tras una fase de validación en cada centro<sup>216, 77</sup>.

#### ***1.3.3.3.- Carcinoma multifocal o multicéntrico.***

Los carcinomas multifocales parecen estar asociados a una mayor tasa de afectación axilar que los tumores unifocales de similar tamaño<sup>217</sup>. Este tipo de tumor podría afectar a varias vías de drenaje y, por tanto, aumentar el número de falsos negativos de la técnica. El carcinoma multifocal ha sido considerado una contraindicación para la biopsia selectiva del ganglio centinela, especialmente en los casos en los que los focos se encuentran en diferentes cuadrantes. Sin embargo varios grupos de investigadores han realizado estudios<sup>218,219,220</sup> para intentar validar la biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores multifocales. En todos estos estudios la biopsia selectiva del ganglio centinela ha conseguido tener una exactitud, sensibilidad, tasa de falsos negativos y un valor predictivo negativo similar a la técnica aplicada en tumores unifocales.

Por tanto, la técnica es aplicable en este subgrupo de pacientes si no tienen afectación axilar clínica y una vez validada la técnica en cada centro, no sería necesario realizar linfadenectomías axilares de rutina<sup>216</sup>.

#### **1.3.3.4.- Biopsia escisional previa.**

Algunos autores<sup>221,222</sup> han sugerido que la realización de una biopsia escisional puede alterar el drenaje linfático de la mama y, por tanto, reducir la probabilidad de realizar correctamente el mapeo linfático. Esto haría que la biopsia del ganglio centinela no fuese adecuada para estas pacientes. Otros autores<sup>223,224</sup> mantienen que ni la biopsia escisional ni el tratamiento definitivo afectan significativamente el drenaje linfático y que la biopsia selectiva del ganglio centinela puede realizarse sin impedimentos incluso tras la mastectomía.

El mayor estudio sobre esta indicación fue realizado en el Instituto Europeo de Oncología de Milán (EIO)<sup>225</sup> en 2005, incluyendo a 543 pacientes que habían sido sometidas a biopsia de la lesión mamaria antes de la identificación del ganglio centinela. Concluyen la biopsia selectiva del ganglio centinela en estas pacientes ofrece resultados similares que los grupos de validación, debiendo ser ésta una indicación aceptada. La tasa de identificación del ganglio centinela fue del 99%.

#### **1.3.3.5.- Carcinoma ductal *in situ* y ganglio centinela.**

La linfadenectomía axilar no está indicada en los carcinomas ductales *in situ* debido a que su baja tasa de metástasis linfáticas (menor del 2%<sup>216</sup>) no justifica la morbilidad provocada. A pesar de esto se ha intentado introducir la biopsia selectiva del ganglio centinela en estas pacientes. Los estudios iniciales, que incluían todos los tipos de carcinoma ductal *in situ* mostraron un índice de afectación axilar de hasta el 5%, no obstante estudios posteriores en los que no se incluían carcinomas microinvasivos mostraron una tasa de 1,8%, por lo que la realización de la técnica no está justificada<sup>216</sup>. No obstante es necesario realizar un exhaustivo examen histológico del carcinoma para descartar la presencia de microinvasión porque, de existir, podrían pasar desapercibidas metástasis linfáticas y sería necesaria la realización de una biopsia selectiva del ganglio centinela.

#### **1.3.3.6.- Carcinoma de mama en el varón.**

El cáncer de mama en el varón es una enfermedad rara y representa menos del 1% del total de los cánceres de mama. Debido a la baja incidencia del cáncer de mama en el varón, sus tratamientos han sido extrapolados desde los tratamientos del cáncer de mama en las mujeres. El diagnóstico del cáncer de mama en el varón suele ser más tardío, debido probablemente a la falta de información de que esta enfermedad puede afectar también a varones. Este retraso diagnóstico hace que los cánceres de mama en el varón se presenten en estadios avanzados y el 60% presente metástasis linfáticas en el momento del diagnóstico<sup>226</sup>. La linfadenectomía axilar en los varones tiene la misma morbilidad que en las mujeres, por lo que la biopsia selectiva del ganglio centinela es adecuada también en esta situación. A pesar de no existir estudios con tamaños muestrales elevados, muchos autores creen que la aplicación de esta técnica en el varón no difiere en absoluto de la técnica habitual y debe aplicarse de rutina hasta que se demuestre lo contrario<sup>216</sup>.

### **1.3.3.7.- Embarazo.**

En una reciente revisión del cáncer de mama durante el embarazo se recomendaba la linfadenectomía axilar debido a que se encuentran frecuentemente metástasis ganglionares, lo que ayuda a la toma de decisiones en terapias adyuvantes y la biopsia selectiva del ganglio centinela presentaba un riesgo desconocido para el feto por la utilización de radiotrazadores<sup>227</sup>. Si bien es cierto que existe una alta tasa de afectación axilar en este subgrupo de pacientes, algunas de ellas presentan la enfermedad en estadios iniciales, lo que implica una baja tasa de metástasis linfáticas<sup>216</sup>. Estas pacientes podrían beneficiarse de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Estudios posteriores<sup>228,229</sup> han demostrado que no existe ninguna razón para evitar la inyección de radiotrazadores, ya que las dosis absorbidas por el feto llegaron a ser entre 12 y 23 veces más pequeñas que las que se asocian a algún riesgo.

### **1.3.3.8.- Mastectomía profiláctica.**

Desde hace más de 40 años se realizan mastectomías profilácticas a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de mama. La indicación más frecuente es la presencia de antecedentes familiares o personales de cáncer de mama. Se ha demostrado que la mastectomía profiláctica puede reducir el riesgo de cáncer hasta en un 90% en las pacientes con la mutación BRCA1 y BRCA2<sup>230</sup>. Se estima que entre el 1.8% y el 5% de las pacientes sometidas a mastectomía profiláctica tienen un tumor oculto en el momento de la cirugía<sup>231</sup>. Debido a la baja tasa de cáncer presente en el momento de la cirugía, y a la baja probabilidad de que estos cánceres presenten afectación linfática, la biopsia selectiva del ganglio centinela en estas pacientes no está justificada, ya que se estima que sería necesario realizar 37 procedimientos en mastectomías profilácticas para que uno de ellos se realizase a una paciente con cáncer de mama, y serían necesarios 79 procedimientos para evitar una linfadenectomía<sup>232</sup>. La morbilidad del procedimiento no justifica su aplicación. No obstante se están realizando estudios que emplean la resonancia magnética para identificar a las pacientes que presentan mayor riesgo de tener un cáncer oculto, y que podrían beneficiarse de la biopsia selectiva del ganglio centinela<sup>233</sup>.

### **1.3.3.9.- Disección axilar previa.**

La disección axilar previa es una de las contraindicaciones más universalmente aceptadas. Sin embargo, debido a la gran difusión de la técnica, y los excelentes resultados que proporciona, hasta esta contraindicación está siendo objeto de estudio. Tras la cirugía conservadora y la biopsia negativa del ganglio centinela puede aparecer una recurrencia local o un nuevo tumor primario ipsilateral. El hecho de haber realizado con anterioridad la biopsia selectiva del ganglio centinela ha sido considerado siempre una contraindicación absoluta para la realización de un segundo ganglio centinela, pero esta contraindicación nunca había sido apoyada o refutada por estudios de investigación<sup>216</sup>.

Se han realizado estudios tanto en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York<sup>234,235</sup> como en el Instituto Europeo de Oncología de Milán<sup>216</sup>, que han demostrado que la técnica es factible, incluso cuando la paciente ya ha sido sometida con anterioridad a una linfadenectomía axilar aunque, como era de esperar, la tasa de identificación del ganglio centinela es menor en el segundo procedimiento que en el primero.

### 1.3.4.- TECNICAS DE INYECCION.

Uno de los debates más intensos de los últimos años respecto al mapeo linfático es la técnica de inyección para identificar el ganglio centinela en el cáncer de mama. Mientras que los aspectos técnicos para la realización del mapeo linfático en pacientes con melanoma están consensuados, las técnicas de inyección en el cáncer de mama parecen encontrarse en un eterno debate. Parece existir cierto consenso en cuanto a que deben utilizarse radiotrazadores, o combinar estos con colorantes. Sin embargo, el lugar donde realizar la inyección, superficial o profunda, es objeto de múltiples discusiones.

Dentro de las inyecciones profundas se distinguen las intratumorales, las peritumorales y las subtumorales. Dentro de las inyecciones superficiales se distinguen las inyecciones periareolares subdérmicas o intradérmicas y las subareolares<sup>236</sup>.

La inyección peritumoral fue la que se adoptó en los inicios de la técnica y ha sido la más extensamente estudiada. Además de la migración linfática axilar, esta técnica permite la visualización de otras zonas de drenaje, como la cadena mamaria interna. Las dificultades que presenta es la inyección en tumores no palpables y en tumores multicéntricos. También dificulta la exploración en el caso de que el tumor se encuentre en el cuadrante superoexterno, ya que la actividad en los puntos de inyección puede enmascarar la actividad del ganglio centinela<sup>237</sup>.

Las técnicas superficiales de inyección han sido utilizadas por multitud de investigadores, basados en sus principales ventajas frente a las técnicas profundas, que incluyen su mayor facilidad, menor tiempo entre la inyección y la identificación del ganglio centinela y mayor actividad radiactiva en el ganglio centinela, lo que implica una mejora en sus tasas de identificación<sup>238,239,240</sup>. No obstante, cabe destacar que este tipo de inyección rara vez muestra migración del compuesto inyectado fuera del territorio axilar. En un estudio retrospectivo con 116 pacientes se encontraron diferencias significativas en cuanto a una mayor tasa de identificación del ganglio centinela cuando se utiliza una técnica intradérmica que cuando se utiliza una subdérmica.

Recientemente se ha realizado el primer estudio prospectivo aleatorizado<sup>241</sup> que incluye a 400 pacientes comparando las técnicas de inyección intradérmicas, subareolares e intraparenquimatosas. Los autores concluyen que la técnica intradérmica presenta más ventajas que el resto de técnicas ya que tiene mayor tasa de identificación, disminuye el tiempo necesario para identificar el ganglio centinela, resulta más fácil localizar el ganglio centinela debido a que éste presenta mayor actividad radiactiva.

En otro reciente estudio multicéntrico<sup>242</sup> aleatorizado comparando la técnica combinada (radiotrazador + colorante) peritumoral y periareolar, incluyendo a 449 pacientes concluyen que la técnica periareolar es una técnica válida, tiene una mayor tasa de identificación (99.1%) y resulta más fácil.

### **1.3.5.- RESULTADOS.**

En un meta-análisis reciente sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama precoz llevado a cabo por Kim y cols<sup>243</sup>, se analizan 69 estudios que incluyen a más de 8000 pacientes en los que se realiza la biopsia selectiva del ganglio centinela, y al menos en un subgrupo de cada estudio la linfadenectomía axilar. De los 8059 pacientes analizados en 7756 pacientes se realizó con éxito la identificación del ganglio centinela, es decir, la tasa de identificación global fue del 96.35%, variando según los estudios entre el 41% y el 100%. La media de ganglios centinela identificados fue de 1.92, variando entre 1 y 4.1; con una mediana y moda de 2 ganglios centinela. La media de ganglios centinela considerados positivos para malignidad fue de 42% (entre 17% y 74%), y de estos pacientes con ganglios centinela positivos el 53% tenían algún otro ganglio linfático positivo y en el 47% el ganglio centinela era el único ganglio positivo.

La tasa de falsos negativos tuvo una media de 8.4%, variando entre el 0% y el 29.4%, y una observación realmente interesante fue que la tasa de falsos negativos disminuye de manera significativa cuando aumenta el número de pacientes del estudio con una  $P=0.046$ . La tasa de falsos negativos fue significativamente menor en los estudios que incluían a más de 100 pacientes respecto a los que incluían menos.

La tasa de identificación dependiendo de la sustancia utilizada varió entre el 83.3% cuando se utiliza únicamente colorante, 89.2% cuando se utilizan radiotrazadores y 91.9% al utilizar una técnica combinada. La tasa de falsos negativos en los estudios que utilizaron radiotrazadores fue del 8% comparada con el 11% cuando no fueron utilizados.

Las instituciones con mayor experiencia mostraron una mejor realización de la técnica, reflejada en una menor tasa de falsos negativos. También es destacable que los estudios que presentaron una mayor tasa de identificación presentaron también una menor tasa de falsos negativos, sugiriendo que la tasa de falsos negativos puede ser un indicador precoz de la exactitud de la biopsia selectiva del ganglio centinela en las diversas instituciones. La falta de experiencia puede reducir la tasa de identificación y aumentar los falsos negativos, por lo que es importante que los investigadores tengan un periodo de aprendizaje, confirmando los resultados del ganglio centinela mediante una linfadenectomía axilar en los primeros procedimientos.

La experiencia del cirujano que lo practica es también una variable que puede reducir el número de falsos negativos, en un estudio se obtiene una mejora en la tasa de falsos negativos de 5.8% a 4.3% cuando el cirujano que practica la biopsia del ganglio centinela ha realizado ya más de 30 procedimientos<sup>244</sup>.

### **1.3.6.- ASPECTOS CONTROVERTIDOS.**

Además de una cierta controversia en las indicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela, al extenderse tan ampliamente la técnica y debido a la aplicación de nuevos avances tecnológicos tanto en los métodos de identificación como en los métodos de análisis histopatológicos, han surgido nuevas controversias en torno a la técnica.

### **1.3.6.1.- La biopsia selectiva del ganglio centinela y la cadena mamaria interna.**

Como se ha explicado anteriormente, las técnicas que utilizan inyección de radiotrazadores a nivel intra o peritumoral manifiestan en ocasiones actividad a nivel de ganglios localizados en la cadena mamaria interna<sup>245</sup>. El valor del ganglio centinela en la cadena mamaria interna es todavía controvertido<sup>246,247</sup>. No se ha observado un beneficio en la supervivencia al realizar linfadenectomía de la cadena mamaria interna<sup>248</sup>, mientras que el papel de la radioterapia todavía no está claro<sup>249</sup>. Host y cols. no encontraron un beneficio en la supervivencia después de irradiar postoperatoriamente la cadena mamaria interna, sin embargo si encontraron un aumento de la incidencia de infartos de miocardio debido a la radiación recibida<sup>250</sup>. No obstante el estado de los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna si parece tener un papel como factor pronóstico, y en las pacientes con axila negativa podría mejorar la estadificación<sup>251</sup>.

Sería necesario realizar estudios para evaluar completamente el papel de la biopsia selectiva de la cadena mamaria interna en el cáncer de mama, en algunas series tan solo el 0,5% de las pacientes obtendrían un beneficio terapéutico<sup>249</sup>. Las recurrencias paraesternales sin presentar otras lesiones a distancia son raras, existiendo una serie donde representan 6 casos de 6000 pacientes en un seguimiento entre 5 meses y 8 años<sup>252</sup>. El hecho de que exista migración hacia la cadena mamaria interna no implica que existan metástasis y en la literatura las tasas de ganglios de la cadena mamaria interna positivos con ganglios axilares negativos varían entre el 0% y el 10%<sup>249</sup> del total de cadenas mamarias internas biopsiadas. Que exista un ganglio positivo en la cadena mamaria interna y no exista uno en la axila es una situación muy poco frecuente en el total de los procedimientos de biopsia selectiva del ganglio centinela.

Actualmente no existe un nivel suficiente de evidencia científica que justifique la resección o irradiación de la cadena mamaria interna<sup>249</sup>. Como con cualquier otro procedimiento quirúrgico, para la aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en la cadena mamaria interna, se debe tener cuidado con no añadir morbilidad extra sin un beneficio sustancial para el paciente. Para ello son necesarios estudios prospectivos aleatorizados.

### **1.3.6.2.- El papel de las micrometástasis.**

Si bien reconocido es el papel como factor pronóstico de las metástasis ganglionares en el cáncer de mama, también podría tener un papel como factor pronóstico la presencia de micrometástasis.

La posibilidad de detectar micrometástasis depende de la cantidad de tejido analizado. Los cortes para microscopio tienen un grosor de 4 a 5  $\mu\text{m}$ , por lo que la investigación completa de un ganglio requeriría 2000 cortes, lo que es insostenible<sup>253</sup>. Se deben seleccionar cortes para encontrarse entre una práctica aceptable y una sensibilidad aceptable. No hay acuerdo sobre como estudiar los ganglios linfáticos, pero las técnicas de PCR e inmunohistoquímica han aumentado el número de pacientes a las que se les detectan células tumorales aisladas o micrometástasis.

Las pacientes con pN1mi tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia que las pN0 pero no se ha demostrado que tengan menor supervivencia libre de enfermedad, y las micrometástasis por sí solas no son una indicación para aplicar quimioterapia adyuvante<sup>254</sup>. Aunque existe mucha controversia, y son necesarios estudios más amplios, algunos autores sugieren que a los pacientes que en el ganglio centinela sean pN0 (i+) o pN1mi se les debe realizar la linfadenectomía axilar<sup>255</sup>.

Los protocolos para analizar los ganglios linfáticos deben ir orientados a detectar las macrometástasis, que tienen un impacto clínico demostrado, y no realizar la inmunohistoquímica no es un error capital<sup>253</sup>. Sin embargo, cualquiera que sea el método utilizado, después de detectar micrometástasis no se puede obviar el hecho del que entre el 10% y el 20% de estos pacientes van a tener enfermedad en ganglios no centinela. En la actualidad se debe tener esta información en consideración para tomar decisiones sobre el tratamiento y se debe poner en conocimiento del paciente. Parece prudente que mientras salen a la luz los estudios sobre el manejo de las micrometástasis los pacientes puedan ser tratados mediante linfadenectomía axilar o radioterapia<sup>210,256</sup>.

### ***1.3.6.3.- Necesidad de la linfadenectomía axilar en todos los pacientes con metástasis en el ganglio centinela.***

En el caso de que el ganglio centinela se encuentre libre de enfermedad tumoral, este procedimiento ha demostrado sustituir con precisión la linfadenectomía axilar. Pese a que el método aceptado en el caso de que el ganglio centinela presente metástasis tumoral es la linfadenectomía, en un alto porcentaje de pacientes la metástasis se restringe únicamente al ganglio centinela, y el resto de los ganglios resecados se encuentra libre de enfermedad. En el estudio de Kim y cols.<sup>243</sup>, que incluye a 7765 pacientes con el ganglio centinela localizado, esto ocurre en el 47% de los casos en los que el ganglio centinela es positivo. Se han realizado estudios<sup>257,258</sup> para intentar definir cuáles son los factores que implican que el ganglio centinela sea el único afectado. Aunque existe una relación entre el tamaño tumoral, las micrometástasis y la afectación de ganglios no centinela, no es posible predecir todavía que pacientes tendrán afectación únicamente del ganglio centinela, y es necesario esperar a estudios clínicos aleatorizados con un gran tamaño muestral. Mientras tanto, debe realizarse la linfadenectomía axilar en todos los casos en los que el ganglio centinela presente metástasis tumoral<sup>257</sup>.

## **1.4.- TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN SIMPLE- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (SPECT-TAC).**

### **1.4.1.- DEFINICIONES, ASPECTOS TÉCNICOS E HISTÓRICOS.**

El curso de las enfermedades tumorales que puede presentar un paciente frecuentemente se ve afectado por un diagnóstico precoz, una estadificación exacta y un adecuado seguimiento de la enfermedad y su tratamiento. Estos son los objetivos de las diversas técnicas de imagen disponibles. Las técnicas de imagen anatómicas como la tac y la resonancia magnética obtienen unos datos morfológicos necesarios para localizar la enfermedad y las anomalías estructurales que esta provoca, pero no refleja la funcionalidad o actividad metabólica de las enfermedades. Los métodos gammagráficos son muy sensibles en la identificación de la función y son por tanto un método complementario con las imágenes anatómicas.

#### **1.4.1.1.- Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT).**

La tomografía computarizada por emisión de fotón simple o único, conocida como SPECT por sus siglas en inglés *single photon emission computed tomography* es una técnica que permite la adquisición de imágenes tridimensionales de la distribución de un radiotrazador en el organismo. En la gammagrafía planar, cada píxel de una imagen contiene, para el punto correspondiente en la superficie, la suma de actividades de las estructuras que se encuentran en la dirección perpendicular al detector. Sin embargo, si un mismo objeto es observado desde diferentes ángulos, se puede obtener la distribución del radiotrazador también en la profundidad, separando de este modo las estructuras subyacentes<sup>259</sup>. En la SPECT se adquieren un conjunto de imágenes planares alrededor de un objeto. La estrategia más habitual es utilizar una gammacámara con un *gantry* rotatorio. Los sistemas originales empleaban un solo cabezal, pero se han desarrollado cámaras de dos, tres y hasta cuatro cabezales. En la actualidad la mayoría de gammacámaras son sistemas de dos cabezales. En la SPECT rotatoria participan pocos fotones en comparación con la tomografía axial computarizada (TAC o tac) de rayos X, por lo que es útil contar con más de un cabezal para no alargar excesivamente la exploración.

#### **1.4.1.2.- Aproximación informática a la fusión de imágenes SPECT-TAC.**

La fusión de imágenes se basa en el correcto alineamiento de diferentes puntos que pueden observarse en dos modalidades de imagen diferentes. El análisis de imágenes no fusionadas, analizadas una al lado de la otra depende de la memoria del sujeto que las interpreta y de su capacidad para reorientar las imágenes. Este método puede ser útil para hacer una comparación general de dos imágenes, pero para localizar o caracterizar lesiones pequeñas no es un método válido<sup>260</sup>. Para poder fusionar con exactitud dos imágenes de diferente modalidad se han desarrollado los equipos híbridos.

Las técnicas de imagen híbridas permiten una fusión directa de las imágenes anatómicas y funcionales. Una de las técnicas híbridas más utilizadas es la PET-TAC, que desde su aplicación en la práctica clínica es el método de imagen que ha experimentado mayor crecimiento<sup>261,262</sup>.

Antes de la introducción de cámaras dedicadas SPECT-TAC se desarrollaron varios algoritmos informáticos para realizar fusión de imágenes anatómicas (tac, RM) con imágenes funcionales (SPECT). A principio de los años 80 los estudios se enfocaron a la fusión de imágenes cerebrales utilizando aparatos especiales, como las máscaras faciales, las sujeciones esterotáxicas para facilitar la fusión de varias modalidades<sup>263</sup>. Al final de los años 80 la fusión de imágenes podía hacerse mediante diversos programas informáticos utilizando marcadores internos<sup>264</sup>. Durante los últimos 20 años se han desarrollado métodos que permiten una adecuada fusión de imágenes de diferentes modalidades en el estudio del cerebro, sin embargo en otras localizaciones no es posible esta correcta fusión, debido probablemente a la utilización menos generalizada.

La fusión de imágenes de tórax y abdomen resulta más difícil, principalmente por dos razones. La primera es que para la fusión de imágenes es necesario que ambos estudios cuenten con marcadores mutuos que son menos frecuentes en este tipo de imágenes que en el cerebro, donde las imágenes funcionales se correlacionan bien con las imágenes anatómicas. La segunda es que el tórax y el abdomen cuentan con estructuras móviles, que pueden desplazarse con los movimientos respiratorios y dificultar el correcto alineamiento de imágenes. Otros problemas adicionales pueden ser la diferente curvatura de las camillas de los equipos de adquisición, con la consecuente diferencia en el contorno del paciente. Además, cuanto más tiempo transcurra entre los dos estudios, más difícil será la fusión de imágenes debido a los movimientos naturales de los órganos internos.

#### **1.4.1.3.- Desarrollo de los equipos híbridos SPECT-TAC.**

La mayor parte del trabajo inicial para el desarrollo de equipos híbridos SPECT-TAC fue realizado en la Universidad de California, en San Francisco<sup>263</sup>. Su trabajo inicial fue el desarrollo de un sistema que pudiera adquirir de forma simultánea un estudio SPECT y una tac, basado en un detector de germanio de alta pureza, que podía detectar simultáneamente los picos de energía de una fuente de rayos X y del radiotrazador inyectado al paciente. El objetivo inicial de este trabajo fue utilizar como base la atenuación de los rayos X para corregir la atenuación del SPECT y poder realizar regiones de interés con mayor exactitud<sup>265</sup>. Debido a la necesidad de realizar adquisiciones cuya duración se encontraba entre 3 h y 4 h y a la necesidad de rotar el objeto a estudio este equipo únicamente tenía aplicación para fantasmas o para animales. Sin embargo este equipo resultó muy importante en el desarrollo tecnológico porque remarcó los beneficios de la adquisición conjunta de dos modalidades de imagen. El mismo grupo desarrolló el primer equipo híbrido SPECT-TAC con aplicación clínica<sup>266</sup>, se trataba de un dispositivo que contaba con un escáner de un solo corte y una gammacámara de un cabezal, que fue el precursor de los equipos SPECT-TAC actuales.

Los primeros equipos comerciales SPECT-TAC fueron los GE *Hawkeye* (*General Electric Healthcare*, Haifa, Israel) que fueron desarrollados en 1999<sup>267</sup>. Se trataba de un dispositivo que contaba con un tubo de rayos X que emitía un haz en abanico y unos detectores de tungsteno de cadmio en el lado opuesto. El *gantry* o carcasa permitía el giro continuo para la adquisición de la TAC. Contaba además con los dos detectores de la gammacámara que ralentizaban el giro por su elevado peso (22 s por órbita). El equipo solo permitía una intensidad de 2,5 mA, para reducir la dosis del estudio en un factor 4 ó 5 respecto a la dosis de una tac convencional. Cabe destacar que este equipo no fue desarrollado para la fusión de imágenes sino que se

desarrolló para obtener mapas de atenuación con los que corregir con exactitud la atenuación de los estudios SPECT. Al tratarse de un equipo que adquiría la tac muy lentamente no era posible que el paciente no respirase durante la adquisición del estudio, circunstancia que servía mejor para los propósitos del equipo ya que en los estudios SPECT tampoco es posible evitar los movimientos respiratorios.

Después del gran éxito comercial de los equipos PET-TAC que cuentan con una tac multidetector, se han renovado los equipos SPECT-TAC introduciendo varias mejoras. GE *Healthcare* ha desarrollado una versión mejor del *Hawkeye* denominado *Hawkeye 4* que cuenta con la misma carcasa que el equipo inicial, pero incorpora cuatro detectores para realizar en cada giro 4 cortes de 5mm en lugar del único corte de 10 mm inicial. Estos dispositivos montan una tac de baja dosis que no requiere muchos blindajes en la sala de adquisición<sup>263</sup>.

Existen otras dos casas comerciales que fabrican equipos híbridos con una tac comparable a la utilizada en los equipos PET-TAC, con el objetivo de obtener imágenes de mayor calidad para realizar la fusión. El sistema *Precedence* de *Philips Medical Systems (Milpitas, CA)* tiene dos detectores gamma *Skylight* y 6 o 16 cortes de tac convencional. El equipo *Symbia* (*Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, IL*) utiliza un equipo tac de 1, 2 o 6 cortes con dos detectores E-cam. La velocidad es de un campo axial de 40 cm en 30 s, en comparación con los 5 minutos que necesita el *Hawkeye 4*. Sin embargo al incorporar una tac convencional los equipos Siemens y Philips son mucho más grandes y requieren mucho más blindaje que el equipo de General Electric<sup>263</sup>.

Las ventajas de combinar la SPECT y la tac son numerosas y se deben fundamentalmente a la aportación de una referencia anatómica que aporta la tac a la SPECT, y a la facilidad y exactitud de la corrección de atenuación por tac. Ambas tareas las realizan los equipos híbridos mediante un programa informático automatizado. El debate actual es si para realizar imágenes de fusión, es necesario el uso de las tac multidetector de *Philips* o *Siemens* o es suficiente con el equipo más compacto de *General Electric*.

#### **1.4.1.4.- La corrección de atenuación mediante tac en los estudios SPECT.**

Se denomina atenuación de una señal, cualquiera que sea su origen, a la pérdida de potencia sufrida por la misma al transitar por cualquier medio de transmisión. Un problema espacial de la SPECT es la atenuación de la actividad en los tejidos. Los fotones emitidos desde las zonas profundas tienen mayor probabilidad de ser absorbidos por los tejidos atravesados en el trayecto hacia el detector que los fotones emitidos por los tejidos periféricos. Por tanto la señal de los tejidos profundos se atenúa, y hasta el desarrollo de los equipos híbridos existían dos formas de corregir la atenuación en la SPECT. La primera es un algoritmo matemático (conocido como algoritmo de Chang<sup>268</sup>) que tras la reconstrucción inicial realiza un contorno de la parte del cuerpo estudiada y calcula la profundidad de cada píxel. El coeficiente teórico de atenuación del <sup>99m</sup>Tc en tejidos blandos es de 0,15 por centímetro. El principal inconveniente de este método de atenuación aparece cuando existen varias estructuras con diferentes coeficientes de atenuación en el mismo corte. El segundo método para corregir la atenuación es adquirir una SPECT de transmisión utilizando una fuente radiactiva en lugar de un tubo de rayos X. La SPECT de transmisión puede obtenerse por separado o

simultáneamente con la adquisición de la SPECT de emisión, y generalmente se utilizan fuentes de Gadolinio ( $^{153}\text{Gd}$ ) o Cobalto ( $^{57}\text{Co}$ )<sup>269</sup>.

Con los modernos equipos híbridos SPECT-TAC es posible utilizar la tac para calcular la distribución de los diferentes coeficientes de atenuación de un estudio. Con cualquier tipo de tac el ruido en los mapas de atenuación es más bajo y la resolución planar mejor, comparado con los mapas de atenuación obtenidos mediante SPECT de transmisión. Los dos sistemas para crear mapas de atenuación funcionan bastante acertadamente en condiciones ideales, pero cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes. Existen cuatro beneficios fundamentales cuando se realiza la corrección de atenuación con rayos X; las imágenes de tac tienen menos ruido que las de transmisión con radionúclidos, son más rápidas, las imágenes de tac no se ven influenciadas por el radiotrazador inyectado y las fuentes de rayos X no decaen<sup>263</sup>. Su única desventaja frente al SPECT de transmisión es la imposibilidad de adquirir las imágenes simultáneamente.

## **1.4.2.- APLICACIONES CLÍNICAS DE LA SPECT-TAC.**

### **1.4.2.1.- Enfermedades óseas.**

La gammagrafía ósea es un método muy sensible que lleva utilizándose para el diagnóstico de enfermedades óseas desde hace más de 30 años. La SPECT también se ha utilizado en esta indicación<sup>270</sup>. Es una técnica con una alta sensibilidad pero no presenta una especificidad elevada, por lo que frecuentemente tras la realización de la gammagrafía o SPECT ósea es necesario realizar imágenes de tac o RM. Los equipos SPECT-TAC ofrecen una correlación directa de las lesiones óseas con las estructuras anatómicas minimizando el número de hallazgos equívocos.

En el diagnóstico de metástasis óseas la diferenciación entre lesiones óseas benignas y malignas puede realizarse mediante SPECT-TAC y esta es una de sus mayores ventajas. Además puede ser de utilidad como guía de biopsia<sup>271</sup>. Un estudio óseo normal normalmente hace innecesario el uso de la SPECT-TAC, pero ante lesiones poco específicas la SPECT-TAC ha demostrado ser superior a la radiografía simple o el SPECT en el diagnóstico de lesiones malignas, además de ser capaz de identificar las posibles complicaciones de las mismas en una sola exploración<sup>272</sup>. En un estudio retrospectivo<sup>273</sup> la SPECT-TAC consiguió cambiar el diagnóstico en el 90% de las lesiones que resultaron indeterminadas en la SPECT. Utilizando un equipo híbrido SPECT-TAC con una tac no diagnóstica se pueden definir hasta el 85% de las lesiones inespecíficas de la gammagrafía planar y las imágenes de fusión han demostrado ser superiores que el análisis de imágenes SPECT y tac por separado una al lado de la otra<sup>271</sup>.

La SPECT-TAC también ha demostrado ser superior en el diagnóstico y valoración de lesiones óseas benignas que habían resultado inespecíficas en estudios óseos planares o en SPECT. Muchos autores han estudiado también la superioridad de las imágenes de fusión SPECT-TAC en la valoración de procesos infecciosos con  $^{67}\text{Ga}$  o con leucocitos marcados con  $^{111}\text{In}$ . Estas imágenes de fusión ofrecen también mejores resultados que el análisis conjunto de imágenes SPECT y tac adquiridas por separado<sup>271</sup>.

#### **1.4.2.2.- Cáncer diferenciado de tiroides.**

En los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides se realizan imágenes de cuerpo completo con  $^{131}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$  pero en ocasiones la valoración de los depósitos de estos radiotrazadores es difícil debido a la ausencia de referencias anatómicas en este tipo de estudios. La acumulación fisiológica de  $^{131}\text{I}$  en diferentes estructuras puede ocasionar falsos positivos. Los equipos híbridos SPECT-TAC pueden permitir la diferenciación de lesiones malignas y benignas<sup>274</sup>. En particular, en la región del cuello, la SPECT-TAC puede permitir una localización precisa de los depósitos que de otro modo resultarían equívocos<sup>274</sup>.

#### **1.4.2.3.- Imagen de paratiroides.**

En el hiperparatiroidismo primario la gammagrafía con metoxi-isobutil-isonitrilo marcado con Tecnecio 99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ) tiene un papel limitado debido a que la exploración bilateral del cuello tiene un éxito del 95%. No obstante, la introducción de las paratiroidectomías mínimamente invasivas ha hecho que la localización prequirúrgica de los adenomas paratiroides ocupe un papel fundamental en la planificación quirúrgica. Lavelly y cols<sup>275</sup>. realizaron un estudio comparando la imagen planar, la SPECT y la SPECT-TAC en 110 pacientes con sospecha de adenoma paratiroideo. La imagen SPECT-TAC precoz, junto con una imagen tardía (planar o SPECT) resultó ser superior en sensibilidad y valor predictivo positivo frente a la realización de dos imágenes planares o dos SPECT, por lo que concluyen que la SPECT-TAC es una herramienta muy valiosa en la detección de adenomas paratiroides.

No obstante, existen otros estudios que refieren un papel limitado de la SPECT-TAC en la localización de adenomas paratiroides<sup>271</sup>, por lo que es necesaria la realización de estudios con mayor número de pacientes para determinar con exactitud cuál es la utilidad de la SPECT-TAC en esta indicación.

#### **1.4.2.4.- Tumores del sistema nervioso simpático y de la corteza adrenal.**

Las imágenes anatómicas como la tac o la RM tienen una alta sensibilidad para la detección de tumores del sistema nervioso simpático. Las ventajas de la imagen con radiotrazadores, como la SPECT con metaiodobencilguanidina marcada con  $^{123}\text{I}$  (MIBG), la PET con  $^{18}\text{F-L-3,4-dihidroxifenilalanina}$ , o la PET con  $^{11}\text{C-metahdroxiefedrina}$  ( $^{11}\text{C-HED}$ ) es su elevada especificidad<sup>276</sup>. La PET-TAC con  $^{11}\text{C-HED}$  no ha demostrado ser superior a la SPECT-TAC con  $^{131}\text{I-MIBG}$ , por lo que, debido a la baja disponibilidad y alto coste del  $^{11}\text{C}$ , la imagen SPECT-TAC con  $^{131}\text{I-MIBG}$  parece el método más adecuado para el diagnóstico de tumores derivados del sistema nervioso simpático como el neuroblastoma, el feocromocitoma, el ganglioneuroblastoma y el paraganglioma.

En las patologías de la corteza adrenal la utilidad de la imagen SPECT-TAC con  $^{131}\text{I-iodocolesterol}$  está todavía por determinar, aunque es fácil suponer que mejorará la exactitud diagnóstica de las imágenes planares, permitiendo un mayor uso de los radiotrazadores en estas patologías<sup>271</sup>.

#### **1.4.2.5.- Tumores neuroendocrinos.**

Los tumores neuroendocrinos frecuentemente muestran una sobreexpresión de receptores de somatostatina, permitiendo realizar imágenes con ligandos selectivos como el  $^{111}\text{In}$ -octreótido o el  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido. Este tipo de imágenes son útiles en el diagnóstico, estadificación y valoración de la respuesta al tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Existe un número limitado de publicaciones valorando el aporte de la imagen híbrida SPECT-TAC sobre la SPECT convencional o la imagen planar. El estudio con mayor tamaño muestral incluye a 72 pacientes con diversos tumores neuroendocrinos<sup>277</sup>. La SPECT-TAC mejoró la localización de las lesiones en el 32% de los pacientes y cambió el manejo clínico en el 14%. Aunque estos hallazgos han sido confirmados en posteriores estudios, es necesario el aporte de mayor evidencia científica para acotar el aporte de la SPECT-TAC en los tumores neuroendocrinos.

#### **1.4.2.6.- Perfusión miocárdica.**

La utilización de imágenes corregistradas en cardiología está experimentando muchos avances en los últimos años, en los que el debate sobre la utilización de estas imágenes está siendo intenso.

La corrección de atenuación es uno de los mayores beneficios que aporta la adquisición de imágenes SPECT-TAC a las imágenes de SPECT convencionales. Debido a que el tórax y la unión toraco-abdominal presentan unos patrones de atenuación poco homogéneos pueden introducir falsos defectos en la imagen de perfusión cardiaca, disminuyendo de este modo la especificidad de la técnica. Desde la introducción de dispositivos de registro de imágenes SPECT y tac en el mismo estudio se han publicado largas series de pacientes valorando la utilidad clínica de este tipo de imagen que utiliza la corrección de atenuación mediante tac<sup>278,279</sup>. Para la realización de estudios de perfusión miocárdica existen dos tipos de imagen SPECT-TAC, los que utilizan la tac únicamente para la corrección de atenuación y las que utilizan la tac para realizar imágenes diagnósticas (angiografía por tac o angioTAC). Los primeros aportan mucha menor dosis de radiación, pero ambos han demostrado tener una utilidad clínica<sup>280,281</sup>.

#### **1.4.2.7.- Enfermedades neurológicas y psiquiátricas.**

La evidencia científica sobre la utilidad de las imágenes de fusión SPECT-TAC cerebrales en el diagnóstico de enfermedades neurológicas y psiquiátricas es limitada. Dado que la atenuación de las imágenes cerebrales es bastante homogénea, el método de atenuación de Chang<sup>268</sup> produce unos resultados de corrección de atenuación adecuados, por lo que la corrección por tac se hace menos necesaria, aunque produzca mejores resultados<sup>282</sup>. Los potenciales beneficios de la corrección de atenuación por tac podrían ser la mejora en la exactitud de las imágenes de cuantificación de estudios de perfusión cerebral o en imágenes de transportadores de dopamina. Uno de los aportes potenciales de las imágenes de fusión, es la contribución de las imágenes anatómicas. Estas imágenes pueden ayudar en el diagnóstico de patologías como las microinfartos, la atrofia cerebral, la dilatación de los ventrículos, calcificaciones, hematomas y meningiomas, entidades que únicamente con las imágenes de SPECT serían más difíciles de identificar<sup>283</sup>. Las ventajas de los equipos híbridos que cuentan con tac diagnósticas están todavía por determinar.

## 1.5.- SITUACIÓN ACTUAL DE LA SPECT-TAC EN LA LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA. EVIDENCIA DISPONIBLE.

Para evaluar la evidencia disponible sobre la utilización de las imágenes de fusión SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela se realizó una búsqueda de la literatura disponible en *PubMed*, *EMBASE* y *The Cochrane Library* incluyendo artículos de revistas médicas en cualquier idioma publicados hasta noviembre de 2008. Se seleccionaron todos aquellos artículos en los que se utilizaran imágenes de fusión SPECT para la localización del ganglio centinela en diversos tumores en humanos.

Se encontraron 47 artículos relevantes<sup>271,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329</sup>. Tras la lectura de los artículos se procedió a una revisión de las referencias de cada artículo para incluir aquellos que no hubiesen sido incorporados y se encontró un artículo<sup>330</sup>.

De los 48 artículos incorporados, 7 eran revisiones<sup>284,286,271,302,310,314,316</sup> y 41 eran estudios con pacientes; de los cuales 36 eran artículos originales<sup>285,287-293,295-298,300,301,303-309,311-313,317-323,325-327,329,330</sup> y 5 eran casos clínicos o imágenes de interés<sup>294,299,315,324,328</sup>.

La utilización de las imágenes de fusión en la localización prequirúrgica del ganglio centinela comenzó en a principios del año 2003, cuando aparecieron 2 artículos sobre el tema que utilizaban dos métodos de fusión muy distintos para la obtención de las imágenes. En la primera publicación, Kretschmer y cols.<sup>329</sup> obtuvieron imágenes de fusión en 29 pacientes con cáncer de próstata en los que se realizó la búsqueda del ganglio centinela. En este estudio inicial se realizó la fusión de una SPECT y una tac adquiridas por separado en dos equipos distintos. En la adquisición de cada estudio se dispusieron 3 marcadores sobre la piel de los pacientes (<sup>99m</sup>Tc-pertecnetato en el estudio SPECT y plomo en el estudio tac) para facilitar la fusión que se realizó mediante un paquete especial de *software*. En el mismo mes (enero de 2003) aparece la primera publicación que utiliza un equipo híbrido para la localización del ganglio centinela, se trata de un caso clínico de melanoma, donde Lerch y cols.<sup>328</sup> utilizan una gammacámara de dos cabezales equipada con un colimador de transmisión con una fuente de Gadolinio (<sup>153</sup>Gd). Estos colimadores fueron diseñados para permitir una mejor corrección de atenuación, pero en este caso clínico utilizan las imágenes de transmisión para realizar reconstrucciones tridimensionales que permiten una mejor orientación en el espacio, al tener más referencias anatómicas.

Desde entonces se han utilizado varios métodos para obtener las imágenes de fusión de los estudios SPECT del ganglio centinela, desde la fusión con imágenes SPECT de transmisión hasta los actuales equipos híbridos, pasando por fusión por *software* con una tac o RM adquiridas con otro equipo. Un paso intermedio se publica en 2 estudios<sup>298,313</sup>, en los que se utiliza un equipo compuesto por una gammacámara de 2 cabezas sin *gantry* acoplada a una tac, de forma que se puede adquirir los estudios sin necesidad de mover al paciente, trasladando una camilla única y realizándose la fusión mediante *software* como si se tratase de dos equipos distintos.

De los 41 estudios con pacientes revisados 2 realizaron fusión con las imágenes de SPECT de transmisión<sup>321,328</sup>, 9 utilizaron fusión entre estudios SPECT y tac adquiridos con diferentes

equipos, utilizando fusión mediante software<sup>294,298,300,307,313,320,323,326,329</sup>, 2 fusión con RM<sup>301,324</sup>, 3 presentaban pacientes con imágenes de fusión con tac y pacientes con imágenes de fusión con RM<sup>289,291,297</sup> y 25 utilizaron equipos híbridos SPECT-TAC para obtener las imágenes de fusión<sup>285,287,288,290,292,293,295,296,299,303-306,308,309,311,312,315,317-319,322,325,327,330</sup>.

Los tumores sobre los que se realiza la búsqueda del ganglio centinela, así como el tipo de fusión utilizada, el número de pacientes, el objetivo de la búsqueda del ganglio centinela, la utilización o no de colorantes, la realización o no de imágenes planares y si se ha realizado una comparación de las imágenes planares con las imágenes SPECT-TAC en los estudios con pacientes puede verse en la Tabla 11. Los artículos se encuentran ordenados cronológicamente, por la fecha de su publicación; el más reciente primero.

**Tabla 11: Artículos con pacientes que utilizan imágenes de fusión para la localización del ganglio centinela.**

Referencia	Tumor*	Fusión <sup>†</sup>	N <sup>‡</sup>	Objetivo <sup>§</sup>	Col. <sup>**</sup>	Planar	Comp <sup>††</sup>
Leijte y cols. <sup>285</sup>	Pene	Equipo híbrido	50	BSGC	Sí	Sí	No
Van der Ploeg y cols. <sup>287</sup>	Mama	Equipo híbrido	27	BSGC	Sí	Sí	Sí
Mucientes y cols. <sup>288</sup>	Mama	Equipo híbrido	25	BSGC	No	Sí	Sí

\* ORL: Carcinomas escamosos del tracto otorrinolaringológico. Varios: Estudio formado por varios tipos de tumores.

<sup>†</sup> Fusión. TAC: Fusión con TAC adquirida en otro equipo. RM: Fusión con RM adquirida en otro equipo. TAC/RM: En algunos pacientes fusión con TAC y otros con RM adquiridas en equipos distintos. Equipo híbrido: las imágenes de fusión se realiza entre dos modalidades adquiridas en el mismo equipo. TAC acoplado: Fusión con TAC acoplado a una gammacámara sin *gantry* donde se adquieren los dos estudios sin mover al paciente. Transmisión: Fusión de una SPECT de emisión con una de transmisión.

<sup>‡</sup> N: Número de pacientes a los que se les realiza SPECT-TAC. En el caso de estudios del mismo grupo de autores se incluyen los pacientes nuevos y no se tienen en cuenta los pacientes solapados en dos estudios.

<sup>§</sup> Objetivo; BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela. PostRT: Localización del ganglio centinela antes y después del tratamiento con radioterapia. RT: Localización del ganglio centinela para planificación de radioterapia.

\*\* Col.: Utilización de tinte o colorante en la localización del ganglio centinela. Sí, No, NE: No especificado, NT: No todas las veces.

<sup>††</sup> Comp.: Si se realiza comparación con las imágenes planares. Si/No

Tabla 11: Artículos con pacientes que utilizan imágenes de fusión para la localización del ganglio centinela.

Referencia	Tumor*	Fusión <sup>†</sup>	N <sup>‡</sup>	Objetivo <sup>§</sup>	Col.**	Planar	Comp <sup>††</sup>
Beneder y cols. <sup>289</sup>	Vulva	Tac/RM	10	BSGC	Sí	Sí	Sí
Bilde y cols. <sup>290</sup>	ORL	Equipo híbrido	18	BSGC	No	Sí	No
Mattei y cols. <sup>291</sup>	Próstata	Tac/RM	0	BSGC	No	No	No
Wagner y cols. <sup>292</sup>	Cabeza y cuello	Equipo híbrido	13	PostRT	No	Sí	Sí
Van der Ploeg y cols. <sup>293</sup>	Melanoma y mama	Equipo híbrido	40	BSGC	Sí	Sí	Sí
Tsujino y cols. <sup>294</sup>	Paget extramamario	Tac	1	BSGC	No	Sí	Sí
Covarelli y cols. <sup>295</sup>	Melanoma	Equipo híbrido	12	BSGC	Sí	No	Sí
Kushner y cols. <sup>296</sup>	Cérvix	Equipo híbrido	20	BSGC	Sí	No	No
Warncke y cols. <sup>297</sup>	Próstata	Tac/RM	36	BSGC	No	No	No
Nomori y cols. <sup>298</sup>	Pulmón	Tac acoplado	63	BSGC	No	No	No
Roarke y cols. <sup>299</sup>	Melanoma y Merkel	Equipo híbrido	3	BSGC	NE	No	No
Fukuda y cols. <sup>300</sup>	Próstata	Tac	51	BSGC	No	Sí	No
Maza y cols. <sup>301</sup>	Varios*	RM	13	BSGC	No <sup>†</sup>	Sí	Sí

\* Incluye 6 melanomas, 5 carcinomas de próstata, 1 carcinoma escamoso de vulva y 2 carcinomas escamosos de lengua.

<sup>†</sup> Además del radiotrazador inyectan partículas superparamagnéticas de óxido de hierro.

Tabla 11: Artículos con pacientes que utilizan imágenes de fusión para la localización del ganglio centinela.							
Referencia	Tumor*	Fusión <sup>†</sup>	N <sup>‡</sup>	Objetivo <sup>§</sup>	Col. <sup>**</sup>	Planar	Comp <sup>††</sup>
Ganswindt y cols. <sup>303</sup>	Próstata	Equipo híbrido.	19	RT	No	No	No
Lerman y cols. <sup>304</sup>	Mama	Equipo híbrido	220	BSGC	NT	Sí	Sí
Gallowitsch y cols. <sup>305</sup>	Mama	Equipo híbrido	51	BSGC	NT	No	No
Husarik y cols. <sup>306</sup>	Mama	Equipo híbrido	41	BSGC	No	Sí	Sí
Krengli y cols. <sup>307</sup>	Próstata	Tac	23	RT	No	No	No
Keski-Säntti y cols. <sup>308</sup>	ORL	Equipo híbrido	15	BSGC	No	Sí	Sí
Bilde y cols. <sup>309</sup>	ORL	Equipo híbrido	34	BSGC	No	Sí	Sí
Khafif y cols. <sup>311</sup>	ORL	Equipo híbrido	20	BSGC	Sí	Sí	Sí
Sherif y cols. <sup>312</sup>	Vejiga	Equipo híbrido	6	BSGC	Sí	Sí	Sí
Ishihara y cols. <sup>313</sup>	Tumores malignos piel.	Tac acoplado	35	BSGC	Sí	Sí	No
Kim y cols. <sup>315</sup>	Melanoma	Equipo híbrido	1	RT	No	Sí	Sí
Lerman y cols. <sup>317</sup>	Mama	Equipo híbrido	157	BSGC	Sí	Sí	Sí
Zhang y cols. <sup>318</sup>	Cérvix	Equipo híbrido	27	BSGC	Sí	Sí	Sí
Corvin y cols. <sup>319</sup>	Próstata	Equipo híbrido	28	BSGC	No	No	No

**Tabla 11: Artículos con pacientes que utilizan imágenes de fusión para la localización del ganglio centinela.**

Referencia	Tumor*	Fusión <sup>†</sup>	N <sup>‡</sup>	Objetivo <sup>§</sup>	Col. <sup>**</sup>	Planar	Comp <sup>††</sup>
Terada y cols. <sup>320</sup>	ORL	Tac	12	BSGC	No	Sí	No
Thomsen y cols. <sup>321</sup>	ORL	Transmisión	37	BSGC	Sí	Sí	Sí
Ganswindt y cols. <sup>322</sup>	Próstata	Equipo híbrido	6	RT	No	No	No
Kizu y cols. <sup>323</sup>	Próstata	Tac	11	BSGC	No	Sí	No
Maza y cols. <sup>324</sup>	Melanoma	RM	1	BSGC	No	Sí	No
Wagner y cols. <sup>325</sup>	ORL	Equipo híbrido	30	BSGC	No	Sí	Sí
López y cols. <sup>326</sup>	Cabeza y cuello.	Transmisión y tac	10	BSGC	No	Sí	Sí
Schillaci y cols. <sup>330</sup>	Melanoma y mama.	Equipo híbrido	4	BSGC	NE	Sí	Sí
Even-Sapir y cols. <sup>327</sup>	Melanoma y ORL.	Equipo híbrido	34	BSGC	Sí	Sí	Sí
Lerch y cols. <sup>328</sup>	Melanoma	Transmisión	1	BSGC	No	Sí	Sí
Kretschmer y cols. <sup>329</sup>	Melanoma	Tac	31	BSGC	Sí	Sí	Sí



## 2.- NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La SPECT-TAC ha demostrado su utilidad en multitud de patologías, como se ha puesto de manifiesto en el apartado 1.4, no obstante, su aplicación en la localización prequirúrgica del ganglio centinela, aún en desarrollo, está representando un avance importante para el perfeccionamiento de la biopsia selectiva del ganglio centinela. De los 25 estudios publicados hasta noviembre de 2008 que utilizan equipos híbridos en la localización del ganglio centinela<sup>285,287,288,290,292,293,295,296,299,303-306,308,309,311,312,315,317-319,322,325,327,330</sup>, tan solo 8 de ellos<sup>287,288,293,304-306,317,330</sup> utilizan la SPECT-TAC para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. De estos 8 estudios, uno se refiere a los resultados preliminares en las primeras 25 pacientes de este trabajo<sup>288</sup> y otro incluye tan solo a una paciente<sup>330</sup>. Por tanto, en la actualidad, únicamente existen 6 grupos de pacientes<sup>287,293,304-306,317</sup> publicados en los que se han utilizado imágenes de fusión SPECT-TAC adquiridas con un equipo híbrido en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.

Existen varios procedimientos para la obtención de imágenes de fusión entre la SPECT y otras modalidades de imagen tridimensional que ofrezcan mejores referencias anatómicas. Dado el reciente desarrollo de los equipos híbridos y su reciente aplicación en la localización del ganglio centinela, especialmente en el cáncer de mama, era necesaria la realización de una revisión bibliográfica para evaluar la evidencia científica disponible en este campo.

El primer objetivo de este estudio es la realización de una revisión bibliográfica sistemática para evaluar la evidencia científica disponible sobre la utilidad del estudio SPECT-TAC adquirido con un equipo híbrido en la localización del ganglio centinela, centrado en aquellos estudios en los que se aplica en pacientes con cáncer de mama. Se analizará la calidad y homogeneidad de los estudios, su metodología y su aportación a las técnicas convencionales de imagen linfogammagráfica.

Se hace necesario valorar las ventajas que ofrece la SPECT-TAC sobre las imágenes planares convencionales mediante un estudio con pacientes en nuestro medio, ya que hasta la realización de este estudio no se había publicado en España ningún trabajo sobre la aplicación de la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela. Para ello se diseñó un estudio prospectivo incluyendo pacientes con cáncer de mama que iban a ser sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela, a las que se les realizó tanto SPECT-TAC como imágenes planares previas a la cirugía. Este estudio permitirá evaluar diferentes aspectos de las imágenes SPECT-TAC y su posible aportación en la localización prequirúrgica del ganglio centinela y permitirá comparar estos aspectos con las imágenes planares, valorando así su diferente concordancia, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para detectar ganglios centinela.



### 3.- OBJETIVOS.

#### 3.1.- OBJETIVO GENERAL.

El objetivo general de este trabajo será evaluar las ventajas que la utilización de las imágenes SPECT-TAC ofrece sobre la gammagrafía planar en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, teniendo en cuenta la evidencia científica disponible y realizando un estudio prospectivo en nuestro medio.

#### 3.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

El objetivo general se analizará en tres secciones con 14 objetivos específicos:

1. Una revisión sistemática de toda la evidencia existente hasta el momento sobre la utilidad de la SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama.
  - a. Localizar todos los estudios publicados en revistas médicas sobre la utilización de la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.
  - b. Evaluar la utilidad de la SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.
  - c. Valorar la calidad metodológica de los trabajos disponibles en cuanto a la detección del ganglio centinela.
  - d. Realizar una valoración crítica de la metodología científica empleada y de los resultados de los estudios disponibles.
2. Un estudio en nuestro medio para evaluar las ventajas del estudio SPECT-TAC respecto a la gammagrafía planar convencional.
  - a. Evaluar el número y localización de los ganglios centinela visualizados en la gammagrafía planar.
  - b. Evaluar el número y localización de los ganglios centinela visualizados en el estudio SPECT-TAC.
  - c. Evaluar el número y localización de los ganglios centinela encontrados en la cirugía.
  - d. Analizar la concordancia de los hallazgos de la gammagrafía planar con los hallazgos de la cirugía.
  - e. Analizar la concordancia de los hallazgos de la SPECT-TAC con los hallazgos de la cirugía.

- f. Analizar la concordancia de los hallazgos de la gammagrafía planar con los hallazgos de la SPECT-TAC.
  - g. Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la gammagrafía planar para la localización de ganglios centinela en pacientes con cáncer de mama.
  - h. Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la SPECT-TAC para la localización de ganglios centinela en pacientes con cáncer de mama.
3. El análisis comparativo de los resultados de la utilidad de la SPECT-TAC en nuestro medio y en la evidencia científica disponible.
- a. Comparar la metodología científica empleada en los estudios disponibles en la revisión sistemática y la metodología empleada en el estudio en nuestro medio.
  - b. Comparar los resultados de la SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en el estudio en nuestro medio y en los estudios encontrados en la revisión sistemática.

## 4.- HIPÓTESIS.

La hipótesis general establecida en este trabajo es que la SPECT-TAC ofrece mejor concordancia con los hallazgos quirúrgicos que las técnicas de imagen disponibles hasta el momento. Esta hipótesis se aceptará como cierta si se cumplen los requisitos que se exponen a continuación.

- La SPECT-TAC posee mayor sensibilidad para la detección de ganglios centinela que las imágenes planares convencionales.
- La SPECT-TAC posee mayor especificidad para la detección de ganglios centinela que las imágenes planares convencionales.
- La SPECT-TAC posee mayor valor predictivo positivo para la detección de ganglios centinela que las imágenes planares.
- La SPECT-TAC posee mayor valor predictivo negativo para la detección de ganglios centinela que las imágenes planares.
- Los depósitos interpretados en la imagen SPECT-TAC como ganglios centinela ofrecen un índice de concordancia con los hallazgos quirúrgicos mayor que los depósitos interpretados como ganglios centinela en las imágenes planares.



## 5.- MATERIAL Y MÉTODOS.

### 5.1.- MATERIAL Y MÉTODOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

#### 5.1.1.- PREGUNTA CLÍNICA.

La pregunta clínica que se estableció para localizar los estudios fue: en pacientes con cáncer de mama, la localización prequirúrgica del ganglio centinela utilizando imágenes SPECT-TAC, ¿obtiene mejores resultados que las imágenes planares?

#### 5.1.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se seleccionaron los estudios con pacientes publicados hasta noviembre de 2008 en revistas médicas en cualquier idioma que utilicen un sistema o equipo híbrido SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. No se incluyeron resúmenes (*abstracts*) publicados en congresos.

#### 5.1.3.- IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar los estudios publicados hasta noviembre de 2008 (incluido) en las bases de datos *Medline* (a través de *PubMed*), *Embase* y *The Cochrane Library*. Para el manejo y comparación de las referencias encontradas y para evitar que se repitiesen se utilizó un *software* informático específico para el manejo de referencias (*Sente 5.7, Third Street Software, Inc, Colorado, USA para Mac OS X*) (Imagen 1). Posteriormente se revisaron manualmente las referencias de los artículos seleccionados.

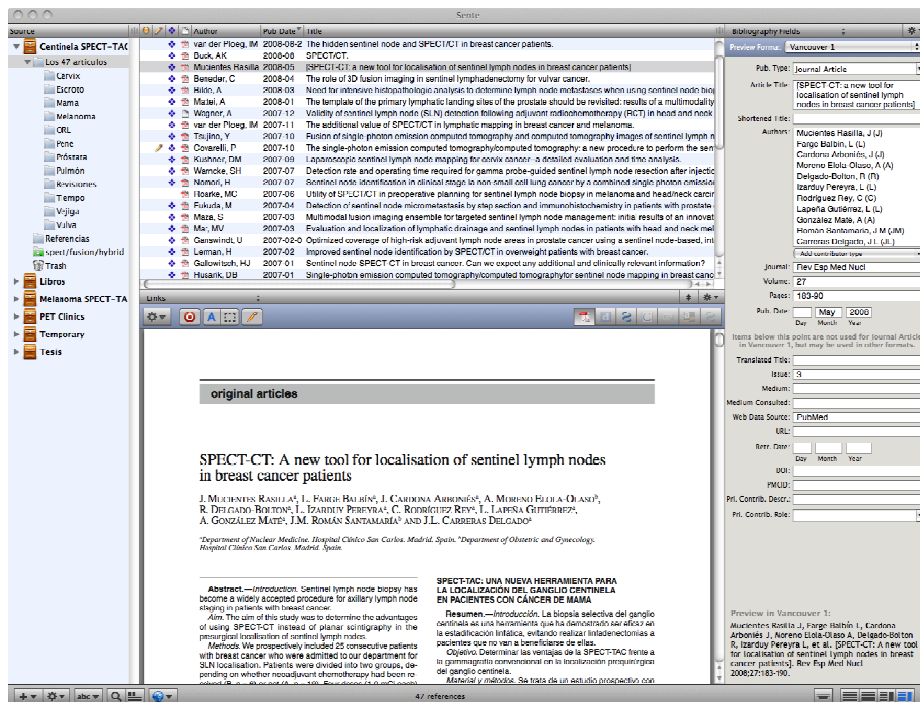


Imagen 1: Interfaz gráfica del programa informático de manejo de referencias *Sente*.

La estrategia de búsqueda fue similar en todas las bases de datos. Se seleccionaron términos de búsqueda comunes a las bases de datos, utilizando las menores restricciones posibles dado el bajo número de publicaciones esperado. Con el fin de localizar todos los artículos disponibles no se restringió la búsqueda al cáncer de mama, se incluyeron todos los tumores, previendo la existencia de artículos que presenten resultados en varios tumores. Los términos de búsqueda aparecen detallados en la Tabla 12. Se buscaron todos los artículos que contuviesen al menos un término de la primera columna y un término de la segunda columna. No se incluyeron restricciones en los campos de búsqueda, se realizó la búsqueda “en todos los campos” (*all fields*).

**Tabla 12: Términos utilizados en la búsqueda bibliográfica.**

<i>SPECT</i>	<i>sln</i>
<i>SPECT-CT</i>	<i>slnb</i>
<i>SPECT/CT</i>	<i>sentinel node</i>
<i>CT-SPECT</i>	<i>sentinel lymph node</i>
<i>CT/SPECT</i>	<i>lymphoscintigraphy</i>
<i>single photon emission computed tomography / computed tomography</i>	<i>lymphatic mapping</i>
<i>single photon emission computed tomography - computed tomography</i>	<i>sentinel</i>
<i>single photon emission computed tomography</i>	
<i>fusion</i>	
<i>hybrid imaging</i>	

#### **5.1.4.- SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.**

La selección de los artículos se realizó de forma no ciega respecto a la revista, autor, institución o fecha de publicación. Tras realizar las búsquedas en las bases de datos disponibles, se procedió a la lectura de los títulos de los artículos, desechando aquellos que no fueron considerados relevantes. Posteriormente se procedió a la lectura del resumen en el caso de que estuviera disponible, y en el caso de los artículos potencialmente relevantes se procedió a la lectura del texto completo. Se revisaron todos los artículos que utilizasen fusión de imágenes de SPECT con cualquier modalidad en la localización del ganglio centinela en cualquier patología y con cualquier finalidad (ya fuese localización para posteriormente realizar la biopsia, o para administrar radioterapia). Tras la lectura del texto completo de todos los artículos seleccionados en esta primera revisión, se procedió a una búsqueda en las referencias de cada artículo, con el fin de localizar estudios que no hubiesen sido encontrados

en las bases de datos consultadas. Una vez seleccionados los artículos se procedió a su lectura completa, para después clasificarlos según los siguientes criterios:

- Según el tipo de estudio o trabajo (revisiones, artículos originales, casos clínicos, imágenes de interés, etc.).
- Según el tipo de imágenes de fusión utilizadas (fusión con SPECT de transmisión, fusión con una tac externa, fusión con RM, fusión mediante la utilización de un equipo híbrido, etc.).
- Según la patología sobre la que se aplica la localización del ganglio centinela (cáncer de mama, melanoma, tumores de cabeza y cuello, cáncer de próstata, etc.).
- Según el objetivo de la búsqueda del ganglio centinela (para biopsia o para planificación de radioterapia).

Tras ello, se desestimaron los artículos de revisión que no incluyeran pacientes, posteriormente se seleccionaron los artículos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos originales, que no hubieran sido publicados como casos clínicos o imágenes de interés y que incluyeran a más de un paciente.
- Debían ser estudios en los que se utilizase en la adquisición de imagen un equipo híbrido SPECT-TAC para la localización del ganglio centinela.
- Debían incluir a pacientes con cáncer de mama. En el caso de incluir más de una patología se seleccionó el grupo de pacientes con cáncer de mama.
- El objetivo final de la localización del ganglio centinela debía ser la biopsia del mismo.

Posteriormente se aplicaron los criterios de exclusión siguientes:

- En los casos en los que un mismo grupo de pacientes estuviese publicado en más de un artículo, se comprobó que el grupo inicial de pacientes estuviese incluido por completo dentro del grupo siguiente y se seleccionó el artículo más novedoso que incluyese a mayor número de pacientes, desestimando los trabajos desfasados.

### **5.1.5.- CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.**

Se realizó una valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Para valorar la calidad metodológica se utilizó la escala QUADAS<sup>331</sup> (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), una escala para la evaluación de la calidad de los estudios de exactitud diagnóstica desarrollada para la realización de revisiones sistemáticas. En el desarrollo de esta herramienta, un grupo de expertos utilizó una metodología Delphi para seleccionar y depurar una lista de preguntas relevantes a la hora de determinar la presencia de sesgos metodológicos en el desarrollo e interpretación del estudio. Los 14 ítems seleccionados cubren aspectos relativos al espectro de pacientes utilizados en el estudio, del patrón oro seleccionado, y varios sesgos como el sesgo de progresión de la enfermedad y la paradoja del tratamiento, los sesgos de verificación parcial y de verificación diferencial, el sesgo de incorporación, la calidad de la descripción de las pruebas diagnósticas utilizadas, y el tratamiento dado a las retiradas del estudio y a los resultados indeterminados. El cuestionario incluye 14 preguntas de respuesta sí o no (o en su caso no se sabe, o no queda claro) y en una

segunda versión se contempla la posibilidad de considerar la pregunta «no aplicable» en situaciones concretas. Las preguntas del cuestionario QUADAS se encuentran reflejadas en la Tabla 13.

**Tabla 13: Preguntas para la evaluación de calidad de estudios de exactitud diagnóstica (QUADAS)**

1. *¿Fue el espectro de pacientes representativo de los pacientes que recibirán la prueba en la práctica?*

2. *¿Se describieron con claridad los criterios de selección?*

3. *¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?*

4. *El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la prueba de referencia, ¿es lo suficientemente corto como para que sea razonable asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese período?*

5. *¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?*

6. *¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?*

7. *¿Eran la prueba de referencia y la prueba a estudio independientes entre sí? (ningún elemento de la prueba a estudio formaba parte de la prueba de referencia).*

8. *La descripción de la utilización de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su reproducción?*

9. *La descripción de la utilización de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su reproducción?*

10. *¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?*

11. *¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?*

12. *La información clínica disponible en la interpretación de los resultados de las pruebas, ¿es la misma que estará disponible cuando se use la prueba en la práctica?*

13. *¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?*

14. *¿Se explican las pérdidas y retiradas del estudio?*

Dos revisores utilizaron esta escala de valoración de forma ciega para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Los ítems del cuestionario fueron definidos de la manera siguiente:

*1. ¿Fue el espectro de pacientes representativo de los pacientes que recibirán la prueba en la práctica?*

La respuesta será positiva en el caso de que los pacientes incluidos en el estudio cumplan los criterios de inclusión aceptados en cada hospital para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Debían ser pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, en estadios T1 y T2, sin evidencia clínica de afectación linfática, que no tuviesen un cáncer de mama avanzado o inflamatorio y que no formasen parte de la fase de validación de la técnica.

La respuesta será negativa en el caso de que las pacientes a las que se les realiza la SPECT-TAC formen parte de una fase de validación de la técnica. También será negativa en el caso de que formen parte de un estudio para la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en indicaciones controvertidas.

La respuesta será “no aclarado” en el caso de que no se especifique con claridad la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

*2. ¿Se describieron con claridad los criterios de selección?*

La respuesta será positiva en el caso en el que se describan claramente los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, si se describía de forma clara si el reclutamiento de los pacientes era o no consecutivo, si se describía si era prospectivo o retrospectivo y si se describía si el estudio se les realiza a todos los pacientes o solo a un subgrupo.

La respuesta será negativa en el caso de que los criterios de selección no estén descritos.

*3. ¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?*

Para definir la existencia de un ganglio centinela interpretado como tal en estudios de imagen es necesario comprobar que el depósito observado en la imagen corresponde en realidad a un ganglio linfático y que presenta actividad radiactiva.

La respuesta será positiva en el caso de que se utilizase como referencia para comprobar la existencia de ganglios centinela los hallazgos intraoperatorios y anatomopatológicos.

La respuesta será negativa en el caso de que la definición de un ganglio centinela se realice por los hallazgos de la misma SPECT-TAC o de otras técnicas de imagen.

La respuesta será “no aclarado” si no se describe la prueba de referencia para definir un ganglio centinela.

*4. El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la prueba de referencia, ¿es lo suficientemente corto como para que sea razonable asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese período?*

Tras realizar la inyección de radiotrazador, este migra hasta los ganglios linfáticos y es fagocitado de forma que, una vez transcurrido un tiempo, que depende del radiotrazador utilizado, no varía significativamente la distribución del mismo.

La respuesta será positiva en el caso en el que el procedimiento quirúrgico se realice utilizando la actividad de la misma inyección que se utilizó para realizar las imágenes. Es decir, se consideró positiva siempre y cuando tras realizar las imágenes no se inyectara de nuevo ningún radiotrazador.

La respuesta será negativa en el caso de que se realice alguna reinyección antes del procedimiento quirúrgico.

La respuesta será “no aclarado” si no se describe la prueba de referencia para definir un ganglio centinela.

*5. ¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestras aleatoria de la misma?*

La respuesta será positiva cuando a todos los pacientes incluidos en el estudio se les haya realizado la biopsia selectiva del ganglio centinela.

La respuesta será negativa en el caso de que la comprobación no se realice en todos los pacientes, o no se incluyan los datos de la prueba de referencia.

*6. ¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?*

La respuesta será positiva en el caso de que a todos los pacientes se les realice la intervención quirúrgica para realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela independientemente del resultado de las imágenes.

La respuesta será negativa en el caso de que existan pacientes a las que no se les realice una búsqueda quirúrgica del ganglio centinela. En este caso es especialmente importante conocer el manejo de los pacientes que no presentan ganglios centinela en las imágenes prequirúrgicas ya que su ausencia debe ser comprobada en el quirófano.

*7. ¿Eran la prueba de referencia y la prueba a estudio independientes entre sí?, (ningún elemento de la prueba a estudio formaba parte de la prueba de referencia).*

La respuesta será positiva en el caso de que el ganglio centinela sea definido únicamente a partir de los hallazgos quirúrgicos.

La respuesta será negativa en el caso de que se utilicen datos de la imagen para definir un ganglio centinela.

*8. La descripción de la utilización de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su reproducción?*

La respuesta será positiva cuando se aporte toda la información necesaria para poder reproducir la adquisición de la SPECT-TAC. Los datos de la SPECT que se considerarán

necesarios son: el colimador utilizado, la matriz, el tiempo por imagen y el número de imágenes (o en su defecto el ángulo recorrido entre imágenes). Se considerará necesario que incluya la dosis de la tac (kV y mA) y el grosor de corte.

La respuesta será negativa si se describen parcialmente los parámetros o si falta algún parámetro considerado importante en la adquisición.

*9. La descripción de la utilización de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su reproducción?*

La respuesta será positiva si tanto el tipo de procedimiento quirúrgico, como el tipo de sonda gammadetectora y el sistema de búsqueda de los ganglios centinela estaban correctamente descritos.

La respuesta será negativa en el caso de que no se describan con claridad estos datos.

*10. ¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?*

La respuesta será positiva si la linfogammagrafía prequirúrgica se evaluó antes de conocer los resultados de los hallazgos intraoperatorios. Es decir, si se definió el ganglio centinela mediante el SPECT-TAC antes de realizar su biopsia.

La respuesta será negativa si la definición del ganglio centinela en la imagen se hizo después de comprobar su existencia en quirófano.

*11. ¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?*

La respuesta será positiva en el caso de que la búsqueda quirúrgica del ganglio centinela se hiciese de manera ciega a los resultados de la SPECT-TAC o de las imágenes prequirúrgicas.

La respuesta será negativa en el caso de que el cirujano dispusiese en el momento de la intervención de las imágenes SPECT-TAC o de la interpretación de las mismas.

La respuesta será “no aclarado” en el caso de que en los estudios no se indicase expresamente si la cirugía se realizó o no de manera ciega a los resultados de las pruebas.

*12. La información clínica disponible en la interpretación de los resultados de las pruebas, ¿es la misma que estará disponible cuando se use la prueba en la práctica?*

Se consideró que determinada información clínica, como la localización del tumor, o las intervenciones previas, podría influir en el momento de interpretar las imágenes. Se consideró aplicable esta pregunta a pesar de que la mayoría de información clínica (edad, tipo de tumor, síntomas, sexo, etc.) no influye en el proceso de interpretación de las imágenes.

La respuesta será positiva en el caso de que esa información fuese conocida al interpretar los estudios.

La respuesta será negativa en el caso de que se realizase la cirugía de manera ciega a los datos clínicos.

*13. ¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?*

La respuesta será positiva cuando se incluyeron los estudios en los que no era clara la presencia o no de ganglios centinela o su localización. En los casos en los que no se presentaban dichos estudios se evaluó la posibilidad de que se produjesen o no. Si estos se habían producido y habían sido excluidos del estudio la respuesta será negativa. Si no se presentaban todos los resultados y no se especificaba si la causa eran los resultados no concluyentes se responderá “no aclarado”.

*14. ¿Se explican las pérdidas y retiradas del estudio?*

La respuesta será positiva en el caso de que se explicase claramente cuál fue el resultado de todos los pacientes incluidos en el estudio, por ejemplo si se mostraba un diagrama de flujo de pacientes.

La respuesta será negativa si no se explica el flujo de todos los pacientes.

Tras evaluar los dos revisores la calidad de los estudios incluidos en la revisión de manera ciega, se procedió a discutir los resultados intentando alcanzar un consenso. En el caso de que hubiera alguna discrepancia no resuelta se consultó a un tercer revisor, tomando como respuesta válida la de este último.

### **5.1.6.- VALORACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.**

Se analizaron los datos de los estudios incluidos en la revisión, atendiendo a la selección de pacientes, los parámetros de adquisición del estudio SPECT-TAC, la localización anatómica de los ganglios centinela y la detección de ganglios adicionales a las técnicas convencionales. Se extrajeron los resultados que se derivaban de ellos para presentarlos en conjunto.

## 5.2.- MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.

### 5.2.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

El estudio se diseñó de manera prospectiva, los pacientes fueron incluidos consecutivamente desde junio de 2007 hasta octubre de 2008. De los pacientes remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos para la localización prequirúrgica del ganglio centinela, se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión establecidos para la realización del estudio.

### 5.2.2.- POBLACIÓN A ESTUDIO.

El estudio se diseñó de manera que los pacientes fueron divididas en dos grupos (A y B) dependiendo de si habían recibido o no quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía. Las pacientes que no hubieran recibido quimioterapia se incluyeron en el grupo A y las que la hubieran recibido se incluyeron en el grupo B.

#### 5.2.2.1.- Grupo A.

##### 5.2.2.1.1.- Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama que cumplan los siguientes criterios:

- Tamaño tumoral en el momento de la realización del estudio menor de 5 cm (estadios T1 y T2 de la clasificación TNM).
- Sin evidencia clínica de afectación ganglionar en el momento de la realización del estudio (estadio N0 de la clasificación TNM).
- Sin evidencia de metástasis a distancia en el momento de la realización del estudio (estadio M0 de la clasificación TNM).

##### 5.2.2.1.2.- Criterios de exclusión.

- Pacientes con tumores mayores de 5 cm (estadios T3 y T4 de la clasificación TNM).
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con evidencia de afectación ganglionar (cualquier estadio N distinto de N0 de la clasificación TNM).
- Pacientes con tumores multicéntricos.
- Pacientes que hubieran recibido quimioterapia.
- Pacientes con metástasis a distancia (estadio M1 de la clasificación TNM).

#### 5.2.2.2.- Grupo B.

##### 5.2.2.2.1.- Criterios de inclusión.

Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en cualquier estadio T y N de la clasificación TNM que tras recibir quimioterapia neoadyuvante hubieran experimentado una respuesta completa de la afectación ganglionar (clínica, ecográfica o por RM), y parcial o completa del tumor

primario, de modo que en el momento de la realización del estudio cumplieren los siguientes criterios:

- Tamaño tumoral en el momento de la realización del estudio menor de 5 cm (estadios T1 y T2 de la clasificación TNM).
- Sin evidencia clínica de afectación ganglionar en el momento de la realización del estudio (estadio N0 de la clasificación TNM).
- Sin evidencia de metástasis a distancia en el momento de la realización del estudio (estadio M0 de la clasificación TNM).

#### 5.2.2.2.- Criterios de exclusión.

- Pacientes con tumores mayores de 5 cm (estadios T3 y T4 de la clasificación TNM) en el momento de la cirugía.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con evidencia de afectación ganglionar (cualquier estadio N distinto de N0 de la clasificación TNM) en el momento de la cirugía.
- Pacientes con metástasis a distancia (estadio M1 de la clasificación TNM).

### 5.2.3.- PROTOCOLO DE INYECCIÓN.

El día previo a la cirugía se practicó la inyección del radiotrazador. En todas las pacientes incluidas en el estudio se practicaron 4 inyecciones intradérmicas periareolares utilizando agujas 25G 5/8 (0,5 mm x 16 mm), una superior, otra interna, otra externa y otra inferior a la areola. Se utilizaron nanocoloides de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  (NancoI®) con un diámetro máximo de partícula menor de 80 nm. Cada vial contenía 37 MBq (1 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloides disueltos en 0,2 ml de suero salino.



Imagen 2: Inyección intradérmica de radiotrazador

### 5.2.4.- PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.

Tras realizar las 4 inyecciones se esperaron entre 60 y 90 minutos para comenzar a adquirir las imágenes, con el objetivo de que el radiotrazador migrase hasta los ganglios linfáticos de la paciente. Para permitir la correcta adquisición de las imágenes la paciente fue colocada con los brazos detrás de la cabeza en ambos estudios, posición en la que el colimador puede acercarse más a la zona de estudio, y que evita la atenuación de los brazos sobre los depósitos en la axila. En primer lugar se realizaron las imágenes planares, e inmediatamente tras adquirirlas, se procedió a la adquisición del estudio SPECT-TAC. Para la adquisición de las imágenes planares en este estudio se utilizó el mismo protocolo utilizado habitualmente en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, que había sido utilizado previamente en más de 400 exploraciones de ganglio centinela. En los casos en los que no se observó migración de radiotrazador, se realizaron imágenes 20 h post-inyección.

En la adquisición de las imágenes planes se utilizó una gammacámara convencional de dos cabezas modelo *Sopha* (*Sopha Camera DST; Sopha Medical Vision International, Bue Cedex, France*) con colimadores de baja energía y resolución ultra alta (LEUHR). Durante la adquisición, el pico de energía se situó en  $140 \text{ KeV} \pm 10\%$  (pico de energía entre 126 y 154 KeV). Se utilizó una matriz de  $128 \times 128$  píxeles con un zoom de 1.0. Se obtuvieron imágenes planares de 10 minutos de duración, en dos proyecciones, una anterior y una lateral del lado de la lesión.

Para el estudio SPECT-TAC se utilizó un equipo compuesto por una gammacámara de dos cabezas con un tubo de rayos X de baja dosis (limitado a 2,5 mAs) modelo *Infinia Hawkeye 4* (*General Electric Medical System, Milwaukee WI, USA*) con colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR).

Este equipo puede adquirir secuencialmente un estudio SPECT y una tac de baja dosis sin necesidad de mover al paciente. Una vez comienza el protocolo de adquisición SPECT-TAC (*Hawkeye*) el operador tiene dos maneras de seleccionar el campo de visión del estudio (*Field of View*), realizando una imagen rápida con rayos X (*scout*) o activando la persistencia de los rayos gamma y seleccionando entonces el campo de visión. El campo de visión de la SPECT es de 40 cm en todos los casos, y en él se selecciona el inicio y el final de la adquisición de la tac. Entonces se puede seleccionar el tipo de imagen que se adquirirá en primer lugar. En todos los casos se realizará primero la SPECT. La camilla se mueve a la posición de comienzo del SPECT y se adquiere el estudio. Durante la adquisición se realizó también una adquisición de radiación de dispersión (*scatter*), con un pico situado en  $120 \text{ KeV} \pm 5\%$  (pico entre 114 y 126 KeV). Se adquirió un estudio SPECT con una matriz de  $128 \times 128$  píxeles, con zoom 1.0 y un giro de  $360^\circ$  con 60 imágenes de 20 segundos (una imagen cada  $6^\circ$ ) en modo *step and shot*.

Entonces la camilla se mueve a la posición de inicio de la adquisición de la tac. El *gantry* comienza su rotación y comienza el precalentamiento del tubo de rayos X y tras unos segundos se inicia la adquisición del primer corte. Una vez se ha adquirido el primer corte la camilla se mueve a la posición del siguiente corte (normalmente se mueve un centímetro) y la adquisición del siguiente corte se realiza mientras se empieza a procesar la información del anterior. El procesado de cada corte se completa un momento antes de que empiece el siguiente, de modo que es posible visualizarlos en tiempo real, en el monitor de la consola de adquisición. Se puede realizar una secuencia de hasta 40 cm que es el campo de visión del estudio SPECT. La tac se adquirió en modo helicoidal con un *pitch* de 1.9, un intervalo de 4,42 mm, una matriz de  $512 \times 512$  y una energía de 2,5 mAs y 140 Kv.

Una vez se han adquirido los dos estudios, los dos son transferidos a la estación de trabajo. Allí la tac es traducida a un mapa de atenuación basado en el isótopo utilizado en la adquisición de la SPECT. Este mapa de atenuación es utilizado posteriormente para corregir la atenuación del estudio SPECT. Después un paquete de registro utiliza los dos estudios para fusionarlos.

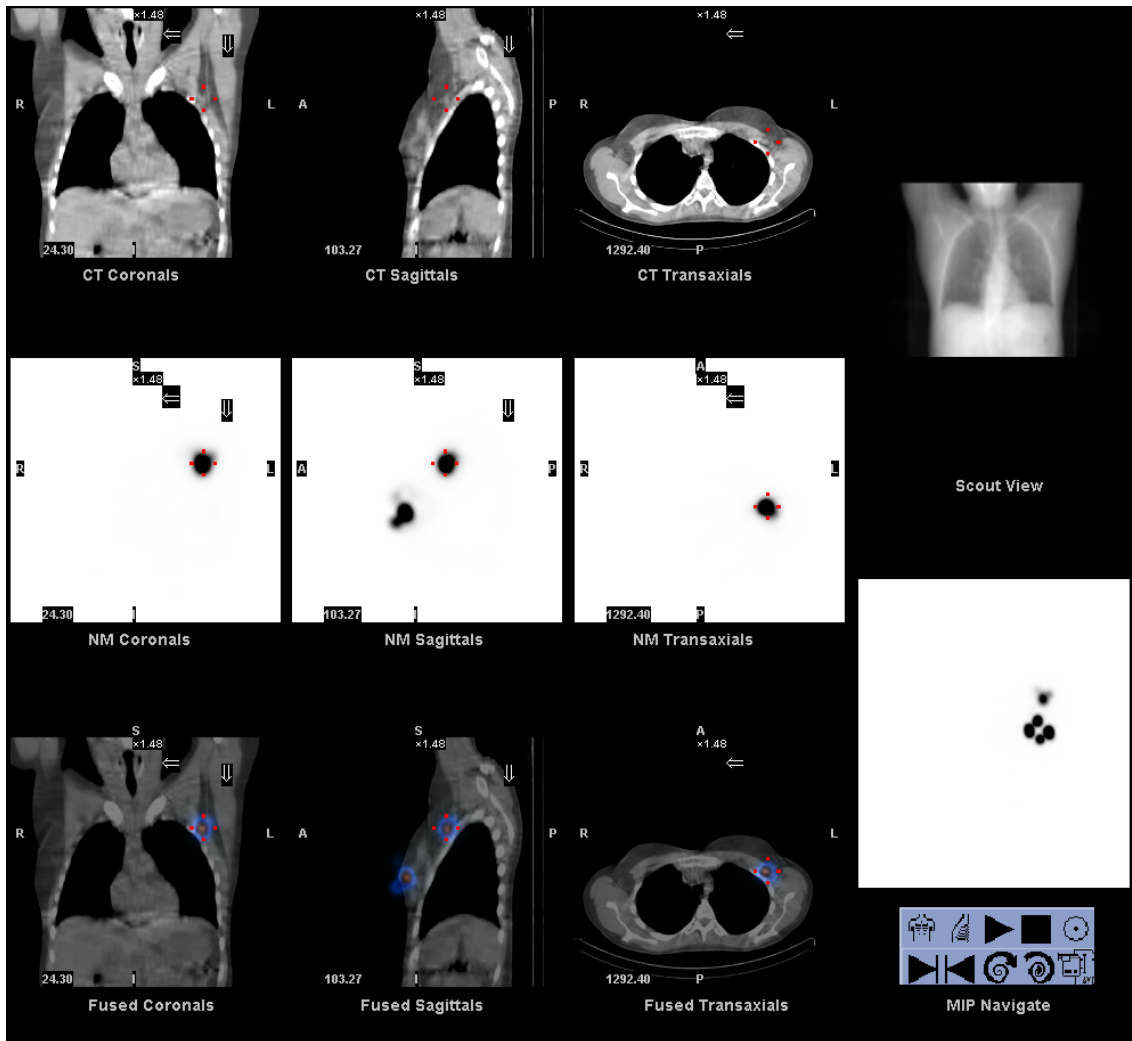
### 5.2.5.- PROCESADO E INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES.

Tras la adquisición del estudio se realizó la interpretación de las imágenes, que fue llevada a cabo por consenso entre dos médicos nucleares experimentados en la técnica.

Inicialmente se interpretaron las imágenes planares. Se visualizaron conjuntamente las proyecciones anterior y lateral, evaluando la presencia de depósitos en los territorios ganglionares próximos a la lesión primaria. En todos los casos se realizó un enmascaramiento de los puntos de inyección, de modo que, al eliminar de las imágenes la actividad de los mismos, resulta más evidente la actividad de los posibles ganglios centinela. Se ajustó la intensidad (*window y level*) de la imagen para localizar cualquier actividad de radiactiva registrada en las imágenes. Se interpretaron como ganglios centinela todos los depósitos cuya localización y morfología fuese compatible con la presencia de un ganglio con actividad radiactiva en alguno de los territorios linfáticos involucrados.

En segundo lugar se interpretaron las imágenes SPECT-TAC. Para el procesado de estas imágenes se utilizó una estación de trabajo *Xeleris (General Electric Medical System, Milwaukee WI, USA)* que cuenta con un *software* de procesado automático de las imágenes (*Volumetrix for Hawkeye*). Este *software* realiza automáticamente dos tipos de reconstrucción de las imágenes de emisión; reconstrucción por retroproyección filtrada y reconstrucción iterativa. Se utilizó un prefiltrado con un filtro Hann (frecuencia 0,9, orden 0,0) y un postfiltrado también con un filtro Hann (frecuencia 0,9, orden 10,0). Los parámetros de reconstrucción por defecto fueron reconstrucción iterativa OSEM/MLEM (*Ordered Subset Expectation Maximization/Maximum Likelihood Expectation Maximization*) con 2 iteraciones y 10 subsets como máximo. Se aplica corrección de *scatter* a ambas imágenes, y corrección de atenuación por tac únicamente a la reconstrucción iterativa. Al estar el estudio de emisión y la tac adquiridos con el paciente en la misma posición, la fusión de imágenes se realiza también de forma automática, aunque el paquete informático permite realizar correcciones en el caso de que la fusión no resulte adecuada. Una función especial de este paquete informático es que permite triangular posiciones en ambos estudios.

Para la interpretación del estudio se utilizaron cortes axiales, coronales y sagitales de las 2 modalidades (SPECT y tac), así como imágenes de fusión también en los tres cortes. Se utilizaron también imágenes corregidas por atenuación y reconstrucciones MIP (*maximum intensity projection*) de la SPECT. En la Imagen 3 se muestran las imágenes utilizadas para la interpretación del estudio SPECT-TAC, en la primera fila se encuentran los cortes coronales, sagitales y axiales de tac, en la segunda fila se encuentran los cortes coronales, sagitales y axiales de SPECT, en la tercera fila los cortes coronales, sagitales y axiales de fusión. La imagen de abajo a la derecha corresponde a la reconstrucción MIP.



**Imagen 3: Imágenes utilizadas en la interpretación de estudios SPECT-TAC.**

Se consideraron como ganglios centinela todos los depósitos de radiotrazador de cualquier intensidad que mostrasen una localización y morfología compatibles con la presencia de ganglios linfáticos. No se consideró indispensable que los depósitos de radiotrazador coincidiesen en las imágenes anatómicas con un ganglio linfático identificable, ya que en ocasiones, a pesar de presentar una gran actividad radiactiva, es posible que el pequeño tamaño del ganglio centinela imposibilite su localización en la tac de baja dosis. Una vez localizados los ganglios centinela se clasificó su localización de acuerdo a la clasificación de la AJCC. Se consideraron en el nivel I (axilar bajo) los ganglios que se encontrasen externos al borde externo del pectoral menor, en el nivel II (axilar medio) los que estuviesen localizados entre los bordes interno y externo del pectoral menor y nivel III (axilar alto) los que se localizasen internos al borde interno del pectoral menor. Los ganglios de Rotter o interpectoriales; localizados entre el pectoral mayor y el pectoral menor. Los niveles IV y V corresponden a ganglios supraclaviculares o en la cadena mamaria interna respectivamente.

### 5.2.6.- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

En ambos grupos se procedió en primera instancia al tratamiento quirúrgico del tumor en los casos en los que fuese necesario, realizando bien cirugía conservadora o bien mastectomía. Se preparó la paciente con la vía intravenosa en el brazo contralateral a la mama a intervenir. Posteriormente se colocó en decúbito supino con el brazo abducido a 90° y fijado, para prevenir la subluxación del hombro o la elongación del plexo braquial. Se preparó todo el brazo ipsilateral con solución antiséptica hasta la alcanzar la muñeca. Antes de la incisión cutánea, se realizó profilaxis antibiótica con cobertura para Gram positivos. En todos los casos el cirujano responsable de realizar la biopsia del ganglio centinela se encontraba preparado para convertir la intervención en una disección axilar completa en el caso de que no se encontrase el ganglio centinela o en el caso de que presentase afectación tumoral.

Tras finalizar el tratamiento quirúrgico aplicado a la lesión mamaria, se inició la búsqueda del ganglio centinela. Para ello se utilizó una sonda gammadetectora (*Europrobe®*, *Eurorad, Strasbourg, France*) con un cristal de Teluro de Cadmio (CdZnTe) de 5x5x3 mm<sup>3</sup> diseñada para medias energías (20–170 KeV). El equipo utilizado presenta el detector, el preamplificador y el FET de alta ganancia montados en una sonda de tan solo 11 mm de diámetro. Su eficiencia para el <sup>99m</sup>Tc es mayor del 60%. El manejo de la sonda gammadetectora lo realizó un cirujano experimentado en la técnica, siempre bajo la supervisión de un médico nuclear presente en el quirófano durante todo el procedimiento.

Antes de iniciar el procedimiento quirúrgico en la axila se cubrió la sonda gammadetectora con una funda estéril, y se realizó una medición de la actividad radiactiva en los puntos de inyección. Tras esta medición se realizó una medición en piel a nivel axilar para localizar el punto de mayor actividad radiactiva, a fin de orientar la incisión. Tras realizar la incisión se procedió a la búsqueda del ganglio centinela. Se extirparon todos los ganglios que presentasen actividad radiactiva medida con la sonda gammadetectora mayor del 10% del ganglio que presentase mayor actividad; todo ello medido en cuentas por segundo (cps). Todos los ganglios fueron medidos con la sonda gammadetectora tras ser extirpados para comprobar que eran los responsables de la actividad detectada *in vivo* y para evitar que otros tejidos con actividad radiactiva (puntos de inyección, otros ganglios centinela, etc.) alterasen a medida. En los casos en los que se extirpasen juntos más de un ganglio centinela, estos fueron separados antes de ser enviados al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio. Todos los ganglios extirpados fueron recogidos en recipientes separados para su estudio individualizado.

Para finalizar la búsqueda de ganglios centinela se realizó una búsqueda minuciosa de cualquier actividad radiactiva presente en el lecho quirúrgico, y una vez se hubo comprobado que ningún depósito superaba el 10% del ganglio centinela de mayor actividad, se procedió al envío de los tejidos al Servicio de Anatomía Patológica. En el Servicio de Anatomía Patológica se estudiaron los ganglios centinela mediante congelación (y tinción con hematoxilina-eosina) y mediante improntas con tinción de Papanicolaou, tras este estudio intraoperatorio se realizó un estudio diferido (control de calidad de fiabilidad del ganglio centinela).

En el grupo A, en el caso de que los ganglios centinela no presentasen afectación tumoral, se dio por finalizado el procedimiento quirúrgico y en el caso de que presentasen metástasis linfáticas se inició la linfadenectomía axilar.

En el grupo B se inició la linfadenectomía axilar ipsilateral una vez se hubieron enviado las muestras al Servicio de Anatomía Patológica, dado que, en nuestro hospital, la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante se encuentra en periodo de validación.

### 5.2.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para evaluar el resultado de las técnicas de imagen en la localización prequirúrgica del ganglio centinela (SPECT-TAC e imágenes planares) se utilizó como *gold standard*, o patrón oro, los hallazgos intraoperatorios.

Se creó una hoja de recogida de datos, en la que se incluyó la filiación de cada paciente, la edad, la localización del tumor, la histología y el tamaño tumoral. De manera prospectiva se anotó el número de ganglios interpretados en las imágenes planares y el número y localización de los ganglios interpretados en la SPECT-TAC. Posteriormente, en el procedimiento quirúrgico, se anotó la actividad de los puntos de inyección, la actividad de los depósitos que correspondían a ganglios centinela y la actividad máxima medida en la región axilar tras extirpar los ganglios centinela (todo medido en cps). Estos datos se fueron incorporando en una hoja de cálculo (*Microsoft Excel 2008; Office 2008*) para su posterior análisis.

Una vez recogidos todos los datos de las pacientes y de las técnicas de forma independiente se expresaron las variables cuantitativas en media y desviación estándar, así como mediana y moda utilizando *Microsoft Excel*.

Posteriormente se utilizó el programa estadístico informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 16.0 para *Microsoft Windows XP*. Primero se generaron tablas de contingencia cruzadas por el número de ganglios entre las imágenes planares y la cirugía y entre la SPECT-TAC y la cirugía. El objetivo de este tipo de tablas es comparar el comportamiento de las variables de escala de acuerdo a las categorías de la variable de cruce; es decir, identificar variaciones en las distribuciones porcentuales de las variables ordinales entre las categorías de una variable.

Para obtener el contraste de simetría se aplicó la extensión de Bowker<sup>332</sup> al test de McNemar<sup>333</sup> utilizando la macro específica de concordancia del programa SPSS.

Se calculó la fiabilidad entre métodos, y para evitar las concordancias derivadas del azar se empleó el índice de concordancia kappa ( $\kappa$ ) propuesto por Cohen<sup>334</sup> definido como:

$$\kappa = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e}$$

Siendo  $P_0$  la proporción de acuerdos observados y  $P_e$  la proporción de acuerdos esperados por el azar. Se calculó la concordancia entre las imágenes planares convencionales y la cirugía, entre las imágenes SPECT-TAC y la cirugía y entre las imágenes planares y las imágenes SPECT-TAC. Para realizar estos cálculos se utilizó el programa informático Macro !KAPPA V2006.01.26 obteniendo el porcentaje de acuerdo observado, el índice kappa simple y el índice kappa ponderado por el método cuadrático.

La valoración del índice kappa obtenido se realizó mediante los márgenes propuestos por Landis y Koch<sup>335</sup> para valorar el grado de acuerdo, resumido en la Tabla 14.

**Tabla 14: Valoración del índice kappa.**

Valor de k	Fuerza de la concordancia
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

Se calcularon medidas de validez y seguridad de cada prueba. Se calculó la sensibilidad de cada técnica, su especificidad, su valor predictivo positivo y su valor predictivo negativo, para la localización prequirúrgica de ganglios centinela y se realizó una comparación de los resultados obtenidos para cada técnica utilizando el SPSS.

Para realizar estos cálculos se consideraron como verdaderos positivos en cada técnica, los ganglios interpretados como centinela antes de la cirugía, que posteriormente se encontraron en el procedimiento quirúrgico demostrando tener actividad radiactiva. Se consideraron como falsos positivos, los depósitos interpretados como ganglios centinela, que no pudieron ser encontrados en la cirugía porque no tuviesen actividad, o porque la actividad no estuviese localizada en un ganglio linfático. Los falsos negativos, se consideraron cuando un ganglio linfático presentó actividad radiactiva en la cirugía, y no habían sido observados o interpretados como ganglios centinela, a la vista de las imágenes prequirúrgicas. Los verdaderos negativos, son los ganglios linfáticos que no presentaban actividad radiactiva identificable utilizando la sonda gammadetectora, y que tampoco fueron observados en las imágenes prequirúrgicas.

## 6.- RESULTADOS.

### 6.1.- RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

#### 6.1.1.- IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Tras utilizar los términos de búsqueda reflejados en la Tabla 12 en *Medline* (a través de *PubMed*), *EMBASE* y *The Cochrane Library*, se incluyeron en el programa informático *Sente* un total de 128 estudios publicados en revistas médicas potencialmente relevantes.

Tras la lectura del título y los resúmenes de los artículos identificados, se seleccionaron 47 artículos que se referían a la utilización de imágenes de fusión en la localización del ganglio centinela, para proceder a su lectura completa.

Tras revisar las referencias de estos artículos se encontró una referencia<sup>330</sup> que no había sido identificada.

#### 6.1.2.- SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.

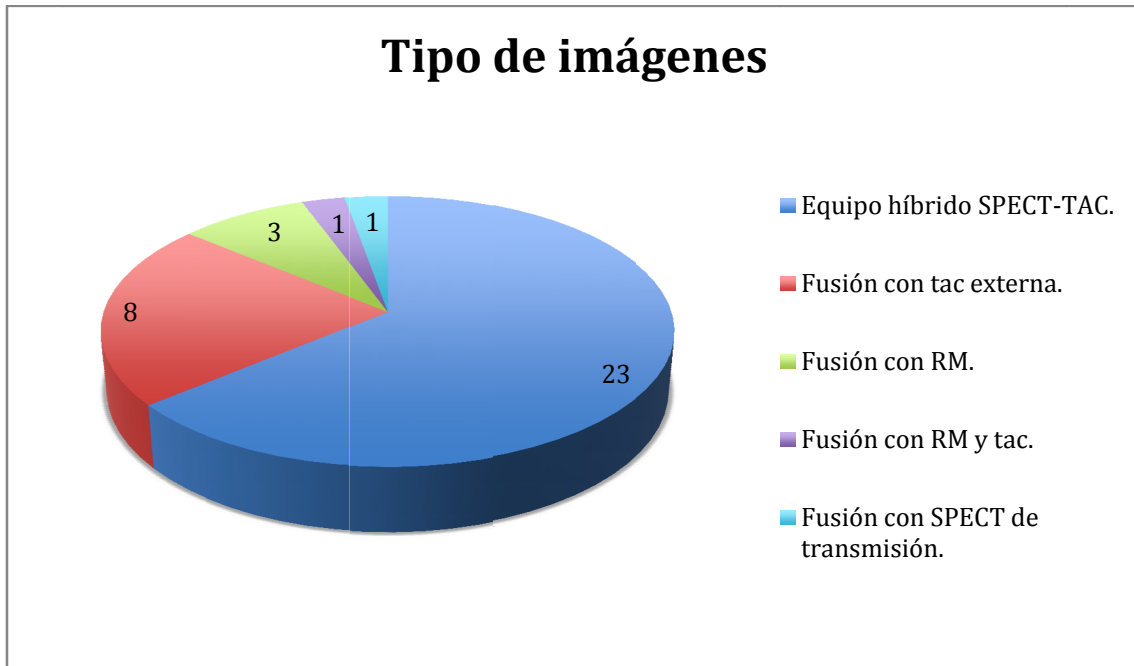
Del total de los 48 artículos identificados, 7 eran revisiones<sup>284,286,271,302,310,314,316</sup> y 41 eran estudios con pacientes; de los cuales 36 eran artículos originales<sup>285,287-293,295-298,300,301,303-309,311-313,317-323,325-327,329,330</sup> y 5 eran casos clínicos o imágenes de interés<sup>294,299,315,324,328</sup>, como puede verse resumido en el Gráfico 1.



Gráfico 1: Tipos de publicaciones encontradas en la búsqueda bibliográfica.

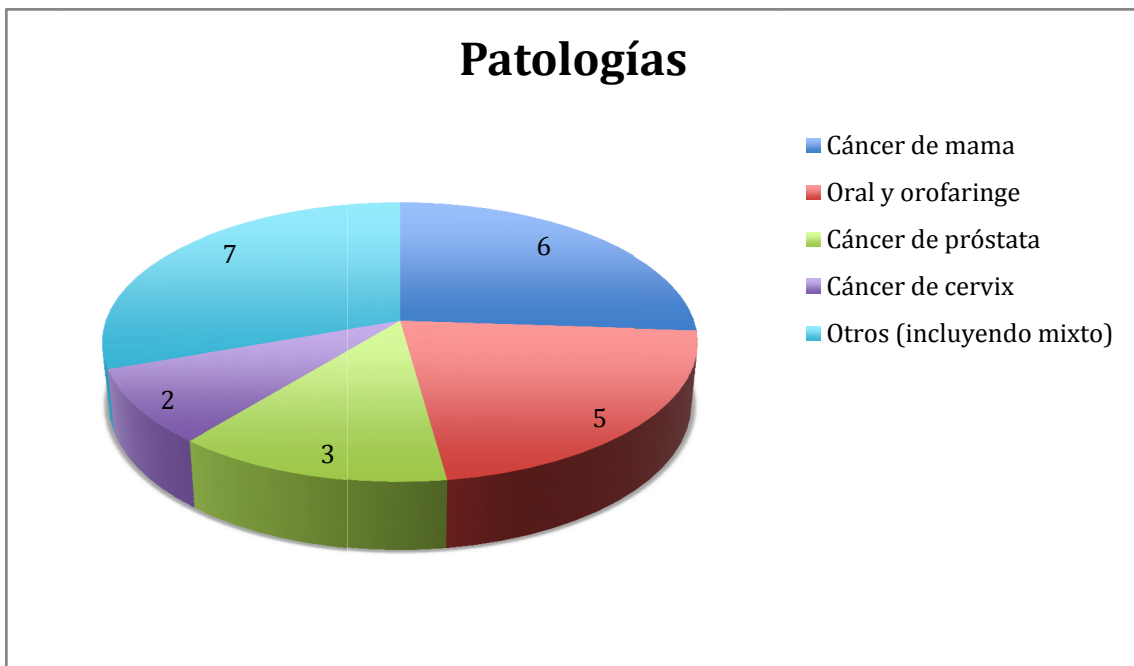
Quedando aparte las 7 revisiones y los 5 casos clínicos, en cuanto al tipo de imágenes de fusión utilizadas en los artículos originales con pacientes encontrados en la búsqueda bibliográfica, 1

estudio utilizó fusión con las imágenes de SPECT de transmisión<sup>321</sup>, 8 utilizaron fusión entre estudios SPECT y tac adquiridos con diferentes equipos, utilizando fusión mediante programas informáticos<sup>298,300,307,313,320,323,326,329</sup>, 1 fusión con RM<sup>301</sup>, 3 presentaban pacientes con imágenes de fusión con tac y pacientes con imágenes de fusión con RM<sup>289,291,297</sup> y 23 utilizaron equipos híbridos SPECT-TAC para obtener las imágenes de fusión<sup>285,287,288,290,292,293,295,296,303-306,308,309,311,312,317-319,322,325,327,330</sup> (Gráfico 2).



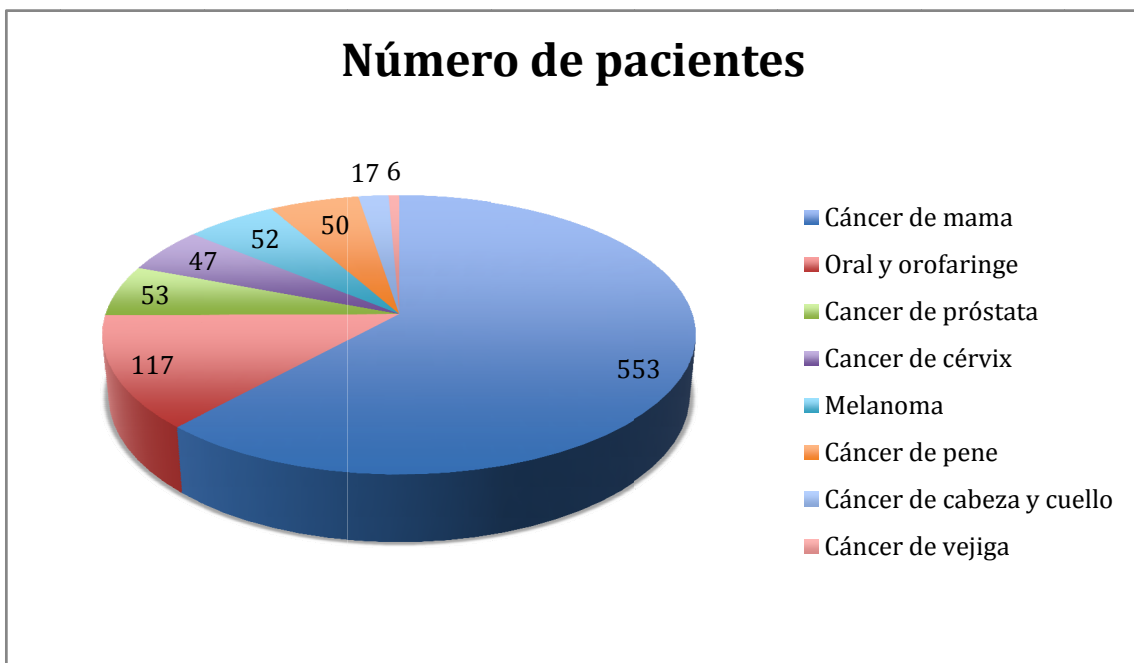
**Gráfico 2: Número de estudios según el tipo de imágenes de fusión utilizadas.**

Hasta noviembre de 2008 existen 23 publicaciones con pacientes que utilizan equipos híbridos SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en diversas patologías; existen 6 trabajos que incluyen a pacientes con cáncer de mama<sup>287,288,304-306,317</sup>, 5 trabajos que incluyen pacientes con tumores de la cavidad oral y orofaringe<sup>290,308,309,311,325</sup>, 3 trabajos en pacientes con cáncer de próstata<sup>303,319,322</sup>, 2 en cáncer de cervix<sup>296,318</sup>, 1 en melanoma<sup>295</sup>, 1 en tumores de cabeza y cuello<sup>292</sup>, 1 en tumores de vejiga<sup>312</sup>, 1 en tumores de pene<sup>285</sup> y 3 que presentan una población mixta de pacientes (2 que presentan casos de cáncer de mama y melanoma<sup>293,330</sup> y 1 con pacientes con melanoma y tumores de cabeza y cuello<sup>327</sup>). El resumen del número de artículos según la patología a la que se aplica la localización del ganglio centinela se muestra en el Gráfico 3. De los 23 trabajos, dos de ellos utilizan las imágenes SPECT-TAC para planificación de radioterapia<sup>303,322</sup>, 1 para evaluar los cambios del ganglio centinela tras la radioterapia<sup>292</sup> y el resto utiliza las imágenes para realizar una biopsia quirúrgica del ganglio centinela.



**Gráfico 3: Número de artículos según la patología a la que se aplica la búsqueda del ganglio centinela.**

Los 23 artículos que utilizan un equipo híbrido para la localización del ganglio centinela incluyen a un total de 895 pacientes (una media de 39 pacientes por estudio). La distribución del número de pacientes estudiados según la patología se encuentra resumida en el Gráfico 4.



**Gráfico 4: Distribución del número de pacientes por patología en los artículos publicados.**

Tras aplicar los criterios de inclusión de la revisión sistemática, se seleccionaron 7 artículos que incluían a más de un paciente con cáncer de mama, a los que se les sometió a la localización del ganglio centinela con un equipo SPECT-TAC, con intención de realizar una biopsia del mismo<sup>287,288,293,304-306,317</sup>. Se aplicaron los criterios de exclusión por lo que se excluyó un artículo debido a que se refiere a los resultados preliminares en las primeras 25 pacientes de este trabajo<sup>288</sup>.

Finalmente se incluyeron 6 artículos en la revisión sistemática<sup>287,293,304-306,317</sup>. Los datos resumidos de los artículos incluidos se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Resumen de los artículos incluidos en la revisión.			
Referencia	Año	Revista	Pacientes
Van der Ploeg y cols. <sup>287</sup>	2008	<i>European Journal of Nuclear Medicine.</i>	27*
Van der Ploeg y cols. <sup>293</sup>	2007	<i>Journal of Nuclear Medicine.</i>	31
Lerman y cols. <sup>304</sup>	2007	<i>Journal of Nuclear Medicine.</i>	220
Gallowitsch y cols. <sup>305</sup>	2007	<i>Nuklearmedizin.</i>	51
Husarik y cols. <sup>306</sup>	2007	<i>Seminars in Nuclear Medicine.</i>	41
Lerman y cols. <sup>317</sup>	2006	<i>European Journal of Nuclear Medicine.</i>	157

### 6.1.3.- CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.

El acuerdo entre los dos revisores fue alto, en 83 de los 85 ítems QUADAS analizados (97,65%). Los 2 ítems en desacuerdo se produjeron en la pregunta 8, causados principalmente por la falta de uniformidad de criterios para evaluar cuál era la descripción necesaria de los parámetros de adquisición de la SPECT-TAC. Ambos desacuerdos se resolvieron tras una discusión en la que se alcanzó un consenso, por lo que no fue necesario consultar a un tercer revisor.

Los resultados de la evaluación de calidad metodológica de los artículos incluidos se muestran en la Tabla 16.

\* En el estudio se incluyen 28 pacientes, pero uno de ellos estaba publicado en el estudio previo<sup>293</sup>.

Tabla 16: Calidad metodológica de los estudios incluidos.						
QUADAS	Van der Ploeg y cols. <sup>287</sup>	Van der Ploeg y cols. <sup>293</sup>	Lerman y cols. <sup>304</sup>	Gallowitsh y cols. <sup>305</sup>	Husarik y cols. <sup>306</sup>	Lerman y cols. <sup>317</sup>
1	N/A*	N/A	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
4	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
5	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	No
6	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
7	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
8	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
9	Sí	Sí	No	No	No	No
10	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
11	No	N/A	No	N/A	N/A	N/A
12	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
13	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
14	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Los resultados de la Tabla 16 muestran que 5 de los 6 artículos tienen una respuesta positiva en al menos 11 de las 14 preguntas. El otro artículo<sup>306</sup> tiene tan solo 6 respuestas positivas principalmente debido a que, a juicio de los revisores, no aclaraba el patrón de referencia utilizado para definir un ganglio centinela. El patrón de referencia elegido en el resto de los artículos fueron los hallazgos quirúrgicos.

Dos de los artículos<sup>287,293</sup> no describen suficientemente el espectro de pacientes a las que se les realiza la localización prequirúrgica del ganglio centinela, y en uno de ellos<sup>293</sup> no se describían tampoco los criterios de selección.

\* N/A: No aclarado.

En uno de los artículos revisados<sup>304</sup> la descripción de los parámetros de adquisición de la SPECT-TAC no permitía su reproducción debido a que no se mostraban los parámetros necesarios para la adquisición de la SPECT, aunque sí de la tac.

Cuatro de los artículos<sup>304-306,317</sup> no describen suficientemente la prueba de referencia (cirugía en todos los casos) para que pueda ser reproducida, ya que no describen el procedimiento quirúrgico, el tipo de sonda gammadetectora utilizada, ni la estrategia de búsqueda del ganglio centinela.

Se consideró que 4 de los artículos<sup>293,305,306,317</sup> no aclaraban si la prueba de referencia (localización quirúrgica del ganglio centinela) se realizaba conociendo o no los resultados de la prueba evaluada (SPECT-TAC) y dos de ellos<sup>287,304</sup> realizaban la prueba de referencia conociendo estos resultados.

#### **6.1.4.- ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.**

##### ***6.1.4.1.- Número de pacientes y criterios de inclusión.***

Los estudios incluidos en la revisión sistemática incluyen un total de 527 pacientes, variando el número de pacientes entre 27 y 220. En uno de los estudios incluidos en la revisión<sup>287</sup> se solapa un paciente con un estudio previo de los mismos autores<sup>293</sup>, aunque no fue posible identificar dicho paciente, por lo que se analiza el grupo completo.

Cuatro<sup>304-306,317</sup> de los seis estudios realizan el estudio SPECT-TAC de manera consecutiva a todos las pacientes a las que se les iba a realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela; en todos los casos pacientes con un estadio TNM T0-2N0M0. El grupo de Van der Ploeg y cols., al que pertenecen los otros dos estudios incluidos en esta revisión<sup>287,293</sup>, no utiliza las imágenes SPECT-TAC de manera consecutiva en todas las pacientes, sino que su uso queda restringido a dos indicaciones en el primer estudio<sup>293</sup>: la presencia de drenaje linfático poco usual (n=29) y la ausencia de ganglios centinela detectables mediante métodos de imagen convencional (n=2). En el segundo estudio<sup>293</sup> presentan pacientes con drenaje únicamente extraaxilar (n=13) o pacientes sin ganglios centinela identificables (n=15), excluyendo del estudio a los pacientes con patrones de drenaje difíciles de interpretar (a los que también realizan SPECT-TAC) (Tabla 17).

Tabla 17: Pacientes y métodos de los estudios incluidos.

Estudio	N	Indicación*	Dosis	Radiotrazador	Inyección†
Van der Ploeg y cols. <sup>287</sup>	28	Ausencia GC o GC no axilar.	120 MBq	<sup>99m</sup> Tc-nanocoloides	IT
Van der Ploeg y cols. <sup>293</sup>	31	Ausencia GC, GC no axilar o difícil.	120 MBq	<sup>99m</sup> Tc-nanocoloides	IT
Lerman y cols. <sup>304</sup>	220	T0-2N0M0	74 MBq	<sup>99m</sup> Tc-coloide de renio	PT, IT o PA
Gallowitsch y cols. <sup>305</sup>	51	T0-2N0M0	60 MBq	<sup>99m</sup> Tc-nanocoloides	ID(PA)
Husarik y cols. <sup>306</sup>	41	T0-2N0M0	80 MBq	<sup>99m</sup> Tc-nanocoloides	PT e ID
Lerman y cols. <sup>317</sup>	157	T0-2N0M0	74 MBq	<sup>99m</sup> Tc-coloide de renio	PT, IT o PA

#### 6.1.4.2.- Protocolos de inyección.

En cuanto a los radiofármacos utilizados, salvo el grupo de Lerman y cols.<sup>304,317</sup>, que utiliza coloides de renio marcados con <sup>99m</sup>Tc, todos los grupos utilizan nanocoloides de albúmina marcados con <sup>99m</sup>Tc, y la actividad inyectada oscila entre los 60 y los 120 MBq. En cinco de los estudios<sup>287,293,304,305,317</sup> la inyección del radiotrazador y la adquisición de las imágenes se realiza el día antes del procedimiento quirúrgico, y en el otro, de Husarik y cols.<sup>306</sup> no queda claro cuando se realiza la inyección, ya que el estudio habla sólo de las imágenes y no del procedimiento quirúrgico.

El tipo de inyección es también desigual, Husarik y cols.<sup>306</sup> utilizan 3 inyecciones peritumorales y una intradérmica en las proximidades del tumor, inyectando un volumen total de 3 ml con una dosis de 80 MBq de nanocoloides de albúmina marcados con <sup>99m</sup>Tc. Tras realizar la inyección realizan un masaje en la mama durante 15 minutos. No aclaran si utilizan o no colorantes además del radiotrazador. El grupo de Gallowitsch<sup>305</sup> realiza 4 inyecciones periareolares en los cuatro cuadrantes (a las 2, a las 4, a las 8 y a las 10) utilizando también un volumen de 3 ml, en este caso con 60 MBq de nanocoloides de albúmina marcados con <sup>99m</sup>Tc. Utilizan colorantes en algunas pacientes. El grupo de Lerman utiliza el mismo protocolo en los dos estudios publicados<sup>304,317</sup>. Utilizan diferentes tipos de inyección dependiendo del tipo y localización del tumor. En los tumores palpables practican 4 inyecciones peritumorales, en los tumores multicéntricos o retroareolares realizan 4 inyecciones periareolares. En estos dos casos el volumen total inyectado es de 2,8 ml. En el caso de los tumores no palpables realizan una inyección intratumoral, guiada por mamografía, de 3 ml de volumen. En todos los casos

\* GC: Ganglio centinela.

† Lugar de la inyección: intratumoral (IT), peritumoral (PT), intradérmica (ID) o periareolar (PA).

(de los dos estudios), la actividad inyectada es de 74 MBq de coloides de renio marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . En este grupo utilizan una inyección de colorante en el procedimiento quirúrgico, pero no aclaran si en todas o en parte de las pacientes. El protocolo de inyección en los dos estudios incluidos de Van der Ploeg y cols.<sup>287,293</sup> es también idéntico; inyectan 120 MBq de nanocoloides de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  en una única inyección intratumoral, aunque no especifican el volumen de la misma. En estos estudios inyectan también colorante en el procedimiento quirúrgico. Los tipos de inyección, los radiotrazadores inyectados y las dosis pueden consultarse en la Tabla 17.

#### 6.1.4.3.- Protocolos de adquisición de imágenes.

Los protocolos de imagen difieren dependiendo de los estudios. En cinco de los estudios<sup>287,293,304,306,317</sup> incluidos, se realizan primero imágenes estáticas, mientras que en el otro<sup>305</sup>, se realizan únicamente las imágenes SPECT-TAC.

Estudio	Planar*	SPECT	Tac	Duración†
Van der Ploeg y cols. <sup>287</sup>	10 min, 2 h, 4 h	Matriz 128 x 128, 60 imágenes, 25 s por imagen. 4 h post-inyección.	130 kV, 17 mA	15 min.
Van der Ploeg y cols. <sup>293</sup>	10 min, 2 h, 4 h	Matriz 128 x 128, 60 imágenes, 25 s por imagen. 4 h post-inyección.	130 kV, 17 mA	15 min.
Lerman y cols. <sup>304</sup>	1-24 h	Matriz 128 x 128, 120 imágenes, 20-25 s por imagen. 1 h post-inyección.‡	140 kV, 2,5 mA	25-28 min.
Gallowitsch y cols. <sup>305</sup>	NR	Matriz 128 x 128, 64 imágenes, 15 s por imagen. 30 min post-inyección.	130 kV, 20 mA	12-15 min.
Husarik y cols. <sup>306</sup>	30 min	Matriz 128 x 128, 120 imágenes, 20 s por imagen. 40 min post-inyección.	2,5 mA	27 min.
Lerman y cols. <sup>317</sup>	1-24 h	Matriz 128 x 128, 120 imágenes, 20-25 s por imagen. 1 h post-inyección.	140 kV, 2,5 mA	25-28 min.

También difieren los tiempos a los que se realizan las imágenes. Mientras que el grupo de Husarik y cols.<sup>306</sup> realizan imágenes estáticas a únicamente a los 30 minutos post-inyección, Van der Ploeg y cols.<sup>287,293</sup> realizan tres series de imágenes planares; a los 10 minutos, a las 2 horas y a las 4 horas, y Lerman y cols.<sup>304,317</sup> realizan imágenes a partir de 1 hora post-inyección hasta 24 horas si es necesario. Para la adquisición de las imágenes estáticas, en dos estudios<sup>287,293</sup> utilizan fuente de  $^{57}\text{Co}$ , en dos<sup>304,317</sup> realizan imágenes con y sin fuentes de  $^{57}\text{Co}$  y en el otro<sup>306</sup> no utilizan fuente de  $^{57}\text{Co}$ .

\* Planar: Tiempo post-inyección en el que realizan las imágenes planares convencionales. NR: No realiza.

† Duración de la adquisición del estudio SPECT-TAC completo.

‡ Información extraída del estudio previo del mismo grupo<sup>317</sup>, ya que no aparecen los datos de la SPECT.

En todos los estudios se utiliza una tac de baja dosis, en tres<sup>304,306,317</sup> utilizan un equipo híbrido modelo *Hawkeye* o *Hawkeye 4* (*General Electric Medical System, Milwaukee WI, USA*) y en los otros tres<sup>287,293,305</sup> un equipo *Symbia T* (*Siemens, Erlangen, Germany*). Los parámetros de adquisición del estudio SPECT-TAC son variables, la dosis de la tac oscila entre 2,5 mA y 20 mA y entre 130 kV y 140 kV y el tiempo de adquisición entre 12 y 28 minutos. En todos los casos se utilizó corrección de la atenuación del estudio SPECT utilizando la tac adquirida en el estudio.

#### **6.1.4.4.- Interpretación de las imágenes.**

La interpretación de las imágenes también difirió según los estudios. En cuatro de los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>287,293,306,317</sup> se realiza únicamente comparación de las imágenes planares con la SPECT-TAC. En un estudio<sup>305</sup> se compara la SPECT con la SPECT-TAC y en el otro<sup>304</sup> se comparan con la SPECT-TAC tanto las imágenes planares como la SPECT.

Husarik y cols.<sup>306</sup> utilizaron dos médicos nucleares experimentados para interpretar por consenso secuencialmente las imágenes planares, posteriormente la SPECT sola y finalmente la SPECT-TAC, intentando valorar el número y localización de los ganglios centinela en cada una de las modalidades.

Gallowitsch y cols.<sup>305</sup> no realizan imágenes planares, por lo que dos médicos nucleares analizan la SPECT y la SPECT-TAC por separado. En este estudio intentan definir la utilidad de la tac de baja dosis para predecir la afectación tumoral de los ganglios centinela, por lo que dos radiólogos analizan varios aspectos de los ganglios centinela, como el tamaño, los bordes, la morfología y la estructura.

En los estudios del grupo de Lerman y cols.<sup>304,317</sup> y del grupo de Van der Ploeg y cols.<sup>287,293</sup> dos médicos nucleares analizan por separado las imágenes planares y la SPECT-TAC. En ambos tipos de imagen intentan definir el número y localización de los ganglios. Lerman y cols.<sup>304,317</sup> en las imágenes planares identifican solo el número de depósitos y si estos corresponden a ganglios axilares o de la cadena mamaria interna. En la SPECT-TAC clasifican los ganglios centinela de acuerdo a la clasificación de la AJCC.

#### **6.1.4.5.- Resultados de los estudios incluidos.**

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática hacen referencia a que la SPECT-TAC aporta una información anatómica muy superior a la obtenida con las imágenes planares.

En el primer estudio publicado sobre el tema Lerman y cols.<sup>317</sup> describen que la SPECT-TAC, además de proporcionar mejor información anatómica, detectó ganglios centinela en el 40% de las pacientes en las que las imágenes planares eran negativas (10 de 25 pacientes). La SPECT-TAC aumentó la tasa de identificación prequirúrgica del ganglio centinela del 84% al 90%. Analizando estos datos por subgrupos, en las pacientes a las que se había realizado inyección peritumoral, la SPECT-TAC mejoró la tasa de identificación del 91% al 96% y en el grupo con inyección intratumoral del 71% al 81%. Las imágenes planares detectaron depósitos en 4 pacientes en los que la SPECT-TAC era negativa, de los que 3 resultaron falsos positivos comprobados en el quirófano. La SPECT-TAC clasificó como falsos positivos 14 de los 329 ganglios (4%) encontrados en las imágenes planares y detectó 46 ganglios centinela (el 13% de los totales) que las imágenes planares no lograron identificar.

En el segundo estudio de Lerman y cols.<sup>304</sup> identifican ganglios centinela con la SPECT-TAC en el 59% de las pacientes en las que la gammagrafía planar no logró identificar el ganglio centinela (29 de 49 pacientes). Las tasas de detección del ganglio centinela fueron significativamente mejores en la SPECT-TAC (91%) que en las imágenes planares (78%) ( $P<0,001$ ). Hubo 20 pacientes en los que la SPECT-TAC no localizó ganglios centinela, en ninguno de estos pacientes se observaron ganglios centinela en las imágenes planares. De los 337 ganglios centinela identificados en las imágenes planares, 20 (5,9%) resultaron ser falsos positivos en la identificación por tratarse de depósitos no ganglionares demostrados por la SPECT-TAC y posteriormente confirmados en la cirugía. De estos 20 depósitos 4 eran debidos a contaminación, 3 correspondían a pliegues en la piel, 4 a propagación desde el punto de inyección, 5 al trayecto de la aguja, 3 a captación en vasos mediastínicos y uno a captación en la articulación esternoclavicular. La SPECT-TAC localizó 85 ganglios más que las imágenes planares (el 21,1% de los ganglios extirpados fueron visibles únicamente en la SPECT-TAC), 21 porque estaban ocultos tras los puntos de inyección, 29 porque estaban muy próximos a otros ganglios centinela y 35 gracias a la mejor resolución espacial.

En este mismo estudio analizan la correlación del índice de masa corporal con los hallazgos de las técnicas linfogammagráficas. El índice de masa corporal fue significativamente mayor en las pacientes en las que la gammagrafía planar no logró detectar ganglios centinela ( $P<0,001$ ). Las tasas de detección del ganglio centinela en la imagen planar fueron descendiendo según aumentaba el índice de masa corporal (IMC), mientras que las de la SPECT-TAC se mantuvieron estables como puede verse en la Tabla 19 (modificada de Lerman y cols.<sup>304</sup>).

**Tabla 19: Relación entre la tasa de detección y el IMC.**

IMC(kg/m <sup>2</sup> )	N	Tasa detección planar.	Tasa detección SPECT-TAC
<18,4	3	100%	100%
18,5-24,9	95	84%	93%
25-29,9	77	82%	92%
>30	45	56%	87%
Total	220	78%	91%

En los estudios de Lerman y cols.<sup>304,317</sup>, la SPECT-TAC localizó ganglios centinela en el 52,70% de las pacientes con imágenes planares negativas (39 de 74 pacientes). El 5,10% de los depósitos interpretados como ganglios centinela en las imágenes planares resultaron ser falsos positivos (34 de 666 depósitos). Además, el 17,17% de los ganglios centinela identificados en la SPECT-TAC no se observaban en las imágenes planares (131 de los 763 ganglios centinela).

Husarik y cols.<sup>306</sup> describen que la SPECT-TAC mostró una información más detallada de la localización de los ganglios centinela en el 82% de las pacientes, comparado con las imágenes planares convencionales. El número y localización de los ganglios centinela fue exactamente el mismo en solo el 17,07% de las pacientes (en las que los ganglios centinela estaban localizados

en el nivel I). En el 70,73% la localización de los ganglios centinela resultaba equívoca en las imágenes planares, mientras que la SPECT-TAC mostró la información necesaria para localizar los ganglios siguiendo la clasificación anatómica de la AJCC. En el 17,07% de las pacientes ocurrió un error de interpretación de las imágenes planares que fue evitado con la SPECT-TAC (por interpretar el lugar de la inyección o contaminación en piel como un ganglio centinela, o por interpretar que no existían ganglios centinela). En el 14,63% de las pacientes la SPECT-TAC localizó ganglios centinela que no eran visibles en las imágenes planares debido a su proximidad a los puntos de inyección. El 40% de los depósitos encontrados en la mama interna fueron encontrados únicamente en la SPECT o la SPECT-TAC.

En este mismo estudio realizan una comparación de la SPECT con la SPECT-TAC, mostrando esta última mayor información en el 63,41% de las pacientes, en las que la localización anatómica adecuada resultaba imposible utilizando únicamente la SPECT. En el 17,07%, la SPECT-TAC localizó ganglios centinela próximos a los puntos de inyección que no habían sido localizados mediante la SPECT. En el 14,63% de los pacientes, la interpretación de la SPECT fue errónea debido a que depósitos de media o baja actividad no fueron interpretados como ganglios centinela en la SPECT y si en la SPECT-TAC y a que un depósito interpretado como ganglio centinela en la SPECT correspondía a contaminación demostrada por la SPECT-TAC.

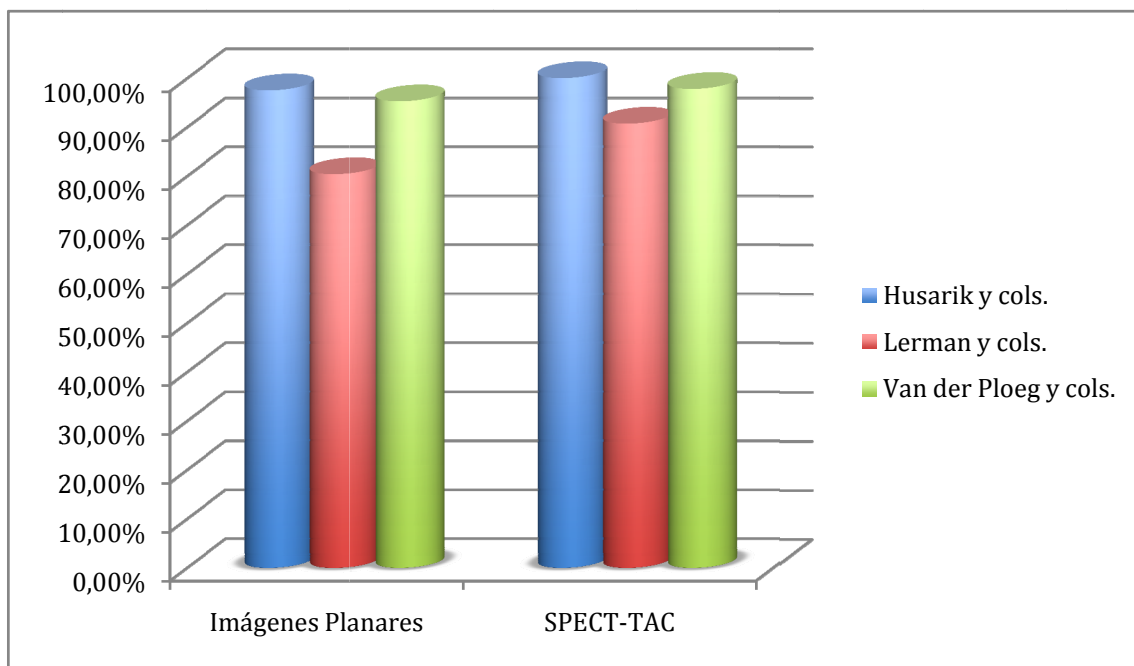
En el estudio de Gallowitsch y cols.<sup>305</sup> comparan los hallazgos de la SPECT-TAC con los hallazgos de la SPECT, resultando la SPECT-TAC superior para localizar anatómicamente los ganglios centinela en los niveles de la AJCC en el 100% de los pacientes, algo que no pudieron realizar utilizando únicamente la SPECT. También utilizan la SPECT-TAC para medir la distancia entre el ganglio centinela y la piel. Debido a que en este estudio intentan validar la tac de baja dosis para predecir la afectación ganglionar, realizan comparaciones de la SPECT con la tac de baja dosis. En 14 pacientes hubo discordancia entre ambas, correspondiendo un depósito en la SPECT a dos o más ganglios centinela en la tac. La tac de baja dosis resultó tener una sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares del 35,7%, una especificidad del 83,9%, un valor predictivo positivo del 50%, un valor predictivo negativo del 74,3% y una exactitud diagnóstica del 68,9%.

En el primer estudio de Van der Ploeg y cols.<sup>293</sup> presentan los resultados de 31 pacientes con cáncer de mama y 9 con melanoma en los que las imágenes planares ofrecían dificultades en la interpretación. Ciñéndonos a los resultados de las pacientes con cáncer de mama, la localización anatómica fue mejor con la SPECT-TAC en todos los casos (comparada con las imágenes planares). En los dos casos en los que las imágenes planares eran negativas, se encontró el ganglio centinela con la SPECT-TAC, por lo que en este subgrupo de pacientes elevó la tasa de identificación de 93,5% a 100%. Con la SPECT-TAC se identificaron 3 ganglios centinela que no habían sido identificados con las imágenes planares, de los cuales uno resultó positivo para malignidad. En el análisis por ganglios, en el 51% de los ganglios centinela, las imágenes SPECT-TAC resultaron decisivas para la aproximación quirúrgica, especialmente en los ganglios centinela localizados en la mama interna, donde la SPECT-TAC predijo con exactitud el espacio intercostal donde se localizaba cada uno de los ganglios.

En el segundo estudio de Van der Ploeg y cols.<sup>287</sup>, la SPECT-TAC detecta ganglios centinela en el 53% de las pacientes en las que la imagen planar era negativa (8 de 15 pacientes). El 37,5% de estos ganglios centinela encontrados únicamente con la SPECT-TAC resultaron positivos para

malignidad. De las pacientes que tenían únicamente drenaje extraaxilar, la SPECT-TAC detectó ganglios centinela axilares en el 15% de las pacientes, y en los 22 ganglios extraaxilares encontrados en las imágenes planares, la SPECT-TAC aportó una mejor localización anatómica. Aunque los resultados del estudio se refieren únicamente a un subgrupo de pacientes, los autores detallan que la búsqueda del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama se realizó en 317 pacientes, por lo que la tasa de detección del ganglio centinela fue del 95,3% utilizando imágenes planares, la cual ascendió hasta el 97,8% utilizando SPECT-TAC.

De forma global, en los estudios en los que se incluyeron todas las pacientes a las que se les iba a realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela y compararon las imágenes planares convencionales con la SPECT-TAC, la tasa de detección de las imágenes planares osciló entre el 78% y el 97,5% y la SPECT-TAC entre el 90% y el 100%.



**Gráfico 5: Tasas de detección del ganglio centinela.**

Solamente Husarik y cols.<sup>306</sup> y Lerman y cols.<sup>304,317</sup> comparan directamente los hallazgos de las imágenes planares y los hallazgos de la SPECT-TAC en todas las pacientes con cáncer de mama sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela. Los falsos positivos de las imágenes planares oscilaron entre el 4% y el 5,9%. Los ganglios centinela visibles únicamente en la SPECT-TAC oscilaron entre el 13% y el 21,1% del total de ganglios extirpados.

## 6.2.- RESULTADOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.

### 6.2.1.- POBLACIÓN A ESTUDIO.

Entre junio de 2007 y octubre de 2008, 142 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. De las 142 pacientes, 134 fueron incluidas y 8 excluidas debido a que, por problemas técnicos en el equipo, no pudo realizarse el estudio SPECT-TAC. Las pacientes, incorporadas al estudio de manera prospectiva, fueron divididas en dos grupos.

#### 6.2.1.1.- Grupo A.

En el grupo A se incluyeron 120 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante.

##### *Edad y sexo.*

Las 120 pacientes eran mujeres, con una edad media de 60,78 años, una desviación estándar de 13,03 años y un rango entre 34 años y 88 años (moda 45 años, mediana 62 años).

##### *Localización del tumor primario.*

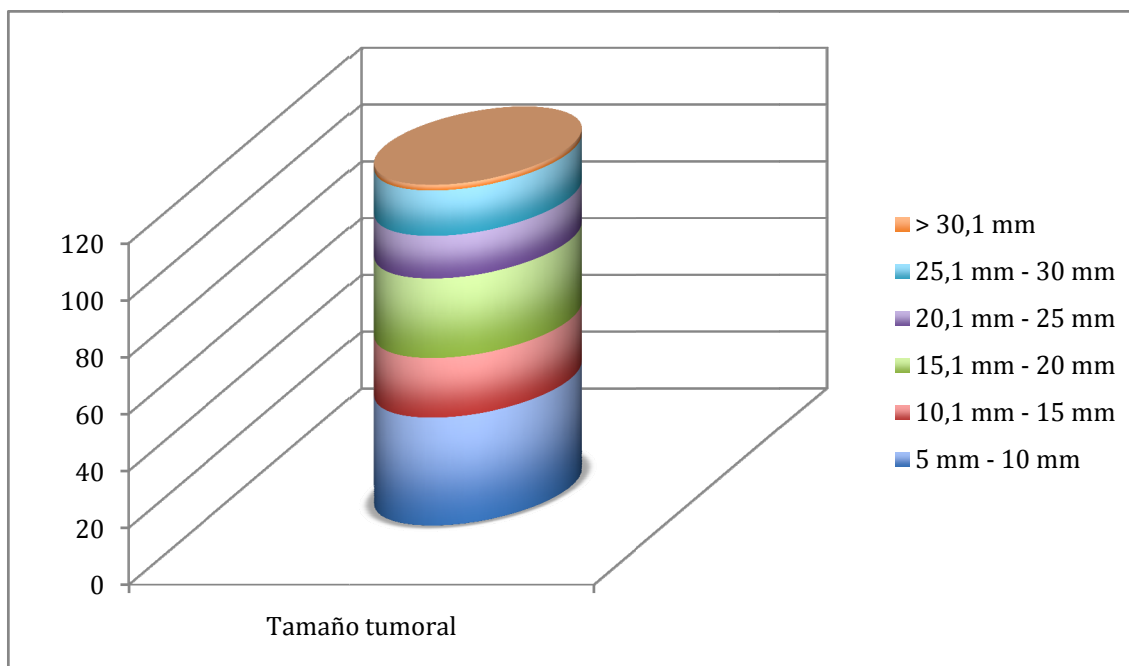
En cuanto a la localización del tumor, 48 tenían un cáncer de mama derecha y 72 un cáncer de mama izquierda, lo que supone una fracción derecha izquierda de 1:1,5. En cuanto a la localización por cuadrantes, en 60 pacientes el tumor primario estaba localizado en el cuadrante supero-externo, en 8 pacientes en intercuadrantes externos, en 7 pacientes en cuadrante infero-externo, en 4 pacientes en intercuadrantes inferiores, en 8 pacientes en cuadrante infero-interno, en 15 pacientes en cuadrante supero-interno, en 13 pacientes en intercuadrantes superiores y en 5 pacientes la localización era retroareolar.

##### *Tipos histológicos.*

En 90 de los casos el tipo histológico era carcinoma ductal infiltrante, en 19 casos carcinoma lobulillar infiltrante, en 3 casos carcinoma medular, en 1 caso carcinoma mucinoso, en 2 casos carcinoma papilar, en 2 casos carcinoma tubular, en 1 caso carcinoma tubulolobulillar y en 2 casos carcinoma microinvasivo.

##### *Tamaño tumoral.*

La media del tamaño tumoral, medido mediante pruebas de imagen (mamografía, ecografía, RM) antes de la cirugía fue de 17,18 mm, con una desviación estándar de 7,8 mm y un rango entre 5 y 38 mm (moda 10 mm, mediana 16 mm).



**Gráfico 6: Tamaño de los tumores del grupo A en el momento de la cirugía.**

### **6.2.1.2.- Grupo B.**

En el grupo B se incluyeron 14 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que habían recibido quimioterapia previa.

#### *Edad y sexo.*

Las 14 pacientes eran mujeres, con una edad media de 53,07 años, una desviación estándar de 12,21 años y un rango entre 36 años y 76 años (moda 62 años, mediana 51 años).

#### *Localización del tumor primario.*

En cuanto a la localización del tumor, 5 tenían un cáncer de mama derecha y 9 un cáncer de mama izquierda, lo que supone una fracción derecha izquierda de 1:1,8. En cuanto a la localización por cuadrantes, en 7 pacientes el tumor primario estaba localizado en el cuadrante supero-externo, en 1 paciente en cuadrante infero-externo, en 1 pacientes en intercuadrantes inferiores, en 2 pacientes en cuadrante infero-interno, en 2 pacientes en intercuadrantes superiores y en 1 paciente la localización era retroareolar.

#### *Tipos histológicos.*

En 8 de los casos el tipo histológico era carcinoma ductal infiltrante y en 6 casos carcinoma lobulillar infiltrante.

#### *Tamaño tumoral.*

La media del tamaño tumoral, medido mediante pruebas de imagen (mamografía, ecografía, RM) antes de la cirugía fue de 22,73 mm, con una desviación estándar de 10,05 mm y un rango entre 0 y 42 mm (moda 20 mm, mediana 21 mm).

## 6.2.2.- RESULTADOS DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN.

### 6.2.2.1.- Grupo A.

El número de ganglios centinela encontrados en la cirugía y con cada técnica de imagen, así como la localización anatómica de dichos ganglios en la SPECT-TAC puede consultarse en la Tabla 20.

Tabla 20: Número de ganglios centinela encontrados en cada técnica en el grupo A.								
N	Cirugía	Planar	SPECT-TAC					
			Nivel I	Nivel II	Nivel III	Rotter		
1	2	2	2	2	0	0	0	
2	1	0	1	1	0	0	0	
3	1	1	1	1	0	0	0	
4	2	2	2	1	1	0	0	
5	1	2	1	1	0	0	0	
6	2	2	2	1	1	0	0	
7	5	3	3	3	0	0	0	
8	1	1	1	1	0	0	0	
9	3	2	2	2	0	0	0	
10	2	2	2	2	0	0	0	
11	2	1	2	2	0	0	0	
12	1	1	1	1	0	0	0	
13	1	1	1	1	0	0	0	
14	1	1	1	1	0	0	0	
15	0	2	0	0	0	0	0	
16	1	1	1	1	0	0	0	
17	1	1	1	1	0	0	0	
18	2	1	2	1	1	0	0	
19	2	2	2	2	0	0	0	
20	2	2	2	2	0	0	0	
21	1	2	1	1	0	0	0	
22	2	2	2	1	1	0	0	
23	0	0	0	0	0	0	0	
24	2	1	2	2	0	0	0	
25	1	1	1	1	0	0	0	
26	2	2	2	1	0	1	0	
27	1	1	1	1	0	0	0	
28	2	2	2	2	0	0	0	
29	2	1	2	1	1	0	0	
30	1	1	1	1	0	0	0	
31	1	5	1	1	0	0	0	
32	2	2	2	1	1	0	0	
33	2	0	1	1	0	0	0	
34	2	1	2	1	0	0	1	
35	2	2	2	1	1	0	0	
36	1	1	1	1	0	0	0	
37	1	1	1	1	0	0	0	

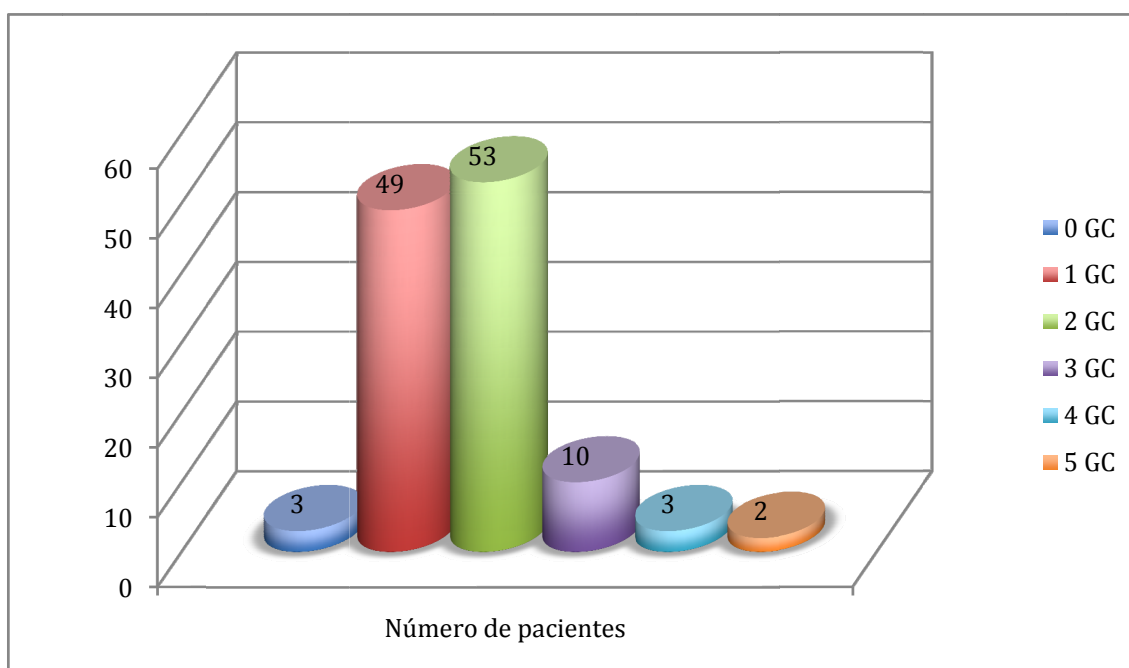
Tabla 20: Número de ganglios centinela encontrados en cada técnica en el grupo A.								
N	Cirugía	Planar	SPECT-TAC		SPECT-TAC			
			Nivel I	Nivel II	Nivel III	Rotter		
38	3	3	3	2	1	0	0	
39	1	1	1	1	0	0	0	
40	2	2	2	2	0	0	0	
41	1	1	1	0	1	0	0	
42	2	2	2	1	1	0	0	
43	2	2	2	1	1	0	0	
44	2	2	2	1	0	0	1	
45	1	1	1	1	0	0	0	
46	1	1	1	1	0	0	0	
47	1	2	1	1	0	0	0	
48	1	1	1	1	0	0	0	
49	3	3	3	2	1	0	0	
50	1	1	1	1	0	0	0	
51	2	1	2	1	1	0	0	
52	2	2	2	1	1	0	0	
53	2	2	2	1	1	0	0	
54	3	3	3	3	0	0	0	
55	1	1	1	1	0	0	0	
56	2	1	2	2	0	0	0	
57	1	1	1	1	0	0	0	
58	3	3	3	2	1	0	0	
59	0	0	0	0	0	0	0	
60	1	1	1	1	0	0	0	
61	3	3	3	2	1	0	0	
62	2	2	2	2	0	0	0	
63	2	2	2	2	0	0	0	
64	1	1	1	1	0	0	0	
65	2	2	2	1	1	0	0	
66	3	3	3	2	1	0	0	
67	2	2	2	1	1	0	0	
68	1	1	1	1	0	0	0	
69	2	2	2	2	0	0	0	
70	2	2	2	2	0	0	0	
71	2	2	2	2	0	0	0	
72	1	1	1	1	0	0	0	
73	4	4	4	2	2	0	0	
74	1	1	1	1	0	0	0	
75	1	1	1	1	0	0	0	
76	1	1	1	1	0	0	0	
77	4	3	4	3	0	1	0	
78	2	2	2	2	0	0	0	
79	1	1	1	1	0	0	0	
80	2	2	2	1	1	0	0	
81	2	2	2	1	1	0	0	
82	1	1	1	1	0	0	0	

Tabla 20: Número de ganglios centinela encontrados en cada técnica en el grupo A.								
N	Cirugía	Planar	SPECT-TAC					
			Nivel I	Nivel II	Nivel III	Rotter		
83	1	1	1	1	0	0	0	
84	2	2	2	1	1	0	0	
85	2	2	2	2	0	0	0	
86	1	0	1	1	0	0	0	
87	2	2	2	2	0	0	0	
88	1	1	1	1	0	0	0	
89	2	2	2	2	0	0	0	
90	3	3	3	2	1	0	0	
91	2	2	2	2	0	0	0	
92	2	2	2	1	1	0	0	
93	1	1	1	1	0	0	0	
94	2	2	2	2	0	0	0	
95	2	2	2	2	0	0	0	
96	2	2	2	1	0	1	0	
97	5	5	5	5	0	0	0	
98	1	1	1	1	0	0	0	
99	1	2	2	1	0	1	0	
100	2	4	2	2	0	0	0	
101	1	1	1	1	0	0	0	
102	2	2	2	2	0	0	0	
103	1	1	1	1	0	0	0	
104	1	1	1	1	0	0	0	
105	3	4	3	2	1	0	0	
106	2	2	2	2	0	0	0	
107	2	2	2	2	0	0	0	
108	2	2	2	2	0	0	0	
109	1	1	1	1	0	0	0	
110	1	1	1	1	0	0	0	
111	2	2	2	1	1	0	0	
112	1	1	1	1	0	0	0	
113	4	3	4	3	1	0	0	
114	2	2	2	1	1	0	0	
115	2	2	2	2	0	0	0	
116	1	1	1	1	0	0	0	
117	1	1	1	1	0	0	0	
118	1	1	1	1	0	0	0	
119	2	2	2	2	0	0	0	
120	3	5	3	1	1	1	0	
Total	207	206	204	165	32	5	2	

### 6.2.2.1.1.- Procedimiento quirúrgico.

En el procedimiento quirúrgico se localizaron 207 ganglios centinela, lo que representa una media de 1,73 ganglios centinela por paciente, con una desviación estándar de 0,87 ganglios y un rango entre 0 y 5 ganglios centinela. Tanto la moda como la mediana fueron 2 ganglios centinela. No se localizaron ganglios centinela en 3 pacientes, en 49 pacientes se localizó un ganglio centinela, en 53 pacientes 2 ganglios centinela, en 10 pacientes 3 ganglios centinela, en 3 pacientes 4 ganglios centinela y en 2 pacientes 5 ganglios centinela como se refleja en el Gráfico 7.

Los ganglios centinela estaban localizados, 169 en el nivel I, 32 en el nivel II, 4 en el nivel III y 2 interpectoriales.



**Gráfico 7: Número de ganglios centinela por pacientes en el grupo A.**

Se observó migración del radiotrazador en 117 de las 120 pacientes, lo que supone una tasa de detección del 97,50%. En las 3 pacientes en las que no se observó migración del radiotrazador se realizó linfadenectomía axilar tras comprobar que no existía actividad medible con la sonda gammadetectora.

La actividad de los puntos de inyección en el procedimiento quirúrgico tuvo un rango entre 1100 cps y 6000 cps, una media de 2752,40 cps con una desviación estándar de 1085,21 cps; la mediana fue 2410 cps.

La actividad de los ganglios centinela medidos con la sonda gammadetectora en el procedimiento quirúrgico tuvo un rango entre 3200 cps y 26 cps, una media de 767,93 cps y una desviación estándar de 732,28 cps.

La actividad radiactiva restante en el lecho quirúrgico tras extirpar los ganglios centinela se situó entre 0 cps y 112 cps, con una media de 13,95 cps, y una desviación estándar de 18,86 cps.

#### 6.2.2.1.2.- *Imágenes planares.*

En las imágenes planares convencionales se interpretó la existencia de 206 ganglios centinela, lo que representa una media de 1,72 ganglios centinela por paciente, con una desviación estándar de 0,95 ganglios y un rango entre 0 y 5 ganglios centinela. Tanto la moda como la mediana fueron 2 ganglios centinela. Observó verdaderos ganglios centinela en 114 de 120 pacientes (95%). El número de ganglios encontrados en cada paciente puede consultarse en la Tabla 20.

Las imágenes planares predijeron correctamente el número de ganglios centinela en 97 de 120 pacientes, lo que constituye el 80,83 % de las pacientes. De los 206 ganglios centinela interpretados en las imágenes planares, 191 (92,71%) se encontraron en el procedimiento quirúrgico, y se comprobó que realmente correspondían a ganglios linfáticos con actividad radiactiva. Existieron, por tanto, 15 depósitos interpretados en las imágenes planares como ganglios centinela, que no se encontraron en la cirugía y se consideraron como falsos positivos. El 7,28% de los ganglios centinela interpretados en las imágenes planares fueron falsos positivos, lo que ocurrió en el 7,50% de las pacientes (9 de 120 pacientes).

Además de los 191 ganglios encontrados con las imágenes planares, en la cirugía se encontraron otros 16 ganglios centinela que no habían sido localizados en las imágenes planares. El 7,73% de los ganglios centinela encontrados en la cirugía fueron considerados falsos negativos en las imágenes planares. Los falsos negativos ocurrieron en el 11,67% de las pacientes (14 de 120 pacientes).

#### 6.2.2.1.3.- *SPECT-TAC.*

En la SPECT-TAC se interpretó la existencia de 204 ganglios centinela en 120 pacientes, lo que representa una media de 1,70 ganglios centinela por paciente, con una desviación estándar de 0,83 ganglios y un rango entre 0 y 5 ganglios centinela. Tanto la moda como la mediana fueron 2 ganglios centinela. La SPECT-TAC mostró verdaderos ganglios centinela en 117 de 120 pacientes (97,50%). El número de ganglios encontrados en cada paciente puede consultarse en la Tabla 20.

Mediante el estudio SPECT-TAC fue posible localizar 165 ganglios centinela en el nivel I, 32 en el nivel II, 5 en el nivel III y 2 interpectorales (ganglios de Rotter).

La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela en 116 de 120 pacientes, lo que constituye el 96,67% de las pacientes. De los 204 ganglios centinela interpretados en la SPECT-TAC, 203 (99,51%) se encontraron en el procedimiento quirúrgico y se comprobó que realmente correspondían a ganglios linfáticos con actividad radiactiva. Se encontraron todos los ganglios excepto uno localizado en el nivel III. Existió, por tanto, un depósito interpretado en la SPECT-TAC como ganglio centinela que no se encontró en la cirugía y se consideró como falso positivo. El 0,49% de los ganglios centinela interpretados en la SPECT-TAC fueron falsos positivos, lo que ocurrió en el 0,83% de las pacientes (1 de 120 pacientes).

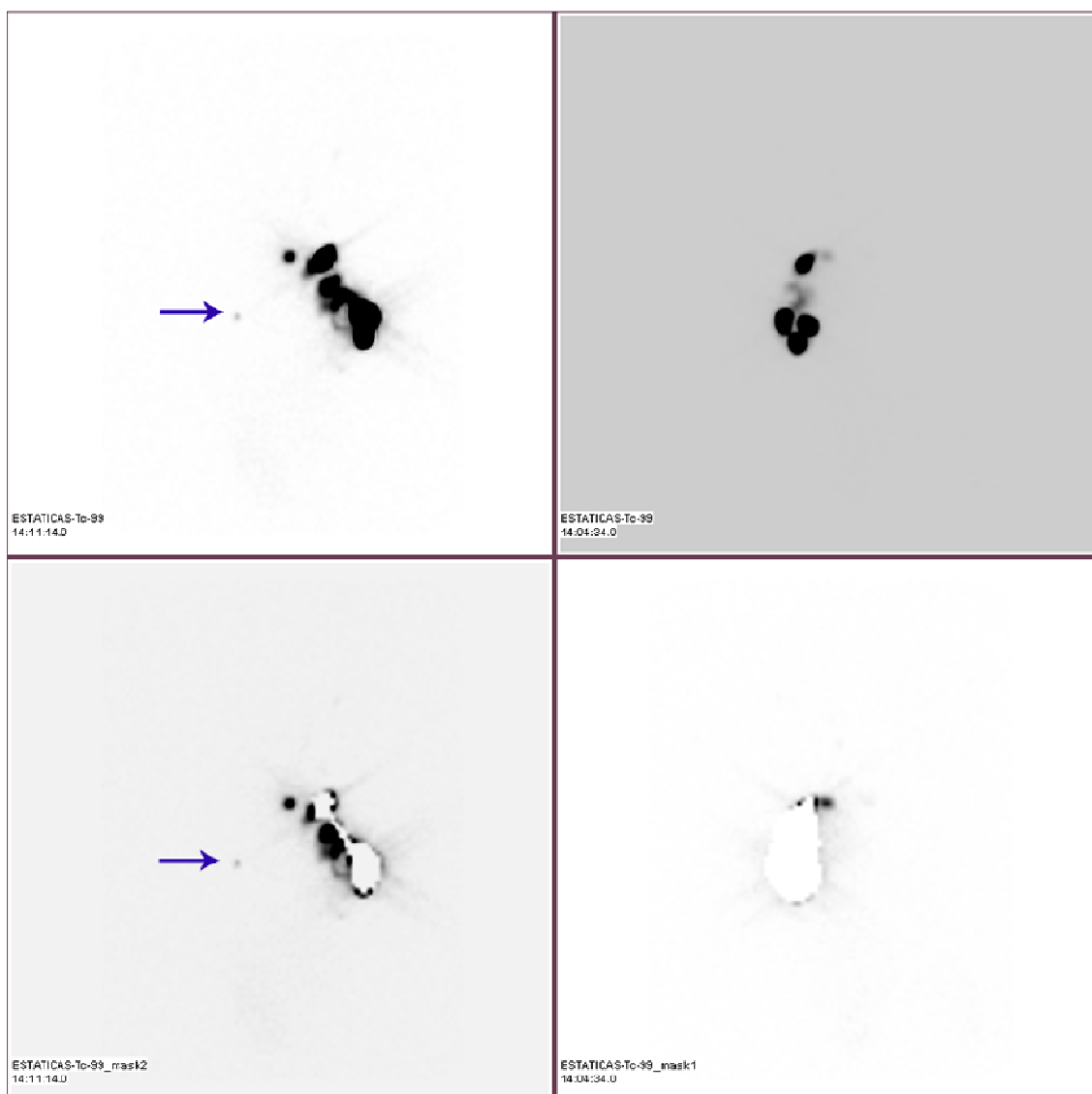
Además de los 203 ganglios encontrados con la SPECT-TAC, en la cirugía se encontraron otros 4 ganglios centinela que no habían sido localizados en la SPECT-TAC. El 1,93% de los ganglios centinela encontrados en la cirugía fueron considerados falsos negativos en la SPECT-TAC. Los falsos negativos ocurrieron en el 2,50% de las pacientes (3 de 120 pacientes).

#### 6.2.2.1.4.- Falsos positivos de las imágenes.

Las imágenes planares tuvieron 15 falsos positivos en 9 pacientes, y la SPECT-TAC tuvo un falso positivo en una de estas mismas pacientes. Se exponen a continuación todos los casos de falsos positivos de las técnicas de imagen.

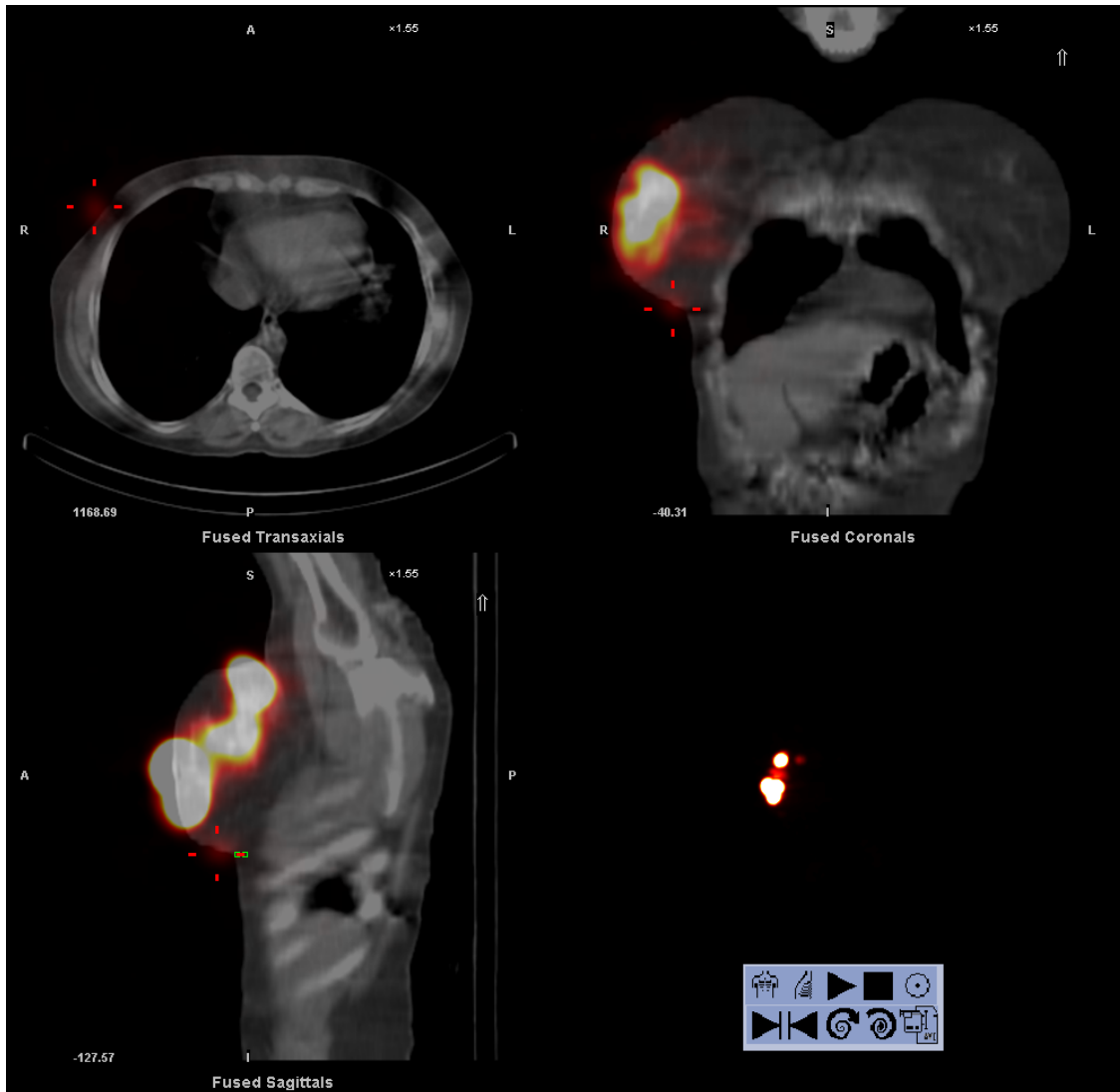
##### Caso 1: Paciente número 5 del grupo A (Tabla 20).

En la paciente número 5 se evidencian dos depósitos en la gammagrafía planar, uno localizado postero-superior a los puntos de inyección y otro posterior (marcado con una flecha en la Imagen 4), que fueron interpretados como dos ganglios centinela.



**Imagen 4: Imágenes planares de la paciente 5 del grupo A. Proyecciones lateral derecha y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

Tras realizar la SPECT-TAC se comprueba que el depósito posterior a los puntos de inyección, interpretado como ganglio centinela, corresponde en realidad a contaminación del radiotrazador en piel. En el corte axial, coronal y sagital de SPECT-TAC se muestra el depósito marcado con una cruz (Imagen 5).



**Imagen 5: SPECT-TAC de la paciente 5 del grupo A. Cortes axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP.**

Posteriormente, en la cirugía, se comprueba que solo existe un ganglio centinela y que el otro depósito estaba localizado en piel. La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización del ganglio centinela y las imágenes planares tuvieron un falso positivo. El ganglio centinela resultó negativo para malignidad.

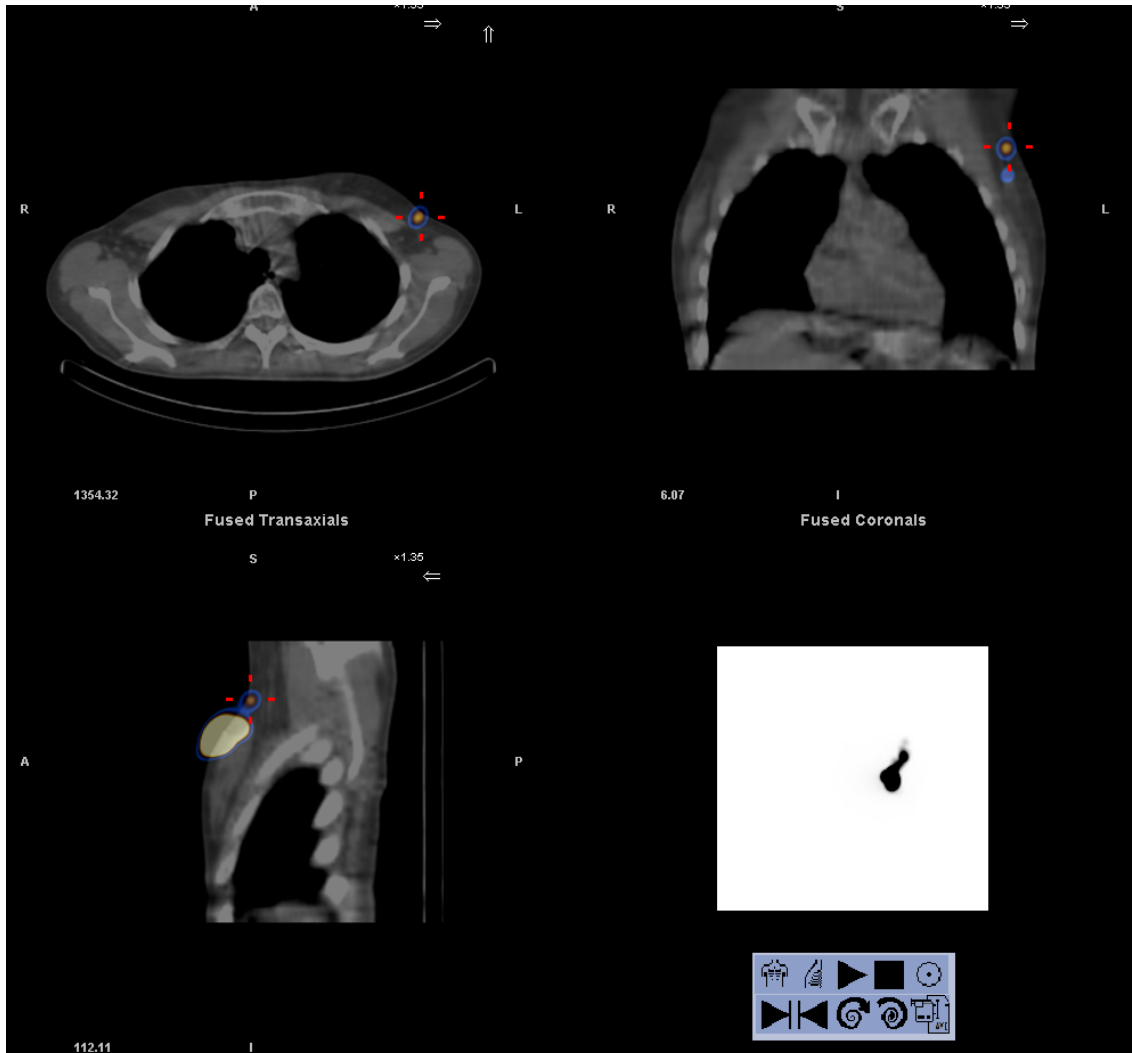
**Caso 2: Paciente número 15 del grupo A (Tabla 20).**

En la paciente número 15 parecen observarse dos ganglios centinela en las imágenes planares (Imagen 6).



**Imagen 6: Imágenes planares de la paciente 15 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En las imágenes de SPECT TAC se comprueba que los dos depósitos interpretados como ganglios centinela corresponden en realidad a contaminación del radiotrazador en piel, como puede observarse marcada con una cruz en las imágenes de fusión (Imagen 7). En esta paciente no se observan depósitos de radiotrazador en la axila.



**Imagen 7: SPECT-TAC de la paciente 15 del grupo A. Cortes axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP (abajo a la derecha).**

En el procedimiento quirúrgico se comprobó que los depósitos correspondían a contaminación en piel y que no existían ganglios centinela en la axila. Las imágenes planares tuvieron en este caso dos falsos positivos. La SPECT-TAC predijo correctamente la ausencia de migración del radiotrazador. Se realizó linfadenectomía resultando negativos para malignidad todos los ganglios extirpados.

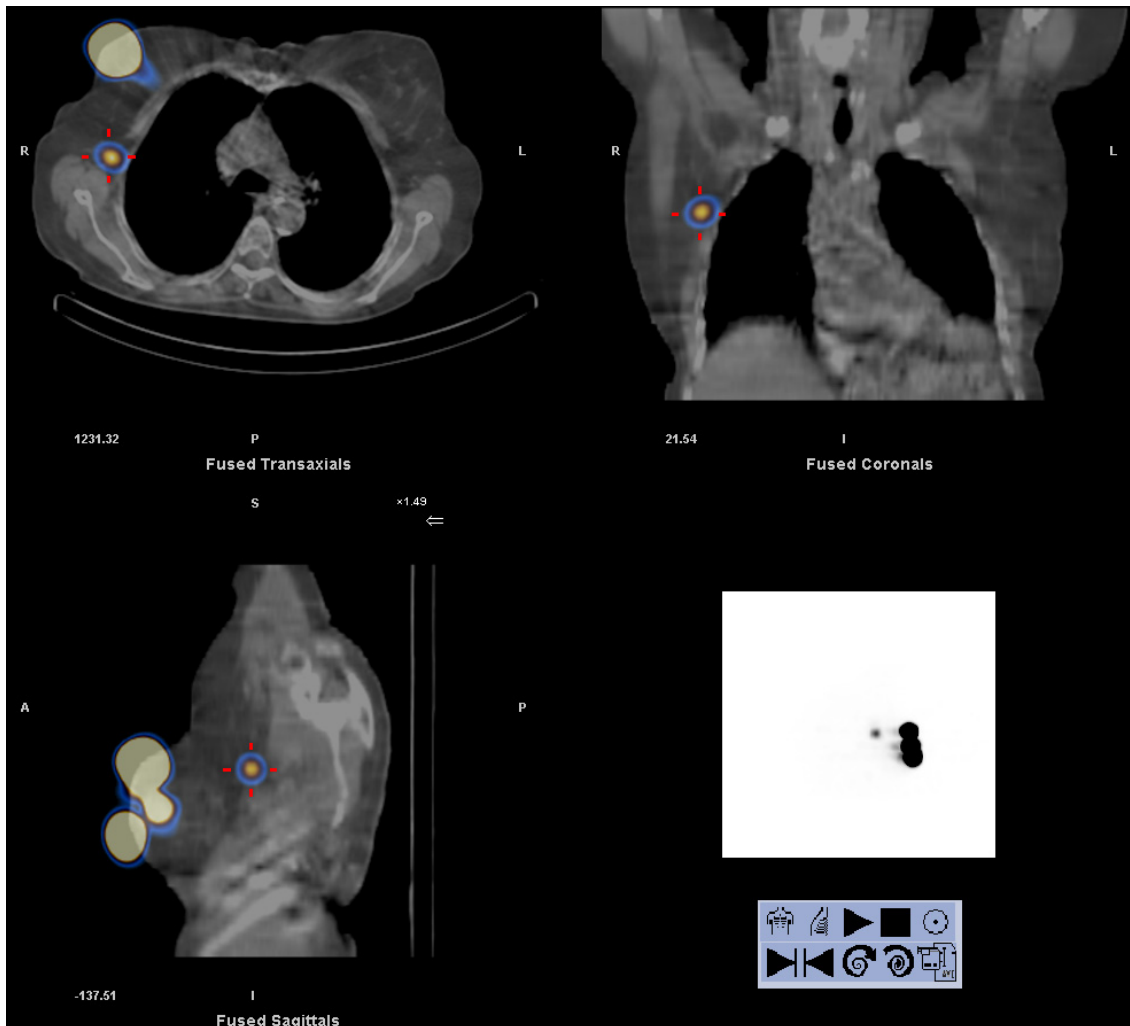
**Caso 3: Paciente número 21 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares de la paciente 21 (Imagen 8) se observaron dos depósitos de radiotrazador, posteriores a los puntos de inyección, que fueron interpretados como ganglios centinela. Se observó un depósito de mayor actividad y otro de menor actividad inmediatamente craneal al anterior. Ambos eran visibles en la proyección lateral derecha con enmascaramiento de los puntos de inyección (abajo a la derecha).



**Imagen 8: Imágenes planares de la paciente 21 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En las imágenes SPECT-TAC se evidenció un único depósito interpretado como ganglio centinela, como puede verse en la Imagen 9. El depósito de menor actividad interpretado en las imágenes planares no correspondía a un ganglio linfático.



**Imagen 9: SPECT-TAC de la paciente 21 del grupo A. Cortes axial coronal y sagital de fusión e imagen MIP.**

En el procedimiento quirúrgico se encontró un ganglio centinela que presentaba una actividad de 474 cps, y se intentó localizar el segundo realizando una búsqueda minuciosa en la axila (máxima actividad axilar 20 cps). No se localizó el segundo ganglio centinela, por lo que la imagen planar tuvo un falso positivo mientras que la SPECT-TAC determinó correctamente el número y localización del ganglio centinela. El ganglio centinela resultó negativo para malignidad.

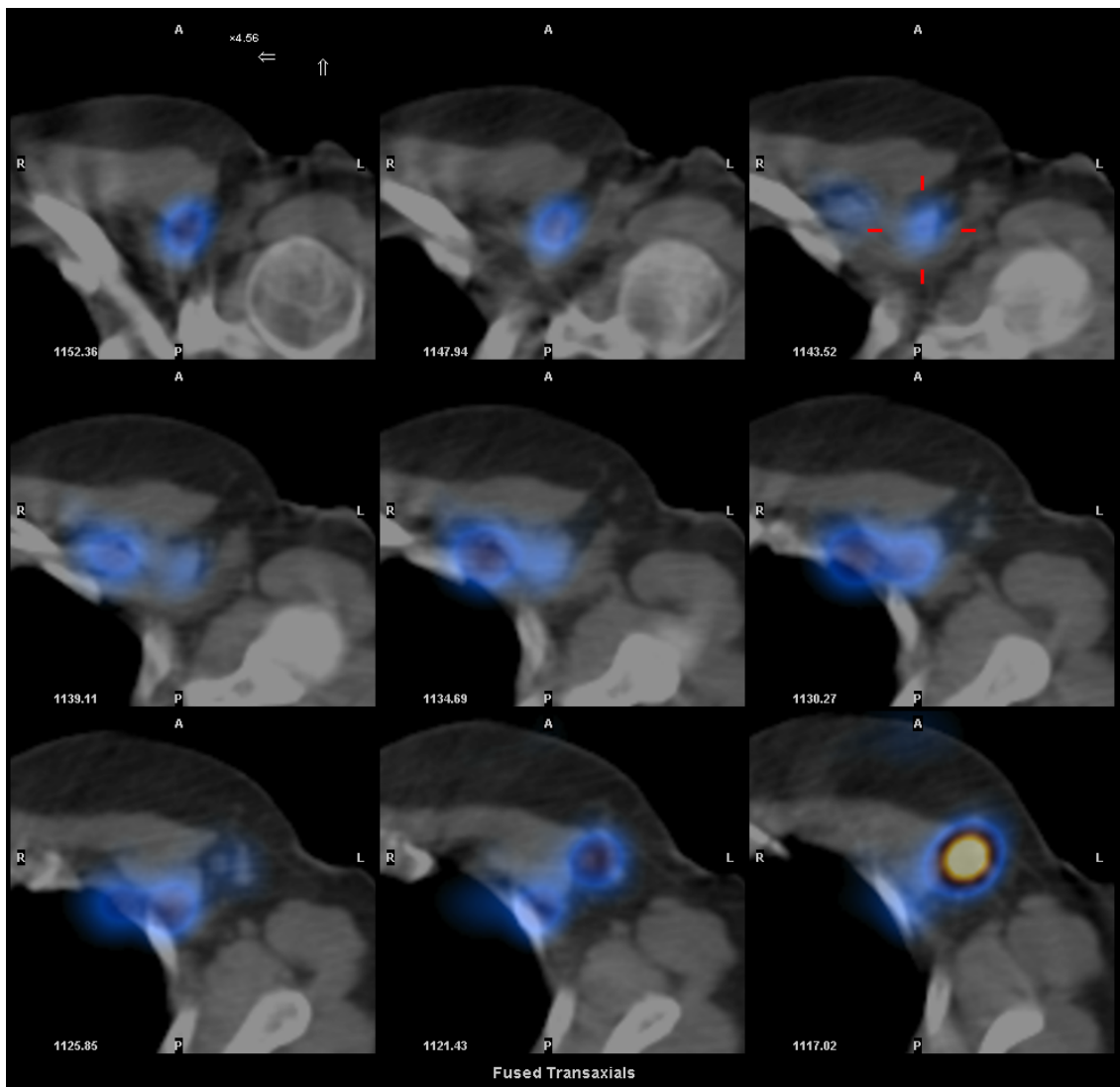
**Caso 4: Paciente número 31 del grupo A (Tabla 20).**

En este caso en las imágenes planares se interpretó la existencia de 5 ganglios centinela, uno de mayor actividad, localizado supero-externo a los puntos de inyección, y otros cuatro superiores a los puntos de inyección visibles en la proyección anterior con enmascaramiento de los puntos de inyección (abajo a la izquierda en la Imagen 10).



**Imagen 10: Imágenes planares de la paciente 31 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En las imágenes de la SPECT-TAC se localizó un depósito que efectivamente correspondía a un ganglio centinela, y el resto de la actividad radiactiva se interpretó como trayectos linfáticos que partían desde el ganglio centinela, como puede observarse en la Imagen 11.

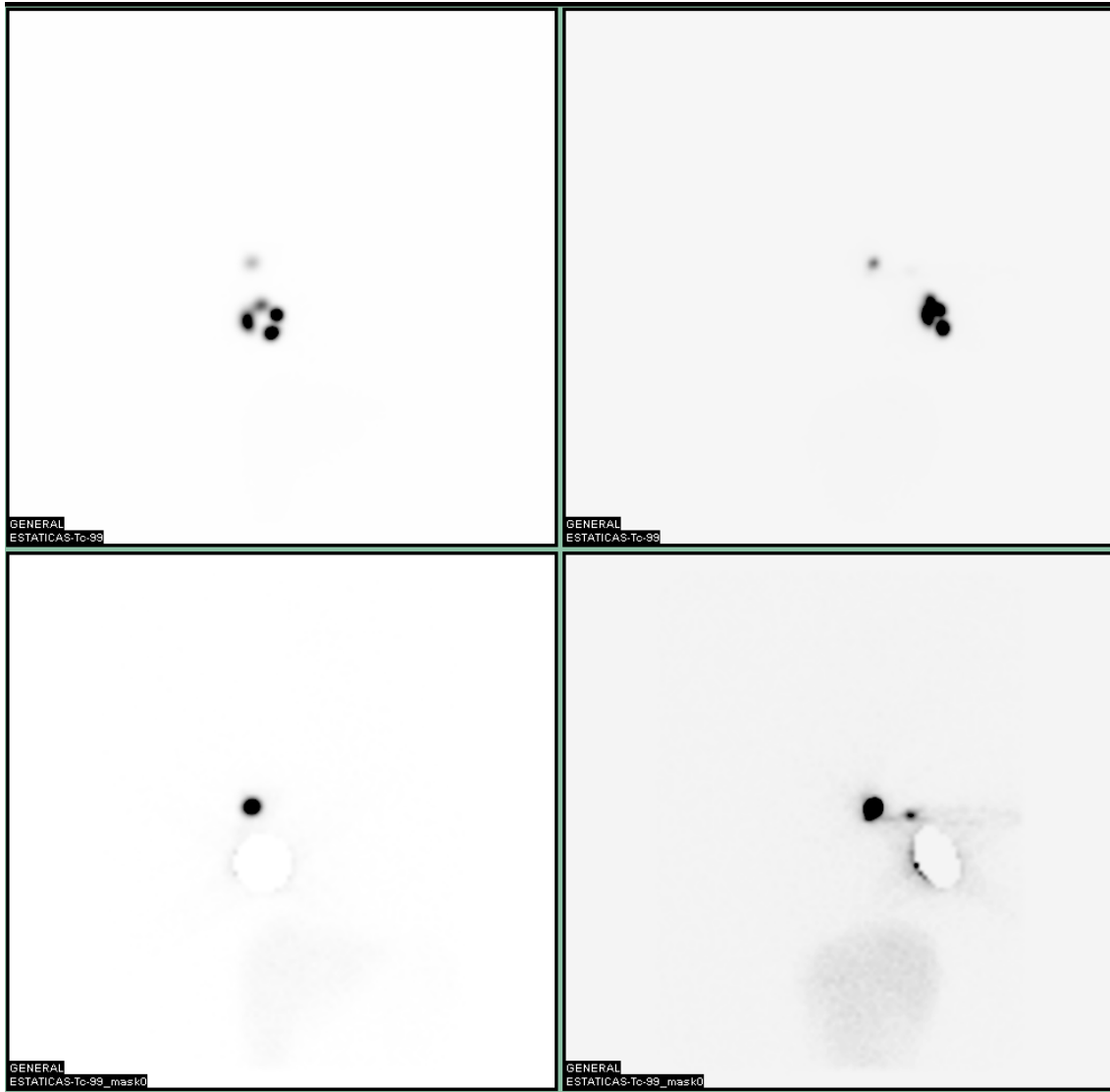


**Imagen 11: SPECT-TAC de la paciente 31 del grupo A. Serie de cortes axiales con zoom en la axila izquierda.**

Durante el procedimiento quirúrgico se localizó un ganglio centinela (595 cps), y no se evidenció ninguna actividad radiactiva que correspondiera, o pudiera corresponder a ningún otro ganglio centinela (máxima actividad axilar 30 cps en un trayecto linfático). La SPECT-TAC predijo correctamente la localización de un único ganglio centinela, mientras que las imágenes planares tuvieron 4 falsos positivos. El ganglio centinela resultó negativo para malignidad.

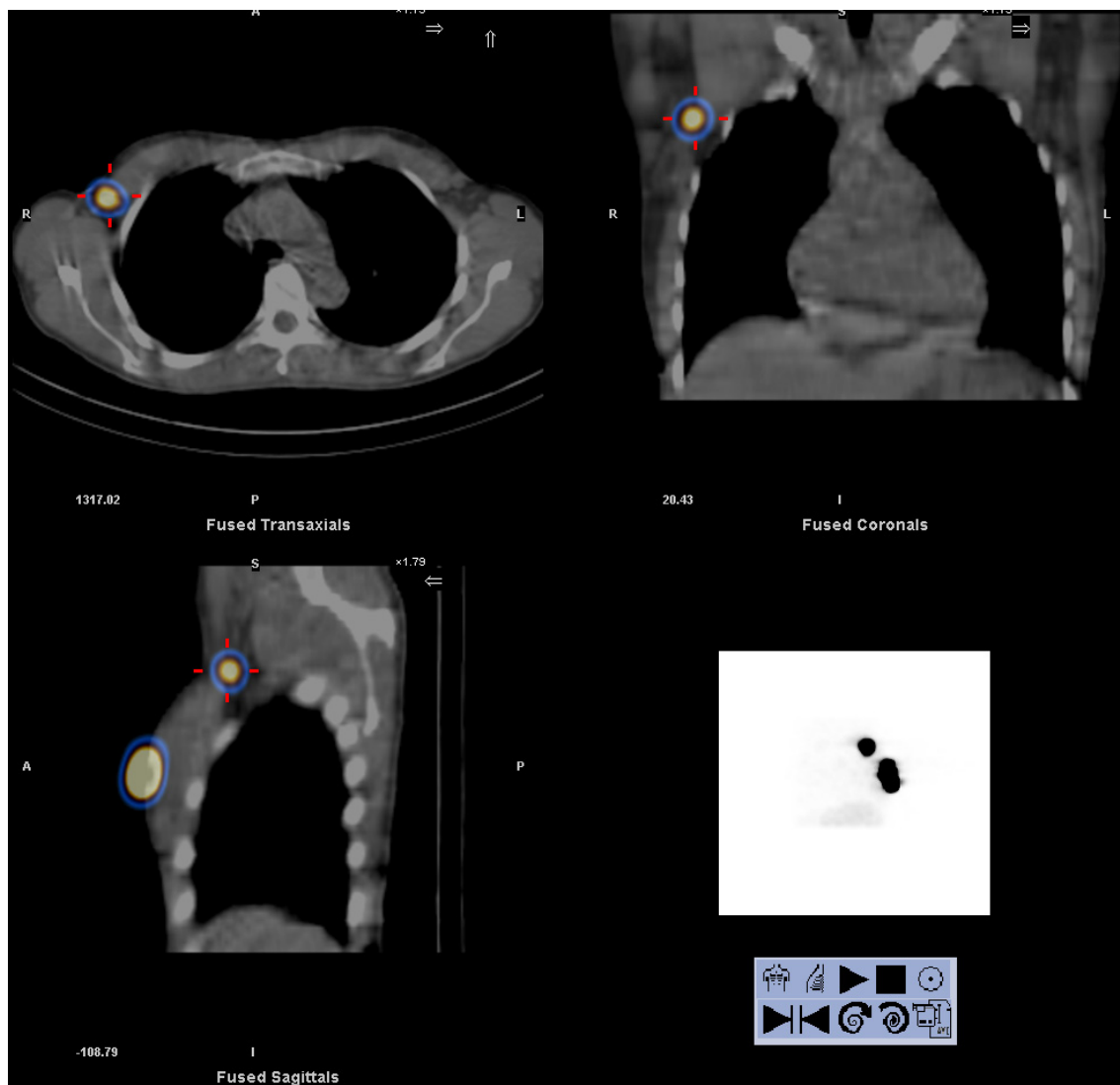
**Caso 5: Paciente número 47 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares se interpretó la existencia de dos ganglios centinela, como puede observarse en la imagen lateral derecha con los puntos de inyección enmascarados (abajo a la derecha en la Imagen 12).



**Imagen 12: Imágenes planares de la paciente 47 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En las imágenes SPECT-TAC se evidenció un depósito compatible con la presencia de un único ganglio centinela (Imagen 13). No se localizó el depósito más cercano a los puntos de inyección.

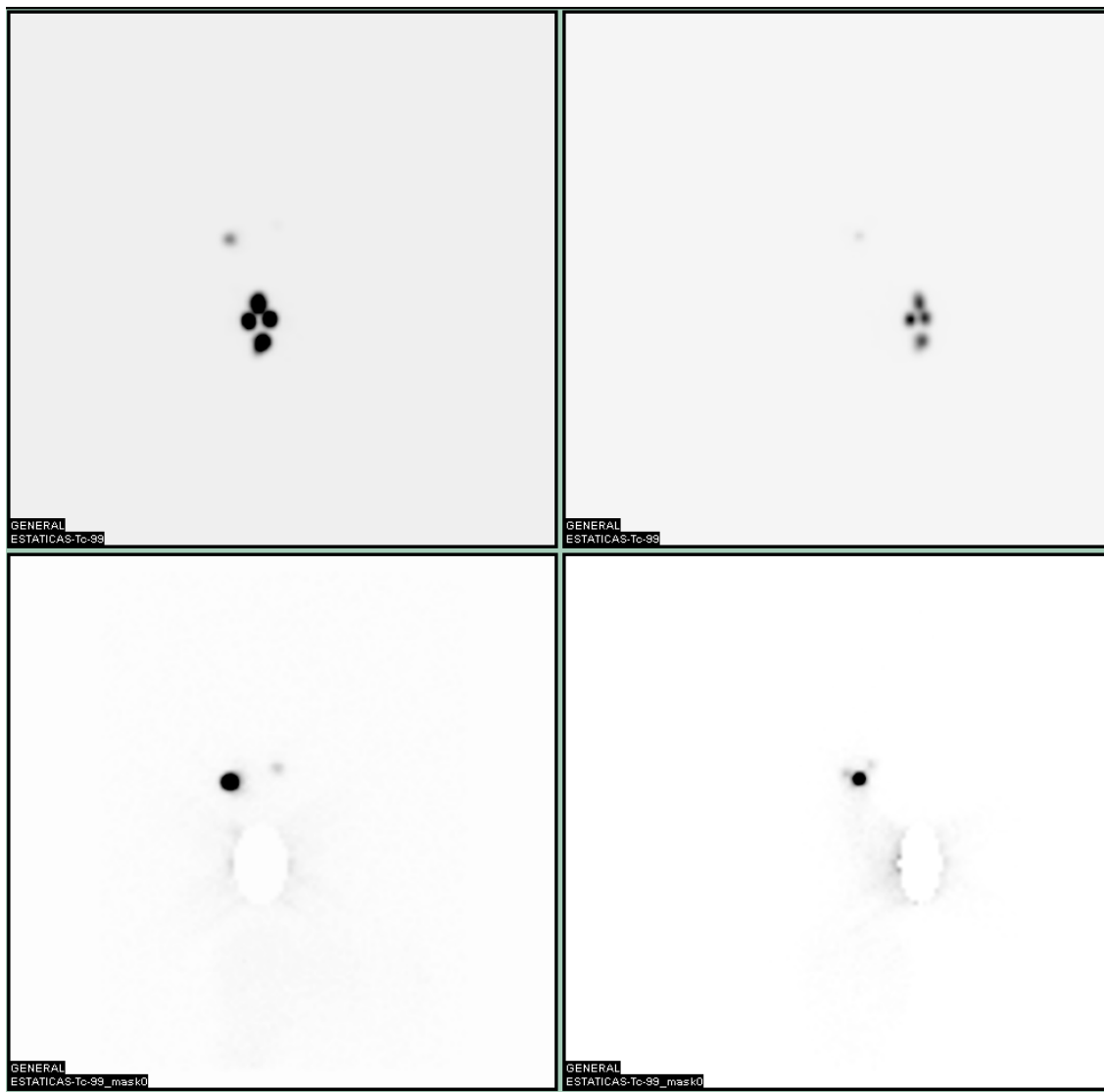


**Imagen 13: SPECT-TAC de la paciente 47 del grupo A. Cortes axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP.**

Posteriormente, en el procedimiento quirúrgico, se encontró un único ganglio centinela (1466 cps), a pesar de que se intentó localizar el segundo ganglio observado en las imágenes planares (máxima actividad axilar 9 cps). En este caso la SPECT-TAC predijo correctamente la existencia de un único ganglio centinela. Las imágenes planares tuvieron un falso positivo. La anatomía patológica del ganglio centinela resultó negativa.

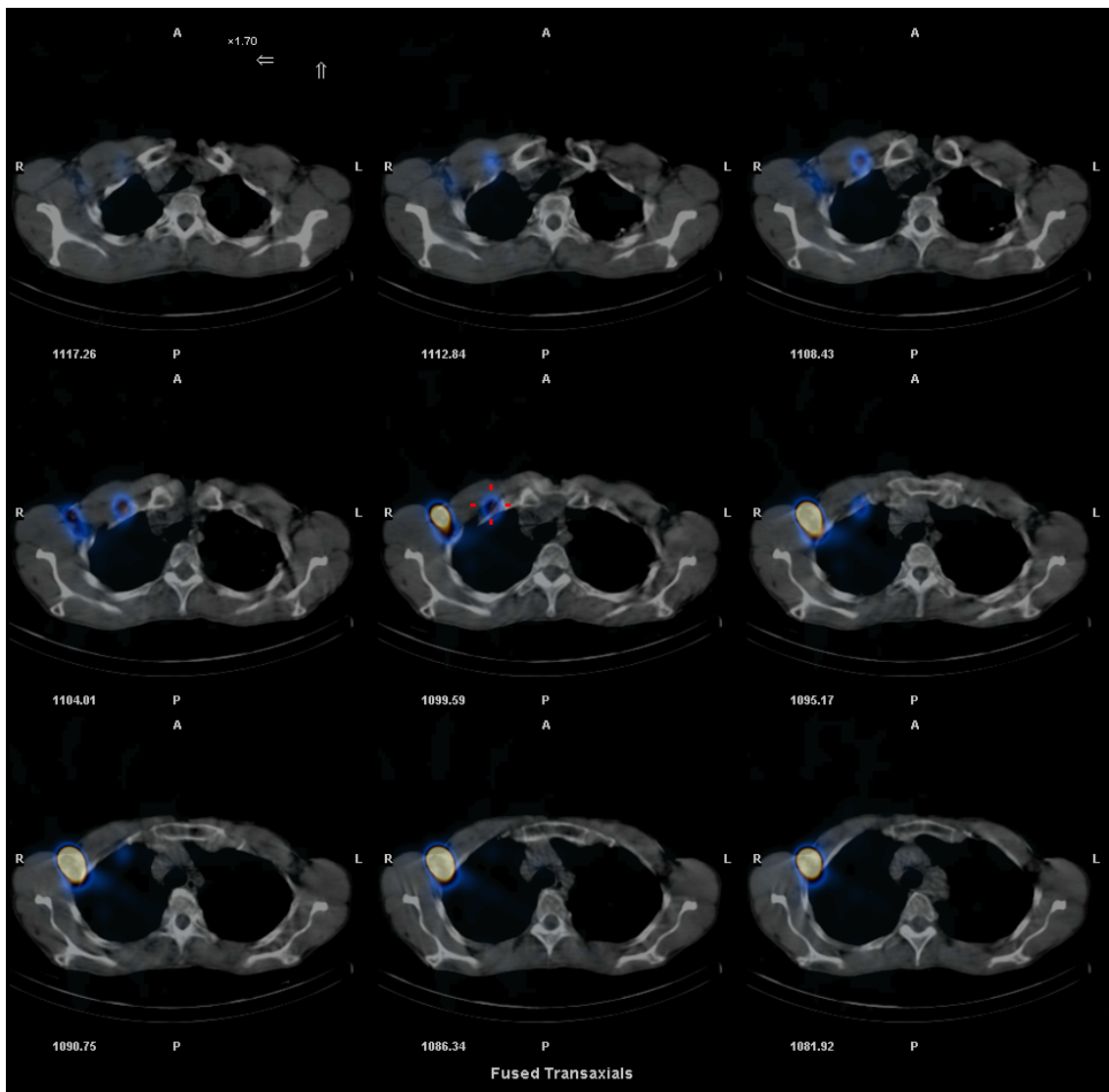
**Caso 6: Paciente número 99 del grupo A (Tabla 20).**

En la paciente número 99 se interpretó la existencia de dos ganglios centinela en las imágenes planares. Los dos ganglios se encuentran craneales a los puntos de inyección, observándose uno de mayor actividad localizado ligeramente externo a los puntos de inyección, y otro de menor actividad interno. Se observan con mayor claridad en la proyección anterior con enmascaramiento de los puntos de inyección (abajo a la izquierda en la Imagen 14).



**Imagen 14: Imágenes planares de la paciente 99 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se observaron también dos depósitos; el de mayor actividad estaba localizado en el nivel I axilar, y el de menor actividad en el nivel III, como puede observarse en la Imagen 15, donde se encuentra marcado con la cruz roja.

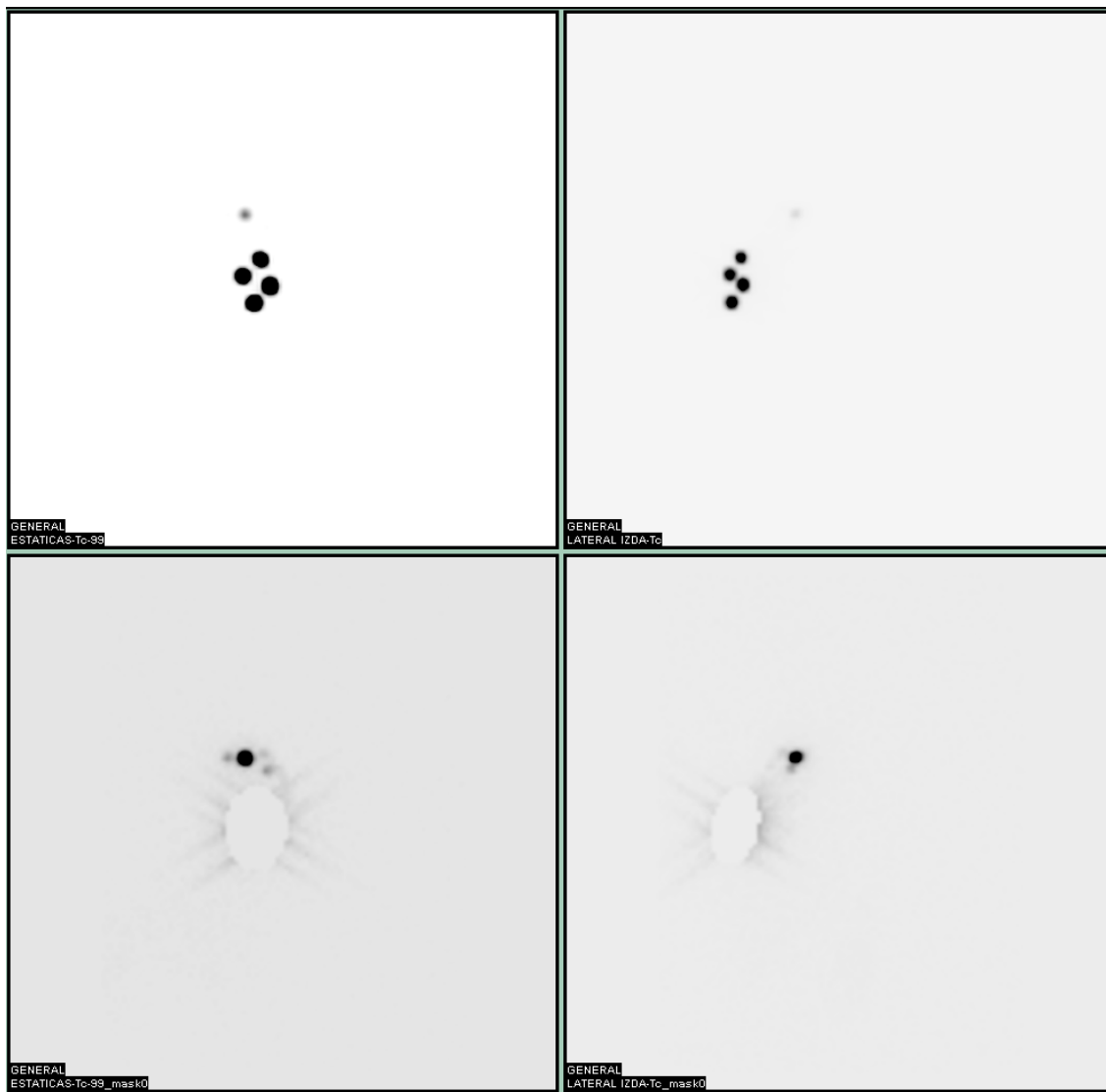


**Imagen 15: SPECT-TAC de la paciente 99 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se localizó un ganglio centinela en el nivel I axilar (2332 cps). Se realizó una disección axilar para localizar el ganglio en el nivel III, pero no fue posible encontrarlo (máxima actividad 30 cps). Las dos técnicas de imagen tuvieron un falso positivo en este caso. El ganglio centinela resultó negativo para malignidad.

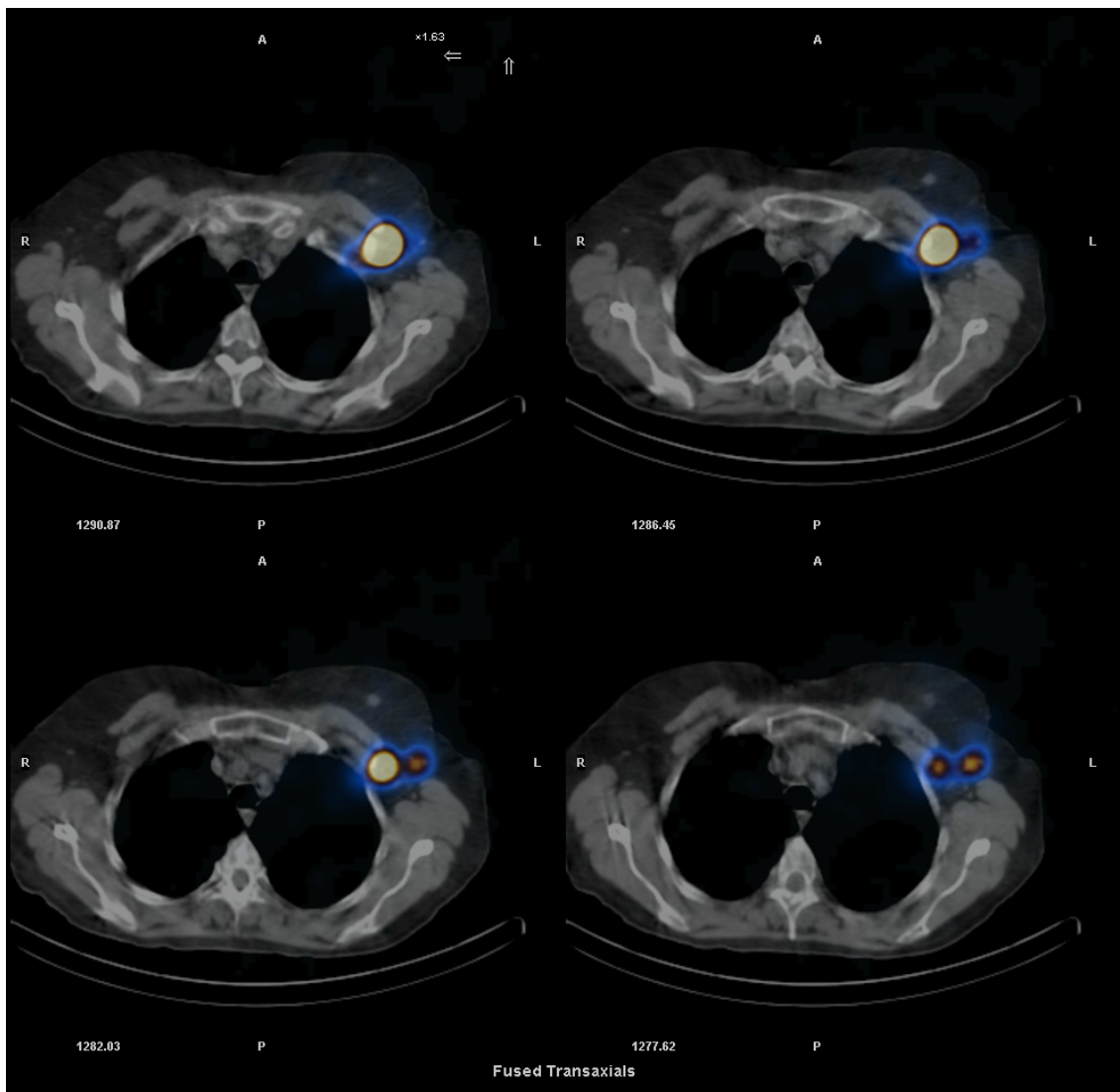
**Caso 7: Paciente número 100 del grupo A (Tabla 20).**

En este caso, en las imágenes planares se observaron 4 depósitos que fueron interpretados como ganglios centinela. Uno de mayor actividad y 3 que rodeaban al mismo, como puede observarse en la proyección anterior con enmascaramiento de los puntos de inyección (abajo a la izquierda en la Imagen 16).



**Imagen 16: Imágenes planares de la paciente 100 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En las imágenes SPECT-TAC se observan solamente dos depósitos de radiotrazador, el de mayor actividad y otro externo al mismo. Los depósitos internos a los puntos de inyección no correspondían a actividad en ganglios linfáticos, y apenas eran visibles (Imagen 17).

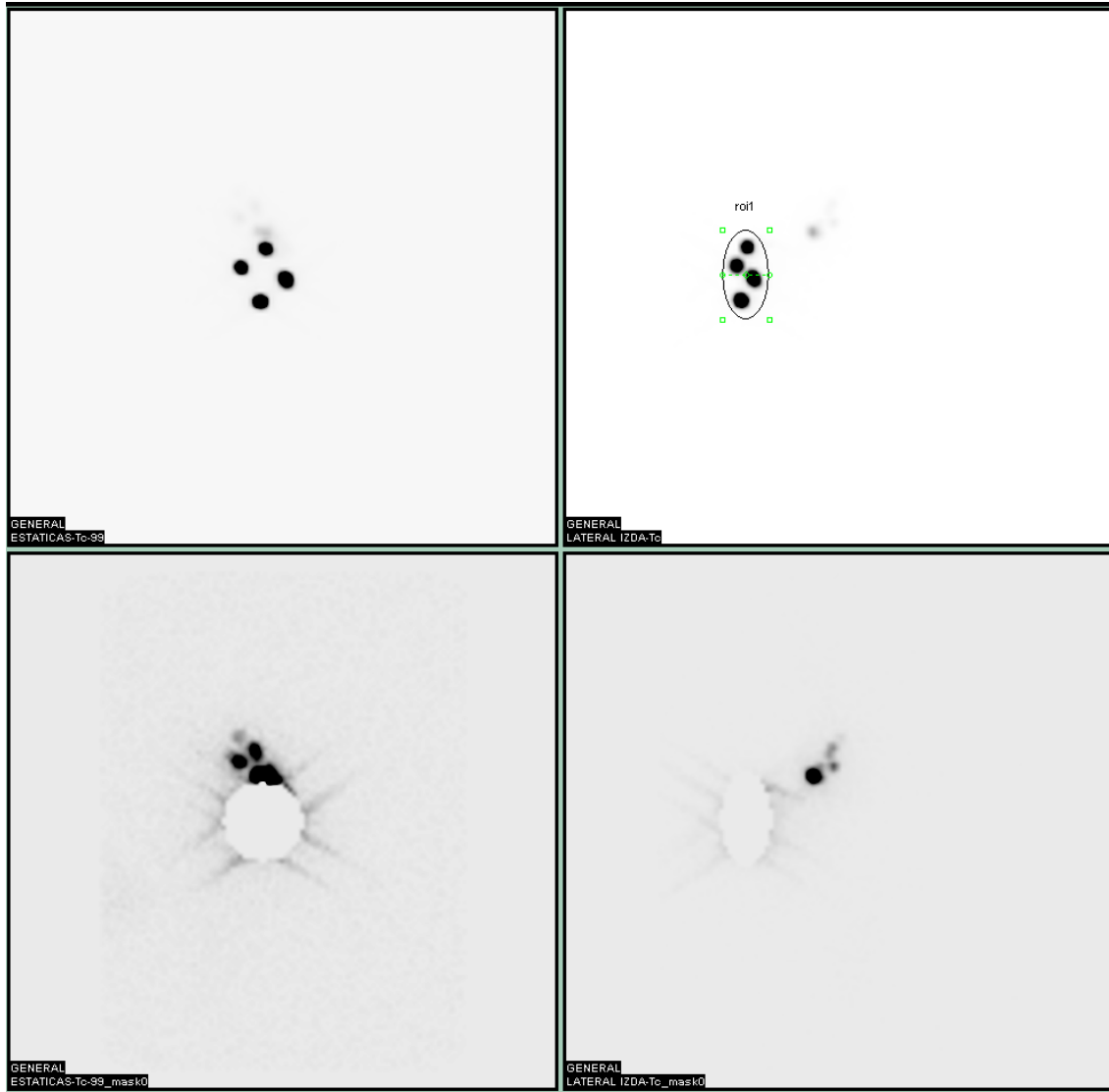


**Imagen 17: SPECT-TAC de la paciente 100 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron dos ganglios centinela en el nivel I (2200 cps el más profundo y 469 cps el más superficial). No se encontraron los depósitos internos al ganglio de mayor actividad (máxima actividad 2 cps). Las imágenes planares tuvieron en este caso dos falsos positivos, mientras que la SPECT-TAC predijo correctamente el número de ganglios centinela. Los dos ganglios centinela extirpados resultaron negativos para malignidad.

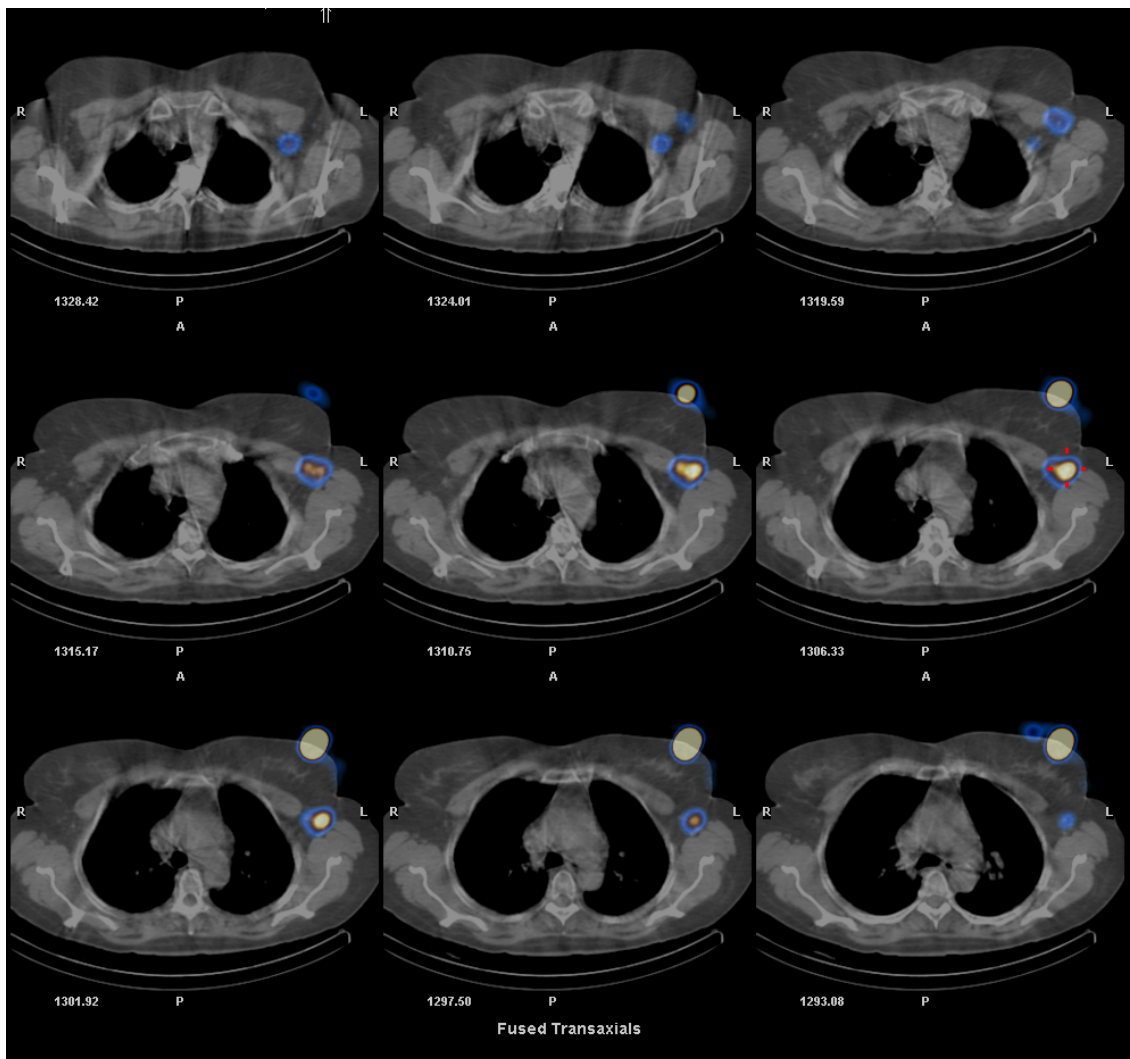
**Caso 8: Paciente número 105 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares se interpretó la existencia de 4 ganglios centinela, uno inmediatamente superior a los puntos de inyección, y otros tres supero-internos a este último. Se observa en la proyección anterior con enmascaramiento de los puntos de inyección (abajo a la izquierda en la Imagen 18).



**Imagen 18: Imágenes planares de la paciente 105 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC de esta paciente se observaron tan solo 3 depósitos, el inmediatamente superior a los puntos de inyección, y otros dos craneales al mismo (Imagen 19). El depósito de menor actividad no correspondía a un ganglio linfático.

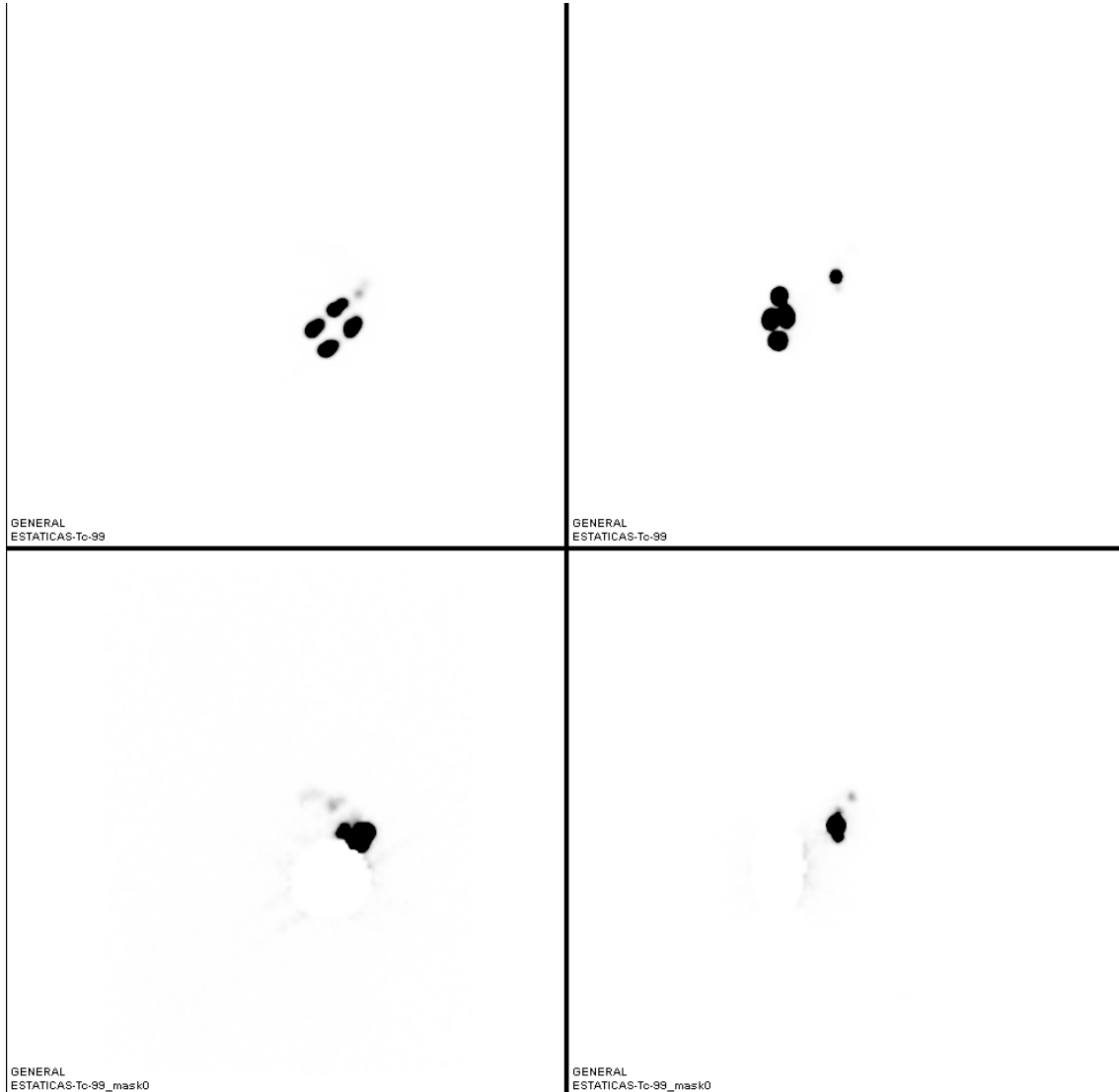


**Imagen 19: SPECT-TAC de la paciente 105 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.**

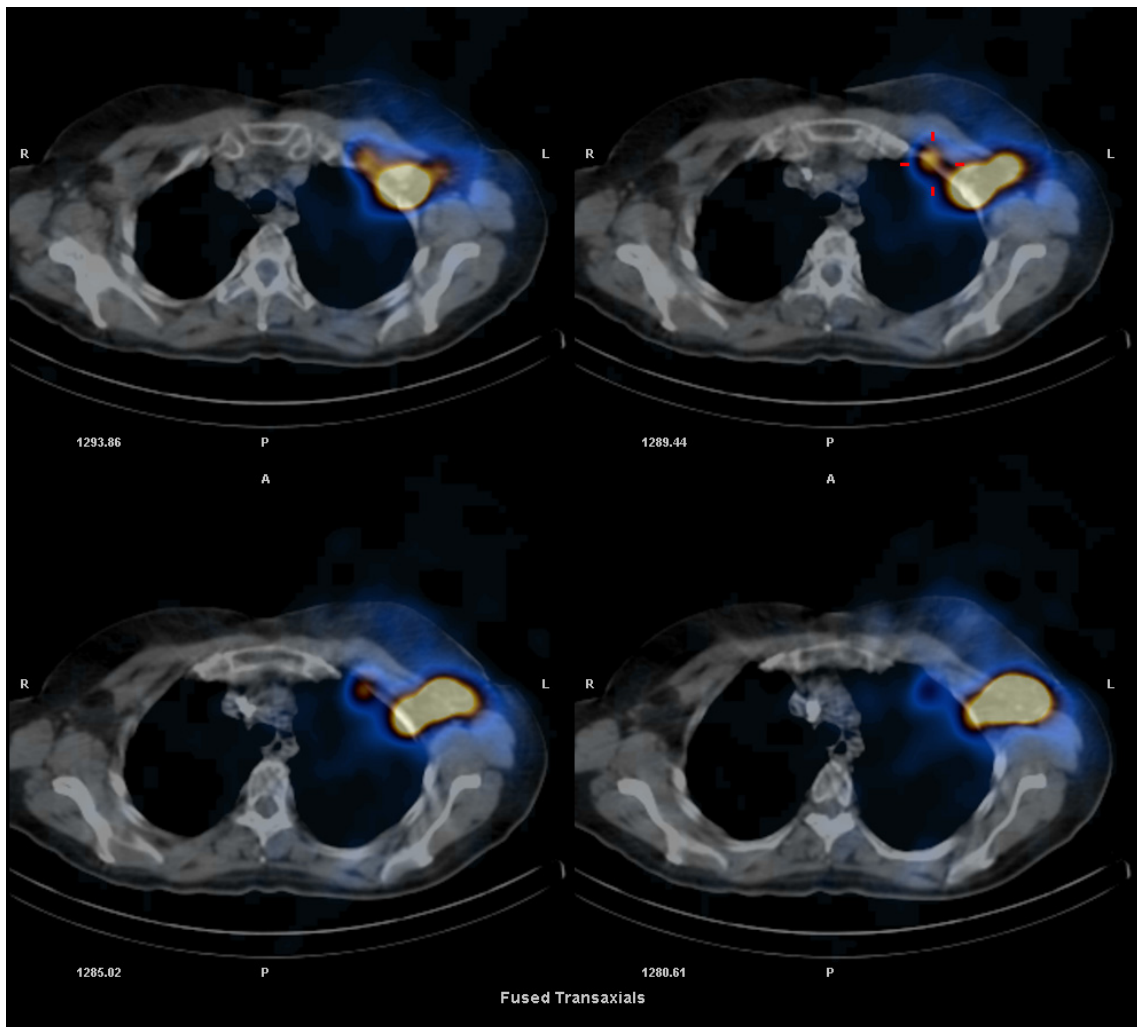
En el procedimiento quirúrgico se encontraron 3 ganglios centinela. Dos estaban localizados en el nivel I (1400 cps y 1030 cps respectivamente) y uno en el nivel II (200 cps) como se observaba en la SPECT-TAC. No se observaron otros ganglios centinela (máxima actividad 10 cps). Las imágenes planares tuvieron un falso positivo. Dos de los tres ganglios centinela resultaron positivos en la anatomía patológica.

**Caso 9: Paciente número 120 del grupo A (Tabla 20).**

En la paciente número 120 se interpretó la existencia de 5 ganglios centinela en las imágenes planares, tres muy próximos y superiores a los puntos de inyección y dos internos a los mismos.



En la SPECT-TAC se evidenciaron 3 depósitos compatibles con ganglios centinela, 2 de mayor intensidad en los niveles I y II y otro de menor intensidad en nivel III (Imagen 20).



**Imagen 20: SPECT-TAC de la paciente 120 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.**

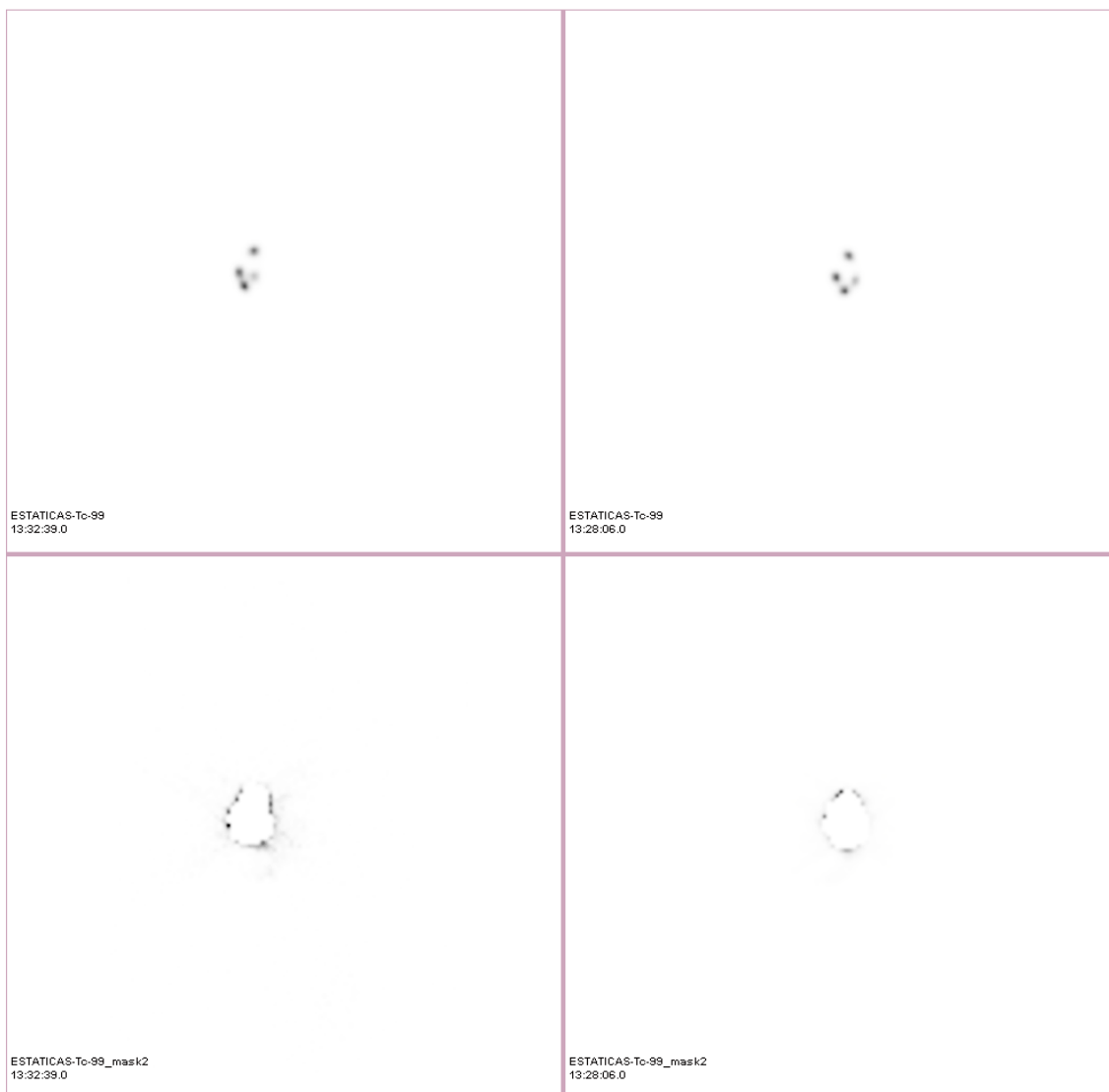
En el procedimiento quirúrgico se encontraron 3 ganglios centinela (2700 cps, 590 cps y 366 cps), uno en cada uno de los niveles axilares de I a III, por lo que las imágenes planares tuvieron 2 falsos positivos y la SPECT-TAC detectó y localizó correctamente 3 ganglios centinela. No se observó actividad significativa a nivel axilar tras extirpar los tres ganglios (3 cps). Los tres ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

### 6.2.2.1.5.- Falsos negativos de las imágenes.

Las imágenes planares convencionales tuvieron 16 falsos negativos en 14 pacientes. La SPECT-TAC tuvo 4 falsos negativos en 3 de estas mismas pacientes. Se presentan a continuación los falsos negativos de las imágenes.

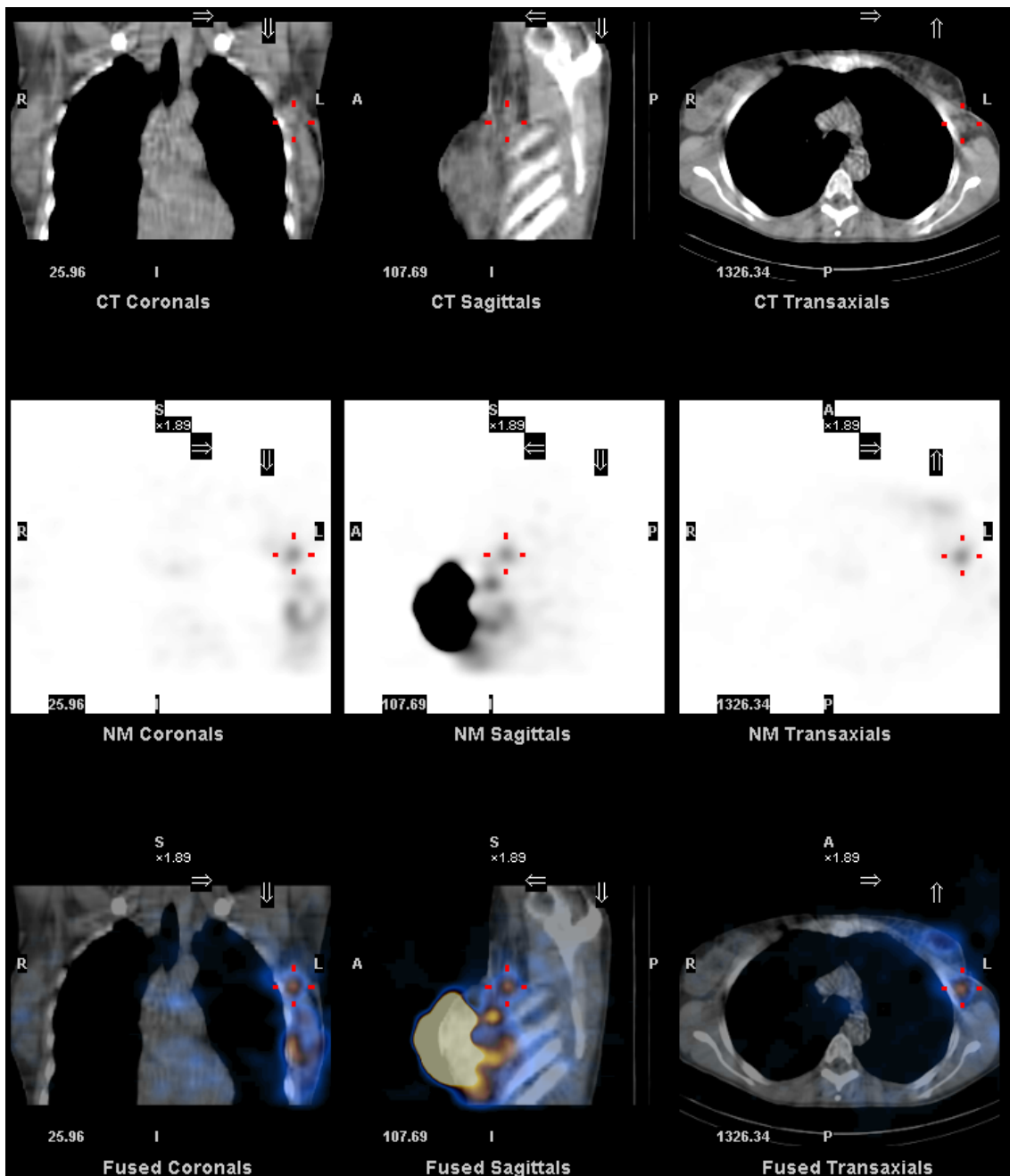
#### Caso 10: Paciente número 2 del grupo A (Tabla 20).

En las imágenes planares de la paciente 2 no se evidenció actividad de radiotrazador a nivel axilar que pudiera corresponder a un ganglio centinela, incluso tras el enmascaramiento de los puntos de inyección (Imagen 21).



**Imagen 21: Imágenes planares de la paciente 2 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior con y sin enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En el estudio SPECT-TAC se evidencia un depósito de muy baja actividad en el nivel I axilar, que parece corresponder a un ganglio, por lo que se interpreta la existencia de un ganglio centinela, que aparece marcado con una cruz en la Imagen 22.

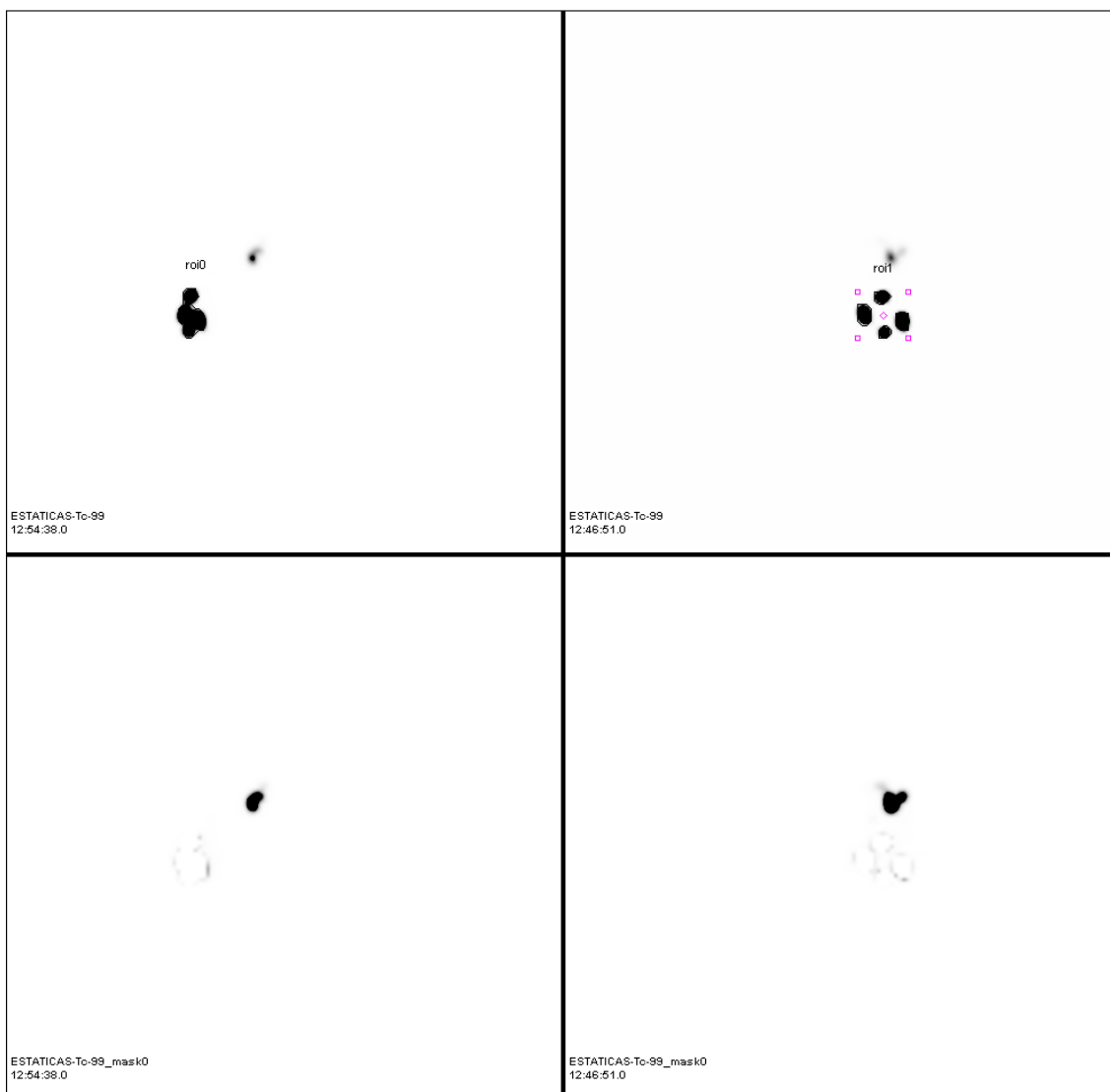


**Imagen 22: SPECT-TAC de la paciente 2 del grupo A. Cortes coronal, sagital y axial de tac, SPECT y fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se comprobó la existencia de un ganglio centinela de muy baja actividad (26 cps) que resultó positivo para malignidad. La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización del ganglio centinela. Las imágenes planares tuvieron un falso negativo.

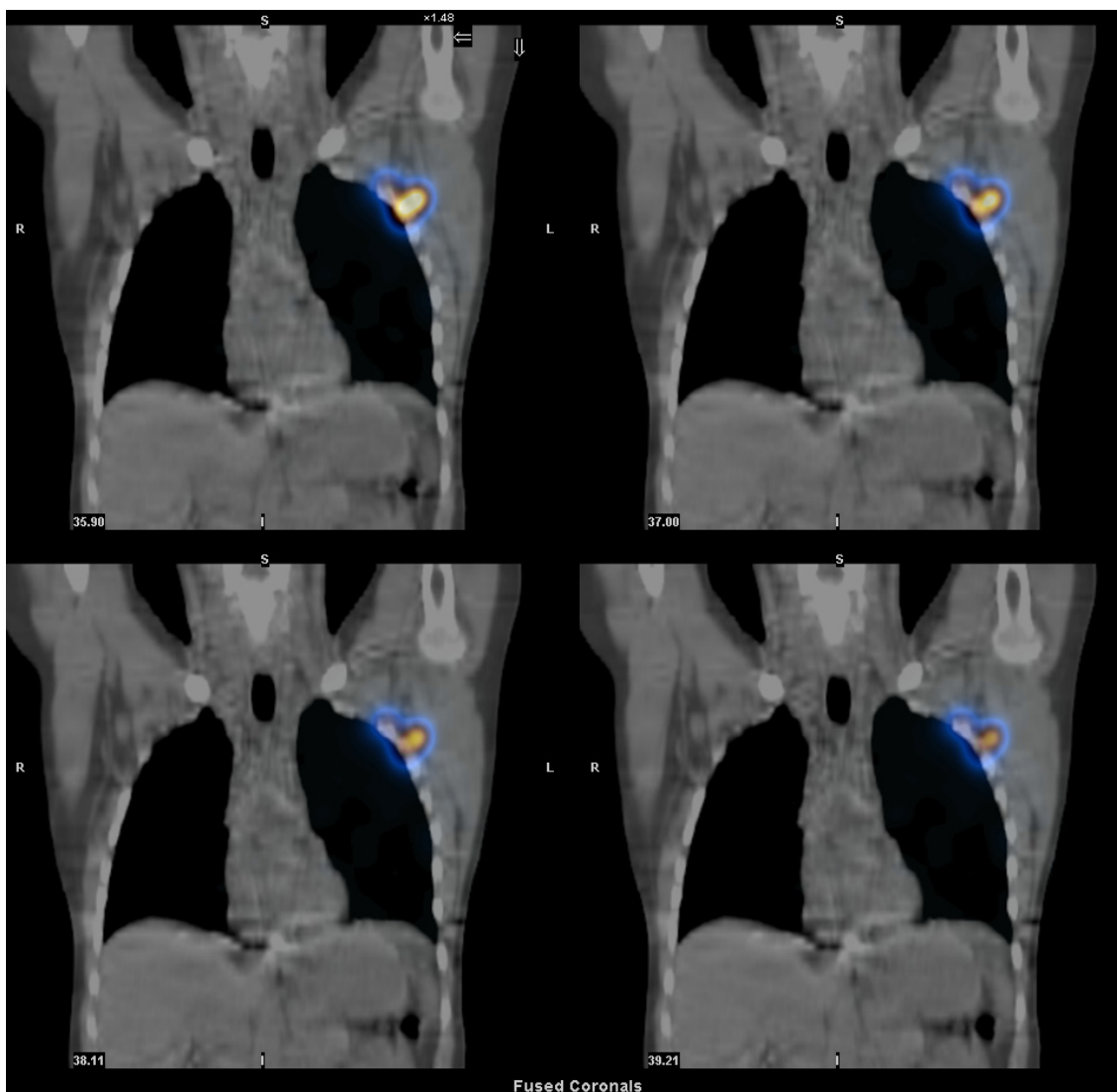
**Caso 11: Paciente número 7 del grupo A (Tabla 20).**

En este caso se interpretó la existencia de 3 ganglios centinela en las imágenes planares, uno de mayor actividad y tamaño y otros dos muy cercanos a él (Imagen 23).



**Imagen 23: Imágenes planares de la paciente 7 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior con y sin enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se observaron los mismos 3 depósitos que en las imágenes planares, por lo que también se interpretó la existencia de 3 ganglios centinela localizados en el nivel I axilar.

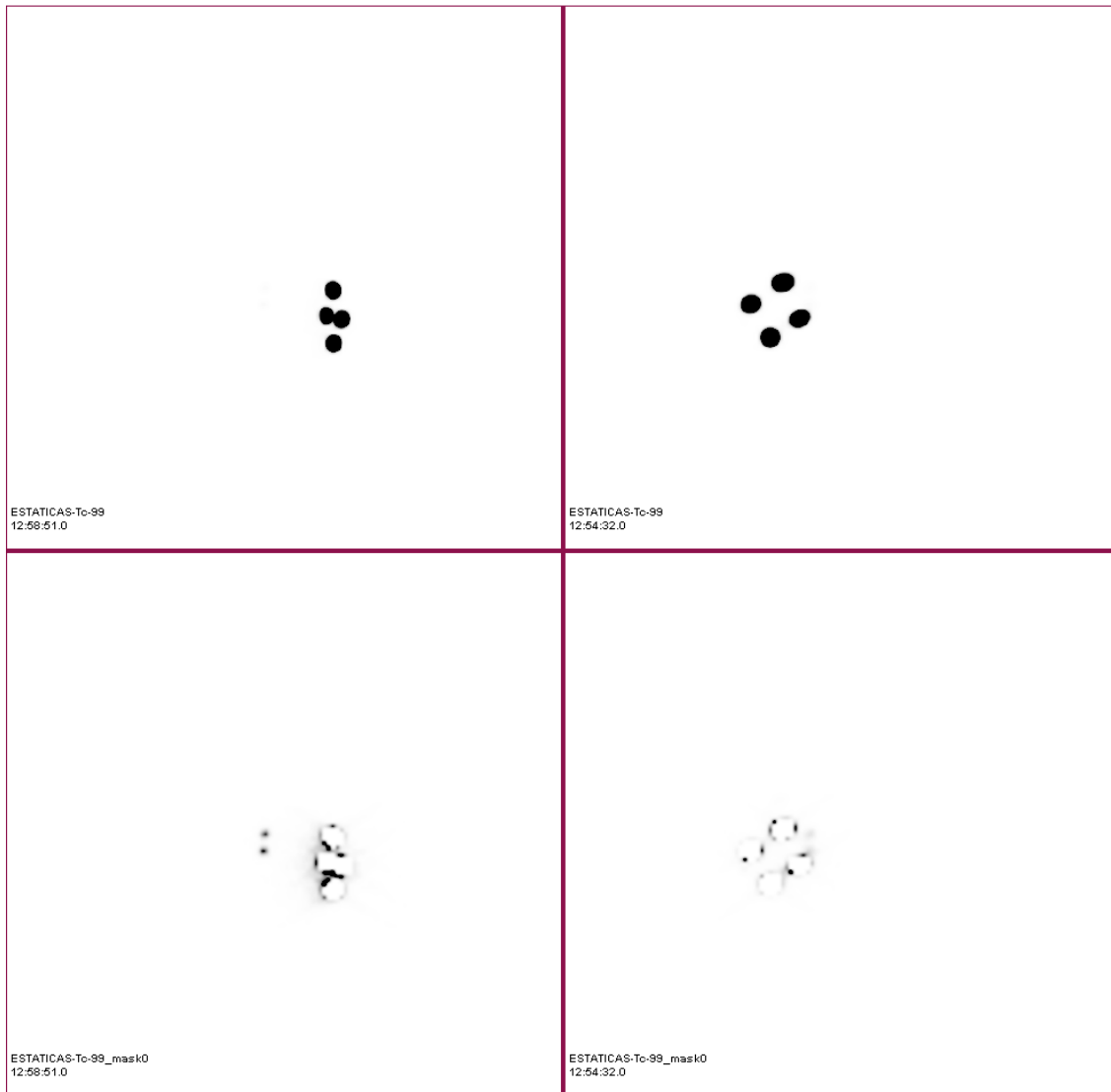


**Imagen 24: SPECT-TAC de la paciente 7 del grupo A. Serie de cortes coronales de fusión.**

En este caso en el procedimiento quirúrgico se encontraron 5 ganglios centinela en el nivel I. Tres de ellos fueron extirpados juntos en un mismo bloque, que mostró una actividad de 1469 cps (se disecaron 3 ganglios de 1018 cps, 813 cps y 173 cps). Esta actividad correspondía probablemente al depósito más grande visualizado en las imágenes. Tras disecar estos ganglios se extirparon otros dos (1913 cps y 173 cps), que correspondían probablemente a los otros depósitos observados. Tanto las imágenes planares como la SPECT-TAC tuvieron 2 falsos negativos. Todos los ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

**Caso 12: Paciente número 9 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares se observaron dos depósitos de radiotrazador, posteriores a los puntos de inyección, visibles en la proyección lateral derecha con enmascaramiento de los puntos de inyección (abajo a la izquierda en la Imagen 25). Se interpretó que existían 2 ganglios centinela.



**Imagen 25: Imágenes planares de la paciente 9 del grupo A. Proyecciones lateral derecha y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se observaron también 2 ganglios centinela, uno de ellos de mayor tamaño como puede observarse en la Imagen 26.

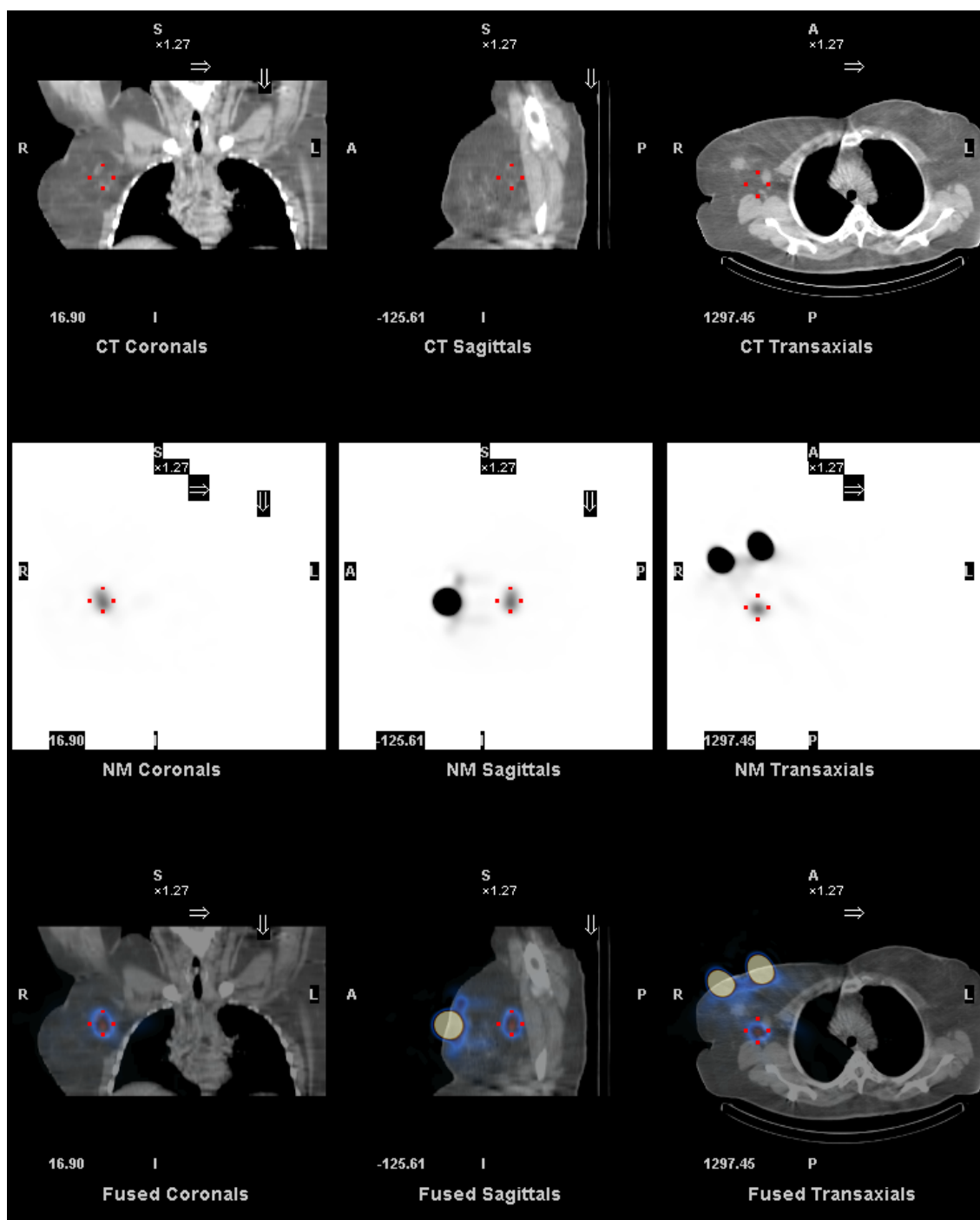
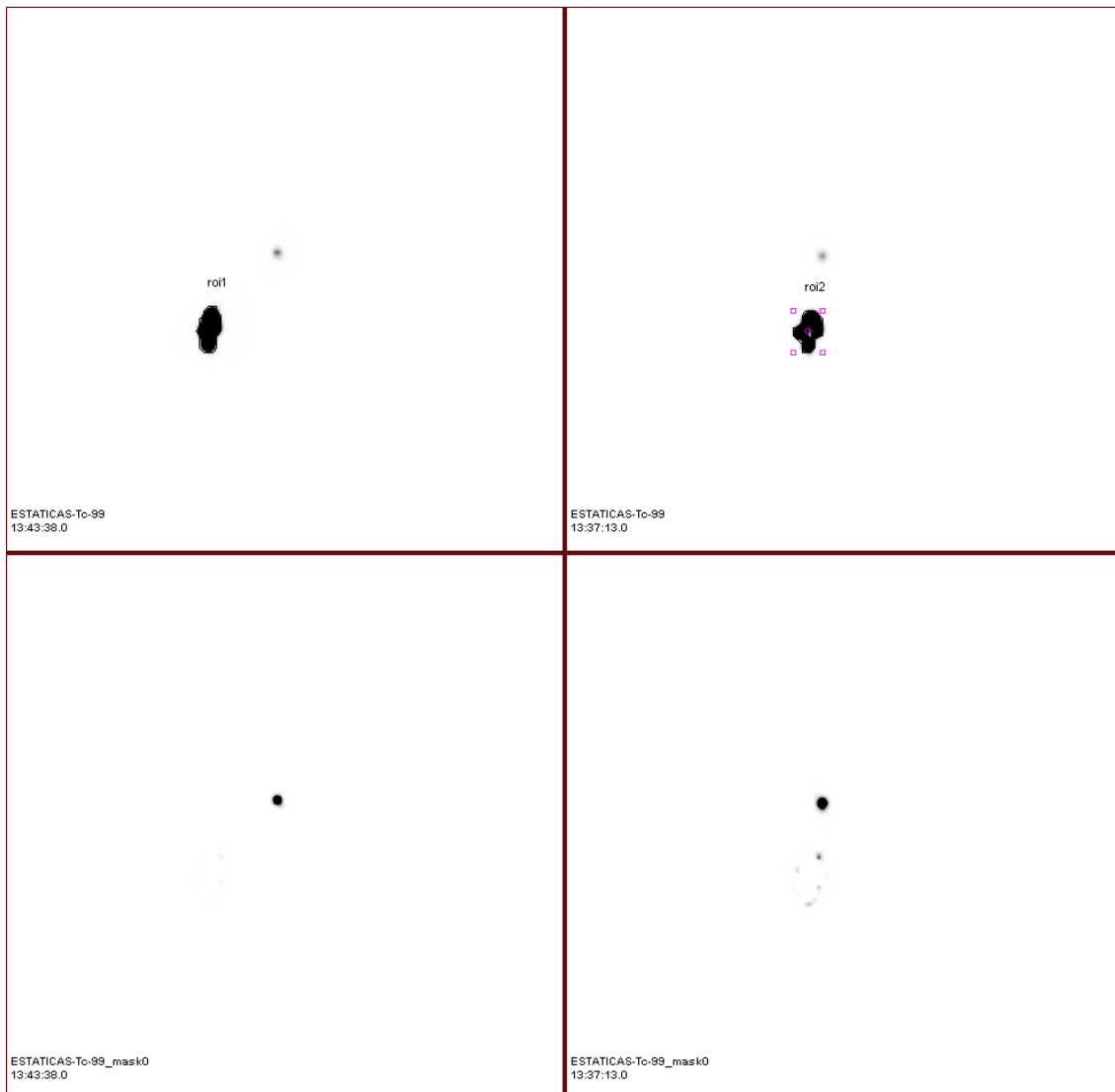


Imagen 26: SPECT-TAC de la paciente 9 del grupo A. Cortes coronal, sagital y axial de tac, SPECT y fusión.

En el procedimiento quirúrgico se encontraron 3 ganglios centinela, todos en el nivel I. Primero se extirparon 2 ganglios centinela juntos (261 cps) y posteriormente otro de gran tamaño (490 cps). Ambas técnicas tuvieron un falso negativo en este caso. Todos los ganglios centinela, incluido el de gran tamaño resultaron negativos para malignidad.

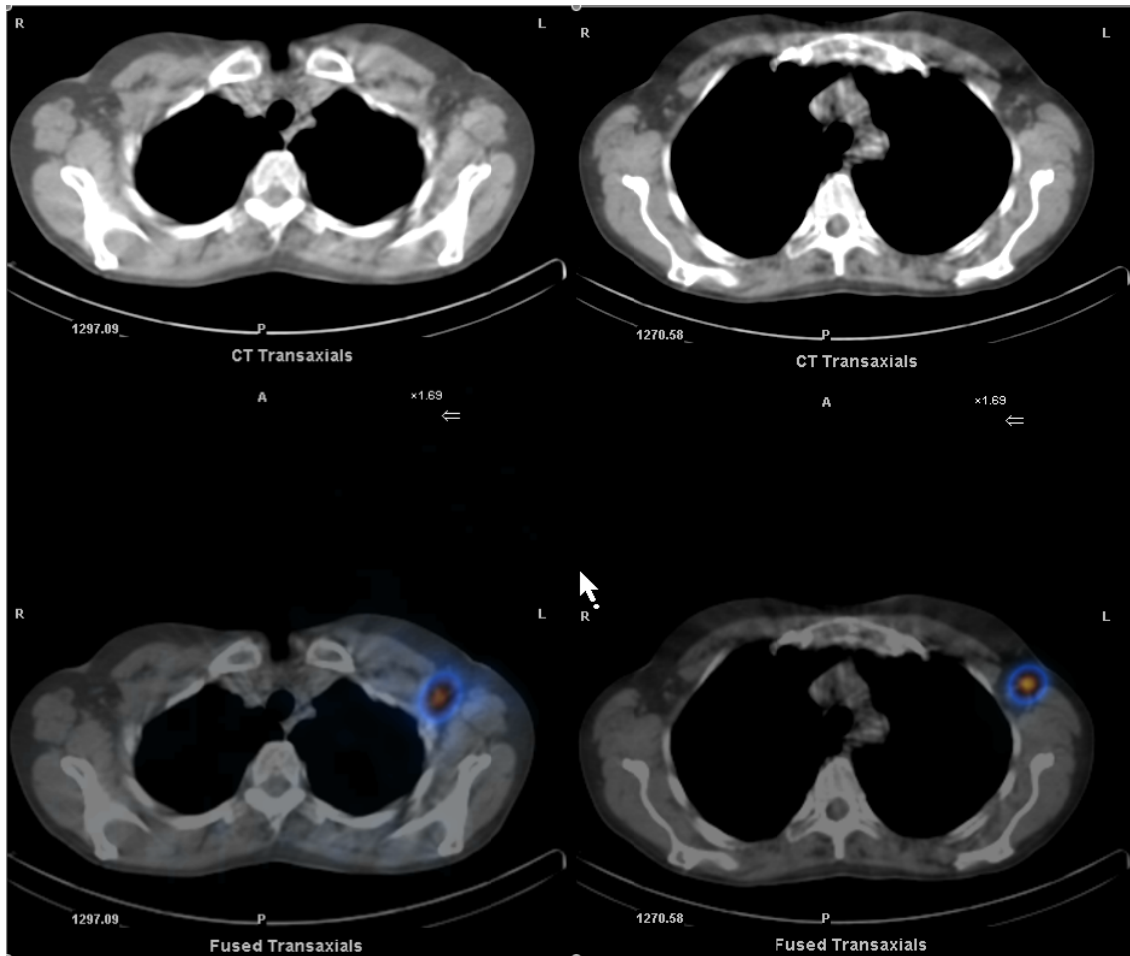
**Caso 13: Paciente número 11 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares se observó un solo depósito de radiotrazador que se interpretó como ganglio centinela.



**Imagen 27: Imágenes planares de la paciente 11 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenciaron 2 depósitos, uno más caudal y otro más craneal que se interpretaron como ganglios centinela (Imagen 28).



**Imagen 28: SPECT-TAC de la paciente 11 del grupo A. Cortes axiales de tac y de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron 2 ganglios centinela (1730 cps el más craneal y 802 cps el más caudal). Las imágenes planares tuvieron un falso negativo mientras que la SPECT-TAC localizó correctamente 2 ganglios centinela en el nivel I. Ambos resultaron negativos para malignidad.

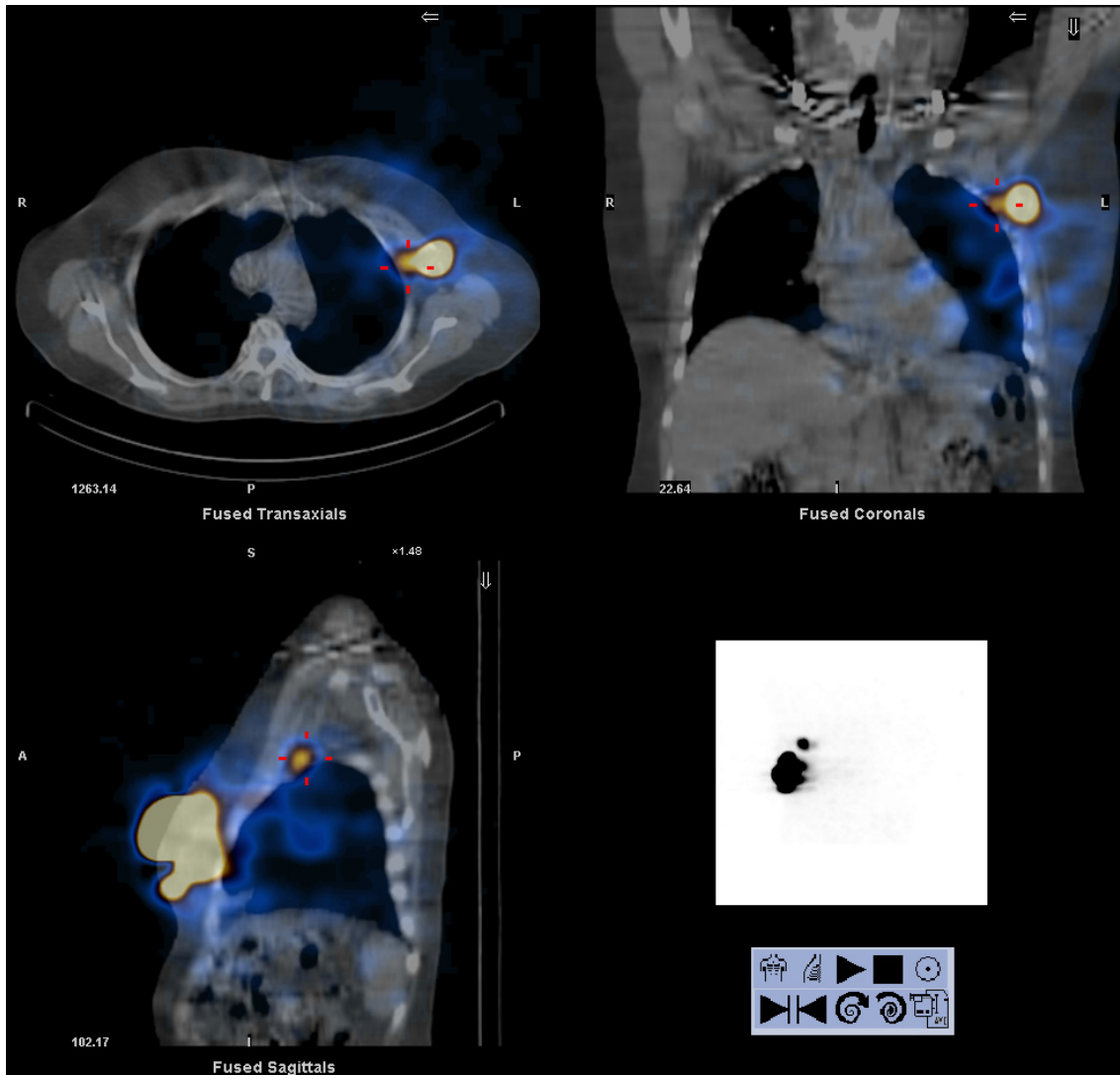
**Caso 14: Paciente número 18 del grupo A (Tabla 20).**

En este caso, en las imágenes planares, se observó un único depósito craneal y posterior a los puntos de inyección que fue interpretado como ganglio centinela.



**Imagen 29: Imágenes planares de la paciente 18 del grupo A. Proyecciones lateral izquierda y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se observaron dos depósitos de radiotrazador muy próximos, uno de mayor actividad más externo (nivel I) y otro más interno (nivel II) de menor actividad. Ambos fueron interpretados como ganglios centinela. En la Imagen 30 se observan ambos depósitos; el más interno se encuentra marcado con una cruz.

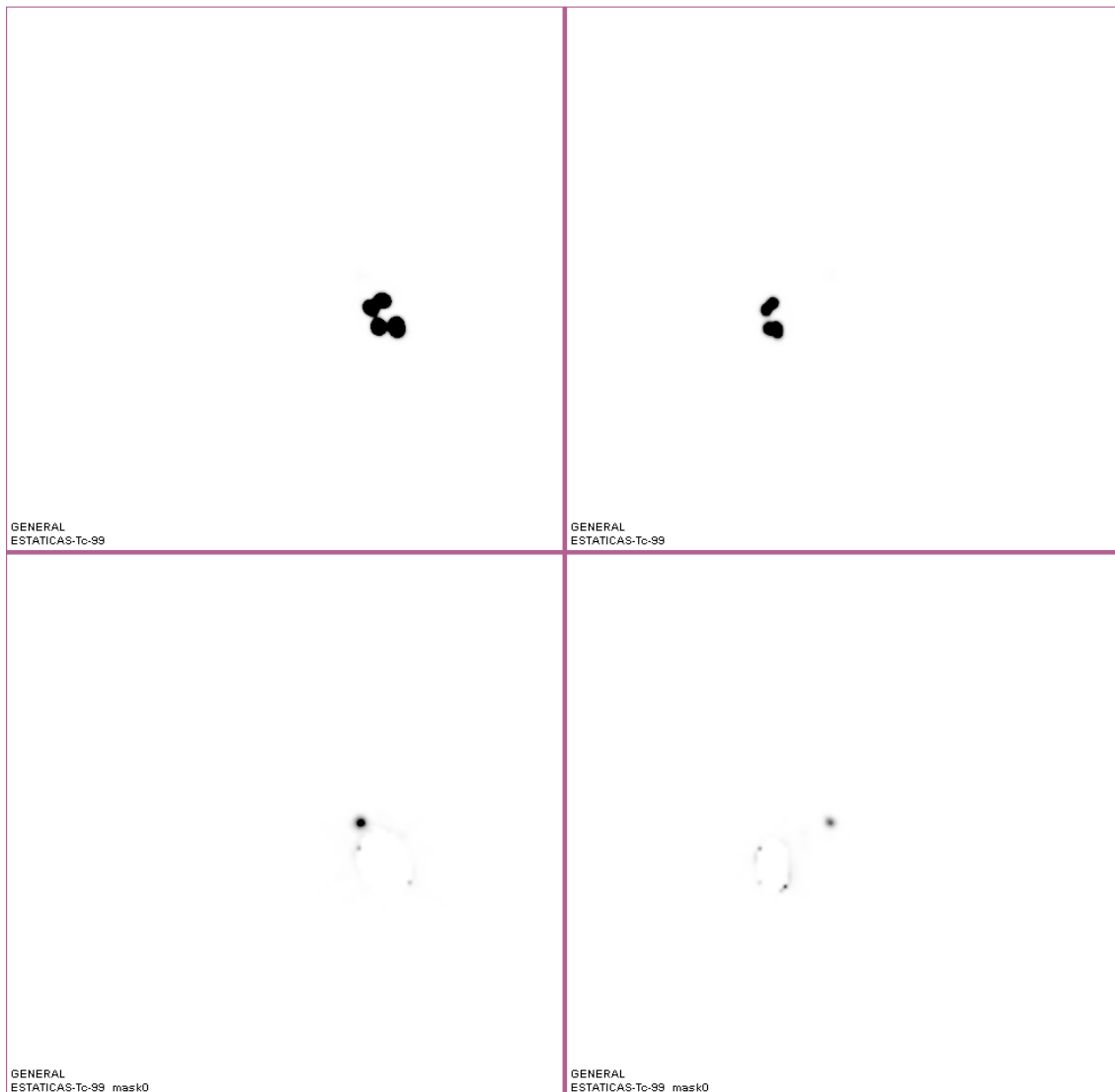


**Imagen 30: SPECT-TAC de la paciente 18 del grupo A. Corte axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP.**

En la cirugía se localizaron 2 ganglios centinela (637 cps y 278 cps) en los niveles I y II axilares respectivamente. La SPECT-TAC localizó correctamente ambos ganglios centinela, mientras que las imágenes planares tuvieron un falso negativo. Los dos ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

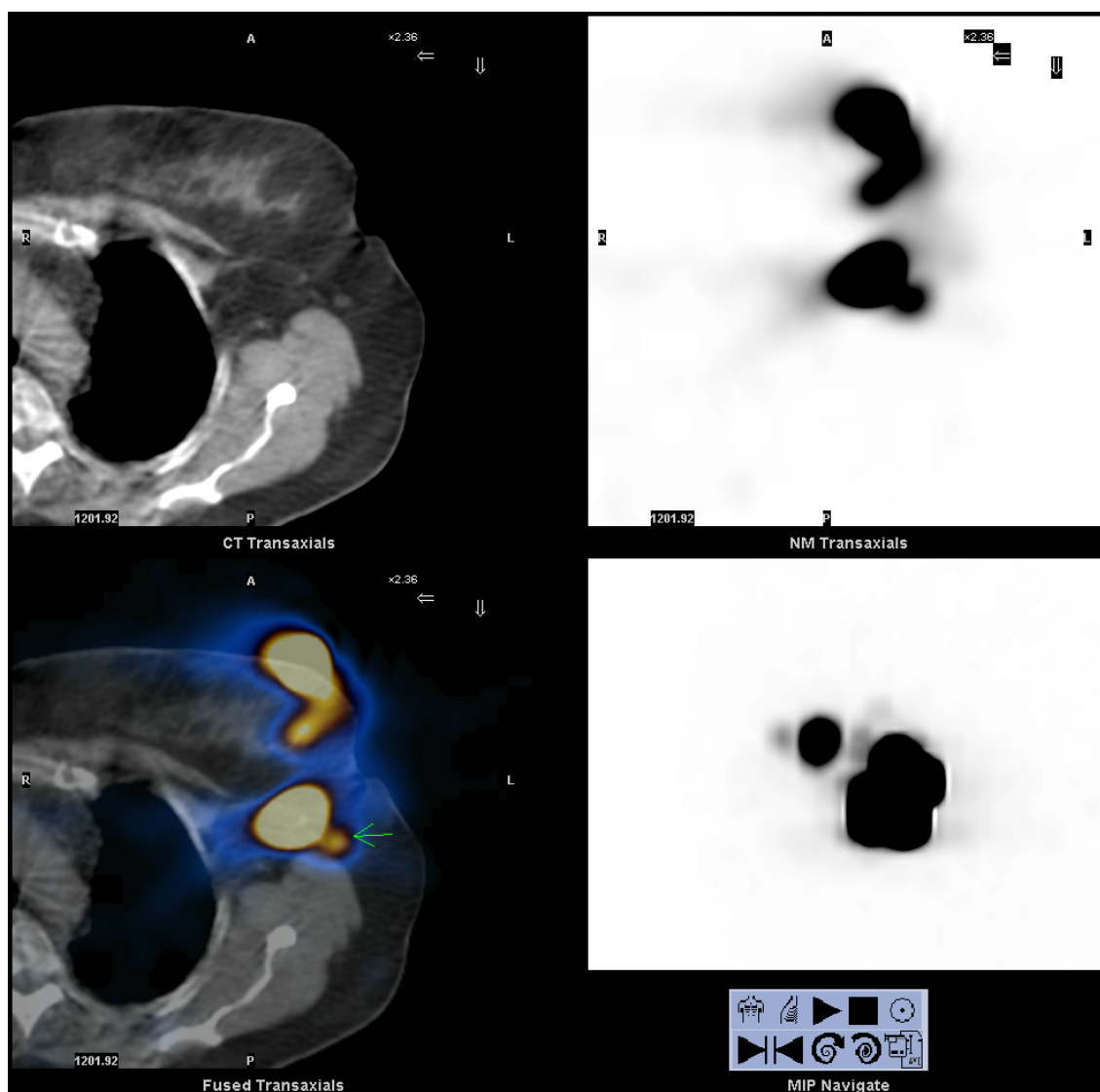
**Caso 15: Paciente número 24 del grupo A (Tabla 20).**

En la paciente 24 se observó un solo depósito en las imágenes planares localizado craneal y posterior a los puntos de inyección (Imagen 31).



**Imagen 31: Imágenes planares de la paciente 24 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se observaron dos ganglios centinela, uno de mayor actividad y otro de menor actividad adyacente al mismo en situación postero-externa. Este último se encuentra marcado con una flecha en la Imagen 32.

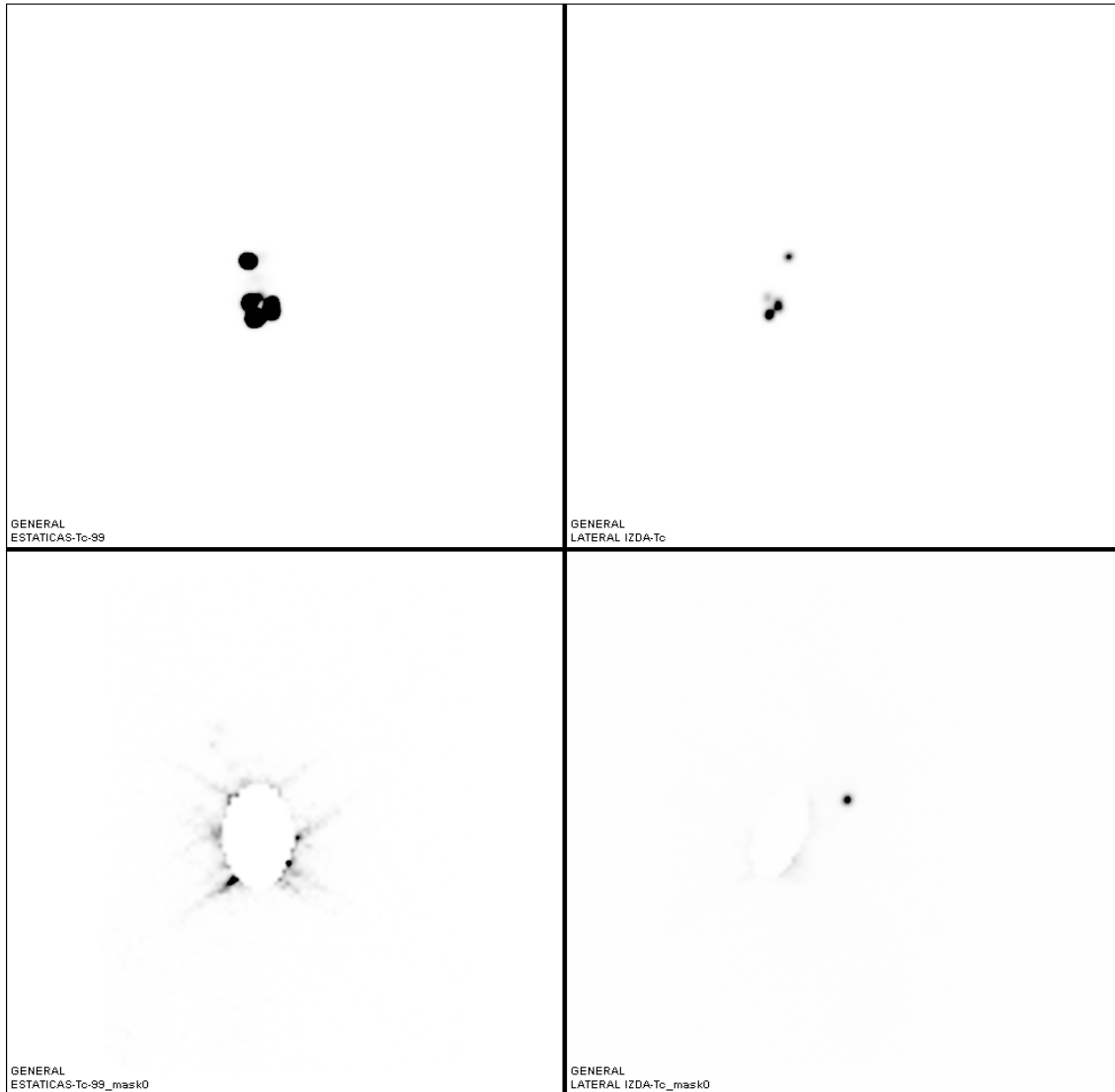


**Imagen 32: SPECT-TAC de la paciente 24 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT y fusión con zoom sobre la axila izquierda. Imagen MIP.**

En el procedimiento quirúrgico se extirparon 2 ganglios centinela en el nivel I axilar. Uno presentaba mayor actividad (400 cps) y otro menor (70 cps). Tras extirpar ambos ganglios la actividad máxima en la axila fue de 4 cps. En este caso la SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela, mientras que las imágenes planares tuvieron un falso negativo. Los dos ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

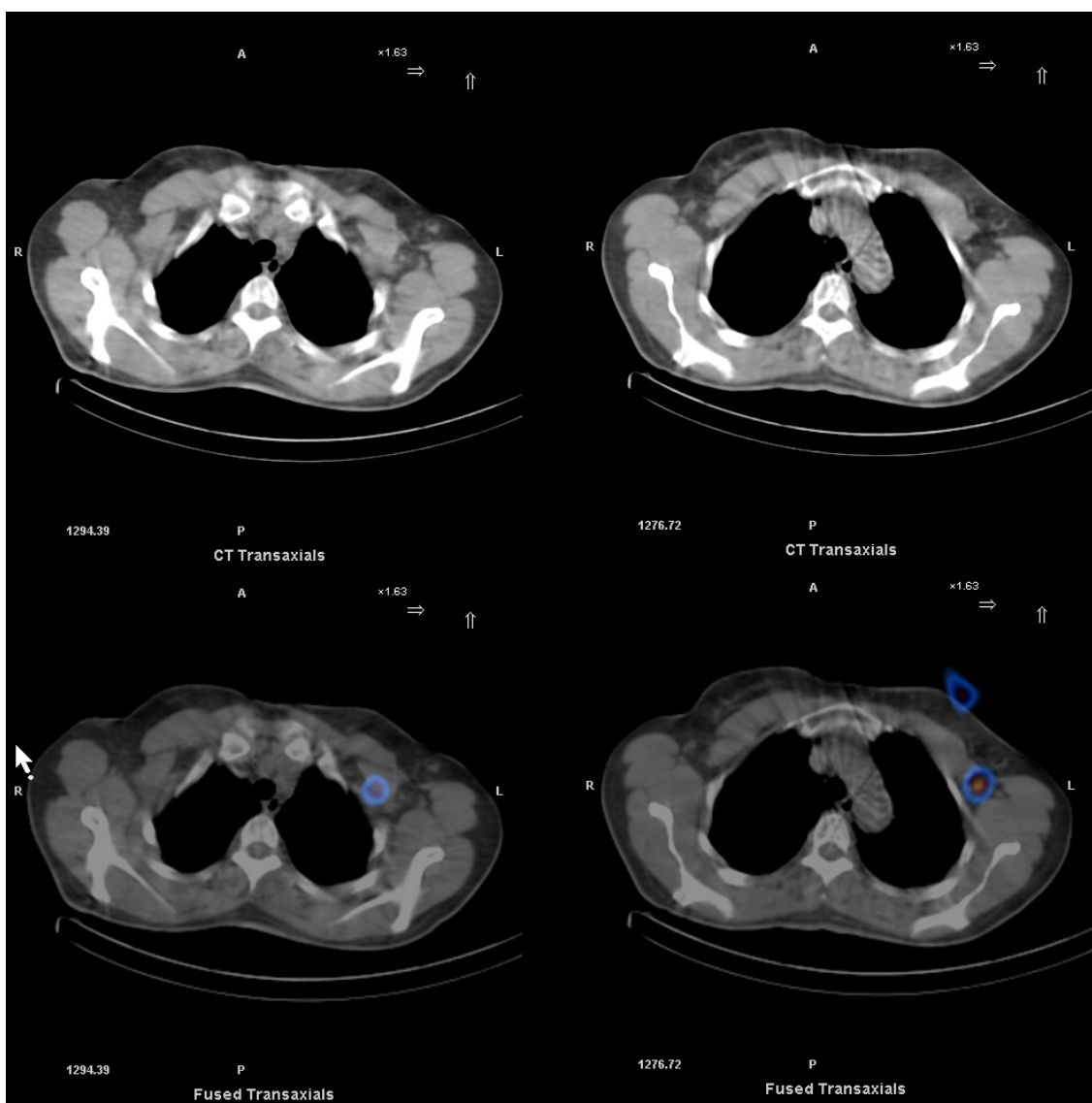
**Caso 16: Paciente número 29 del grupo A (Tabla 20).**

En la paciente número 29 del grupo A se observó un ganglio centinela en las imágenes planares, que se encontraba posterior a los puntos de inyección (Imagen 33). El punto de inyección superior a la areola se realizó a más distancia debido a la presencia de una cicatriz.



**Imagen 33: Imágenes planares de la paciente 29 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenciaron dos depósitos de radiotrazador, uno más craneal en el nivel II (a la izquierda en la Imagen 34) y otro más caudal en el nivel I (a la derecha en la Imagen 34). Este último correspondía probablemente al depósito observado en las imágenes planares.

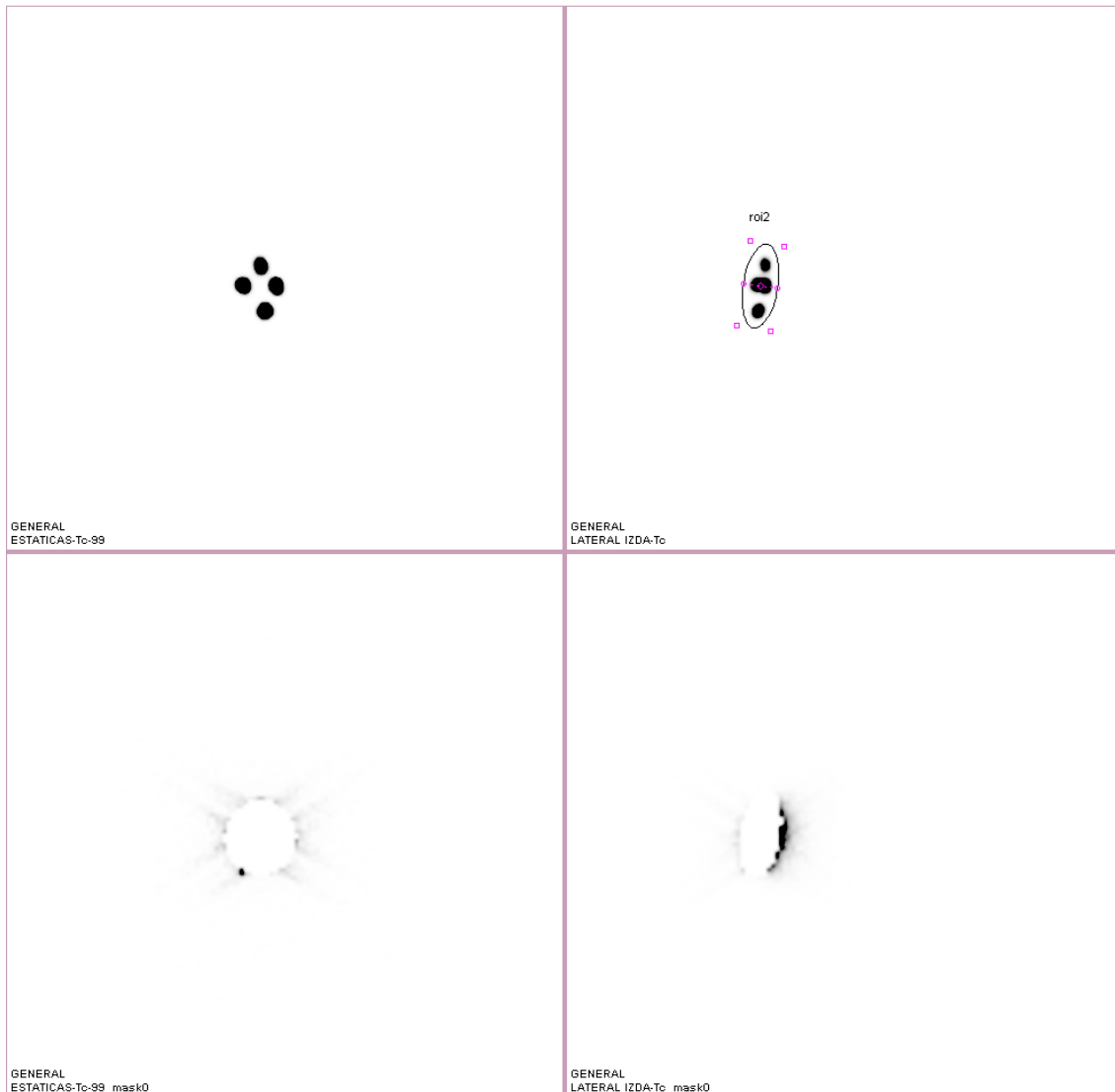


**Imagen 34: SPECT-TAC de la paciente 29 del grupo A. Cortes axiales de tac y de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se evidenciaron 2 ganglios centinela, uno en el nivel I (463 cps) y otro en el nivel II (187 cps). La mayor actividad a nivel de la axila tras extirpar los ganglios centinela fueron 6 cps. La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela y las imágenes planares tuvieron un falso negativo. Ambos ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

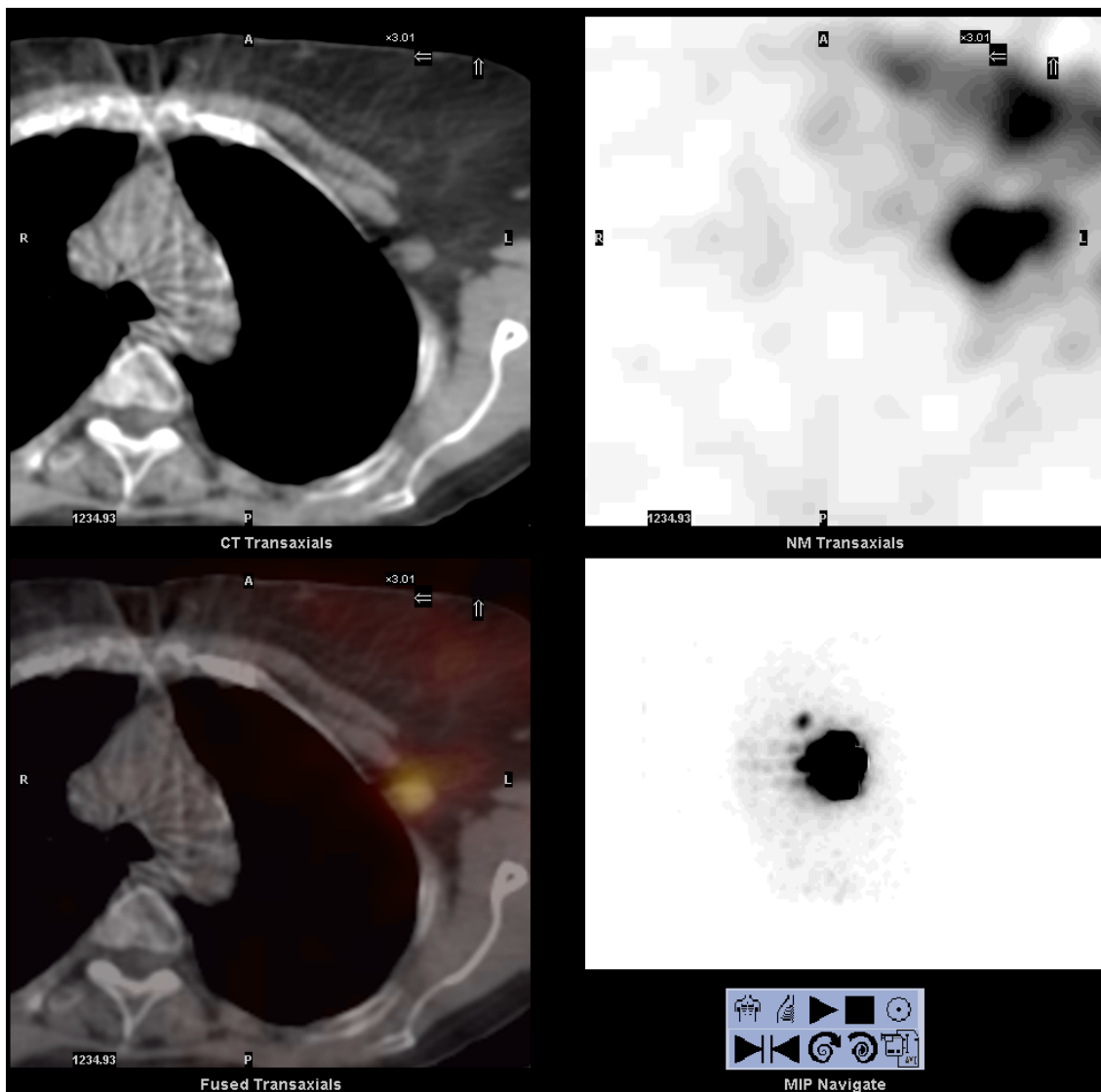
**Caso 17: Paciente número 33 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares de la paciente 33 del grupo A no se observaron depósitos de radiotrazador compatibles con la presencia de ganglios centinela (Imagen 35).



**Imagen 35: Imágenes planares de la paciente 33 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se observó un depósito de radiotrazador a nivel axilar, que coincidía en la tac con un ganglio de aproximadamente 1 cm, con alteración de la morfología y sin centro graso (Imagen 36).

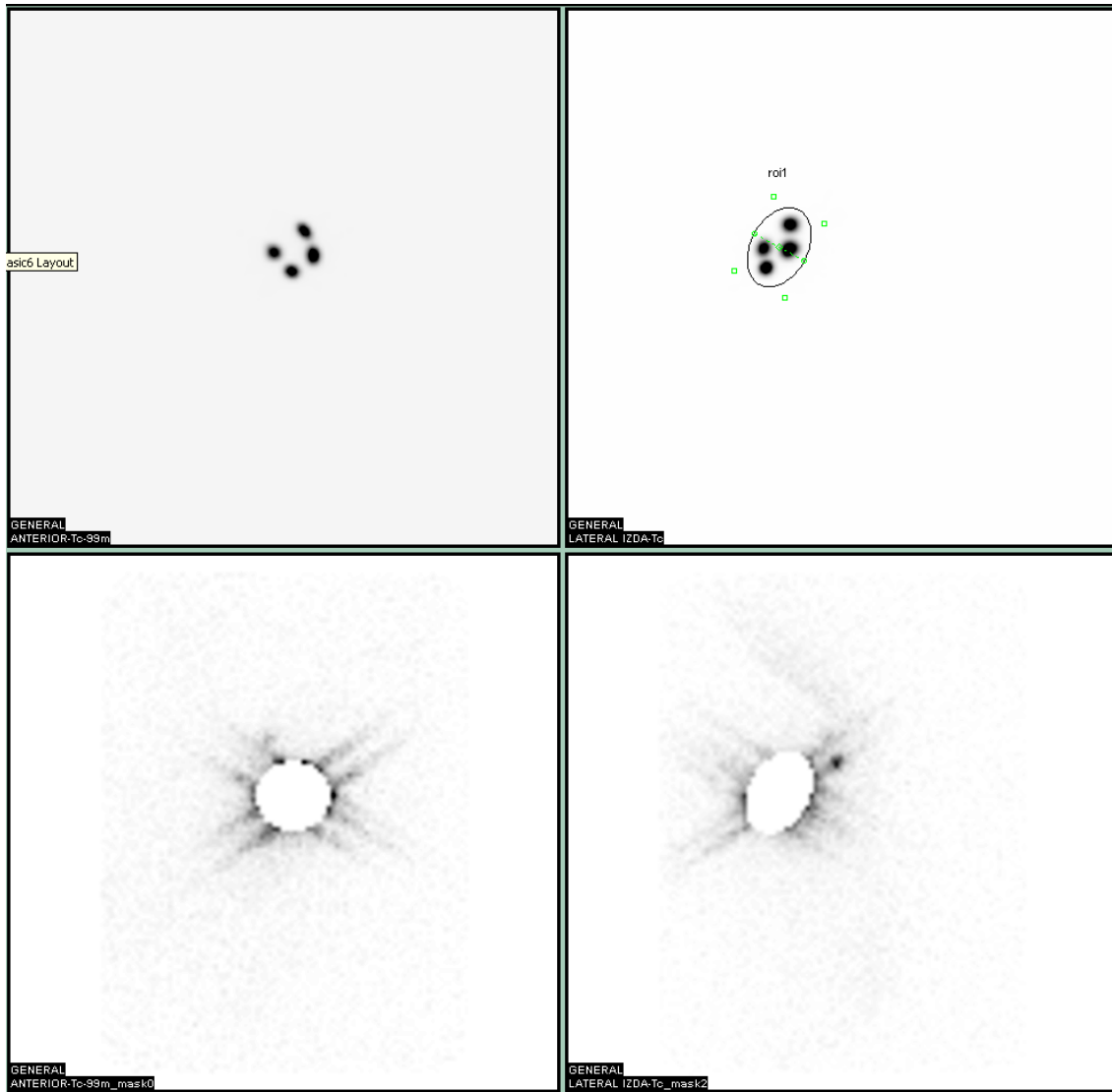


**Imagen 36: SPECT-TAC de la paciente 33 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT y fusión. Imagen MIP.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron dos ganglios centinela (306 cps y 134 cps). Las imágenes planares tuvieron, por tanto, dos falsos negativos. La SPECT-TAC tuvo un falso negativo. Los dos ganglios centinela resultaron ser positivos para malignidad en el análisis anatomopatológico.

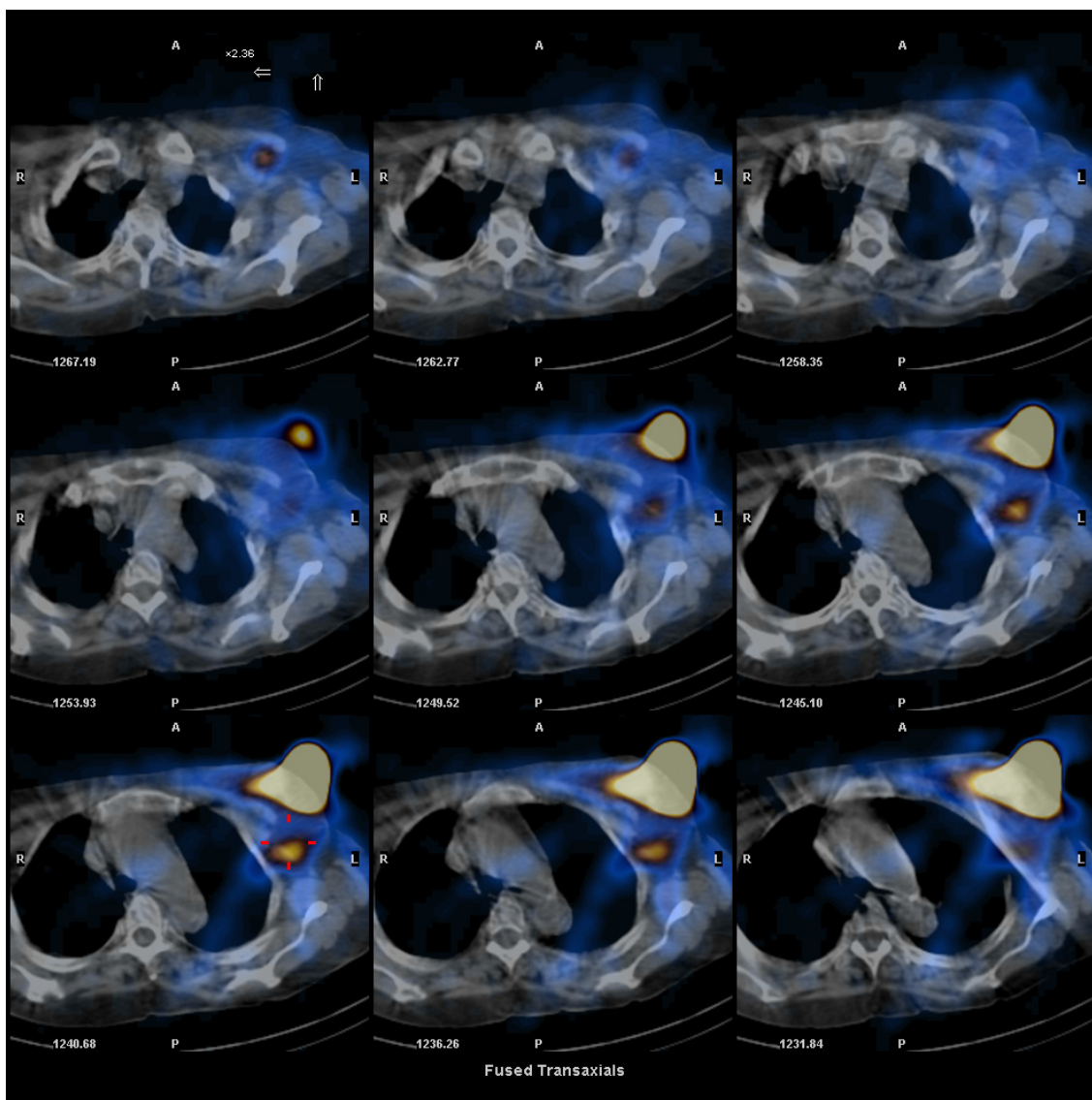
**Caso 18: Paciente número 34 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares se observó depósito de radiotrazador localizado posterior a los puntos de inyección que fue interpretado como un ganglio centinela (Imagen 37).



**Imagen 37: Imágenes planares de la paciente 34 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenciaron dos depósitos de radiotrazador. Uno se encontraba localizado en el nivel I axilar (marcado con una cruz en la Imagen 38) y otro a nivel interpectoral visible en los primeros cortes de fusión de la Imagen 38.

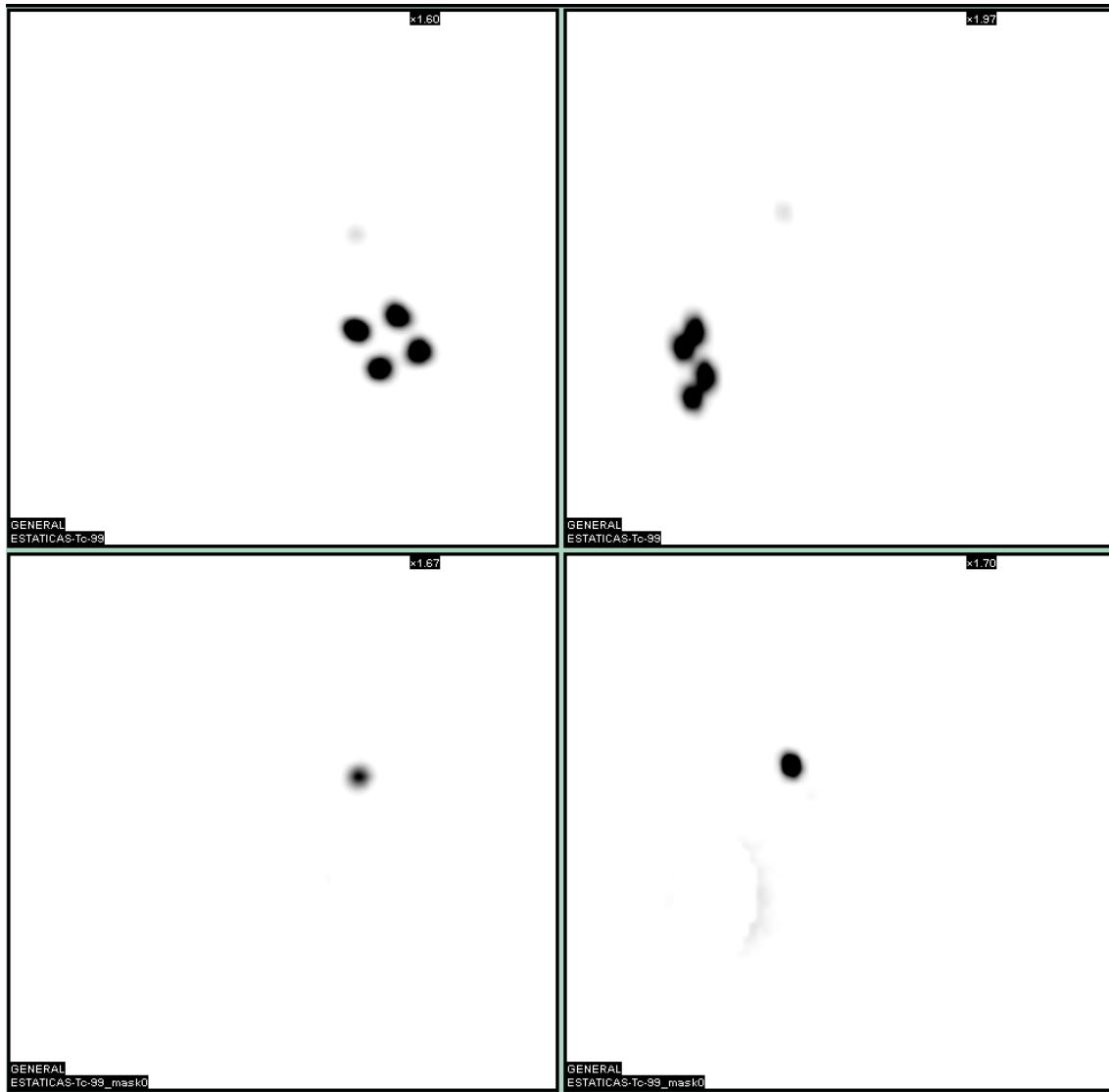


**Imagen 38: SPECT-TAC de la paciente 34 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron dos ganglios que presentaban actividad radiactiva. El primero localizado en el nivel I axilar (44 cps) y el segundo localizado entre los pectorales mayor y menor (32 cps). Tras extirparlos no quedó actividad significativa en la axila (3 cps). La SPECT-TAC localizó correctamente 2 ganglios centinela. Las imágenes planares tuvieron un falso negativo. Los dos ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

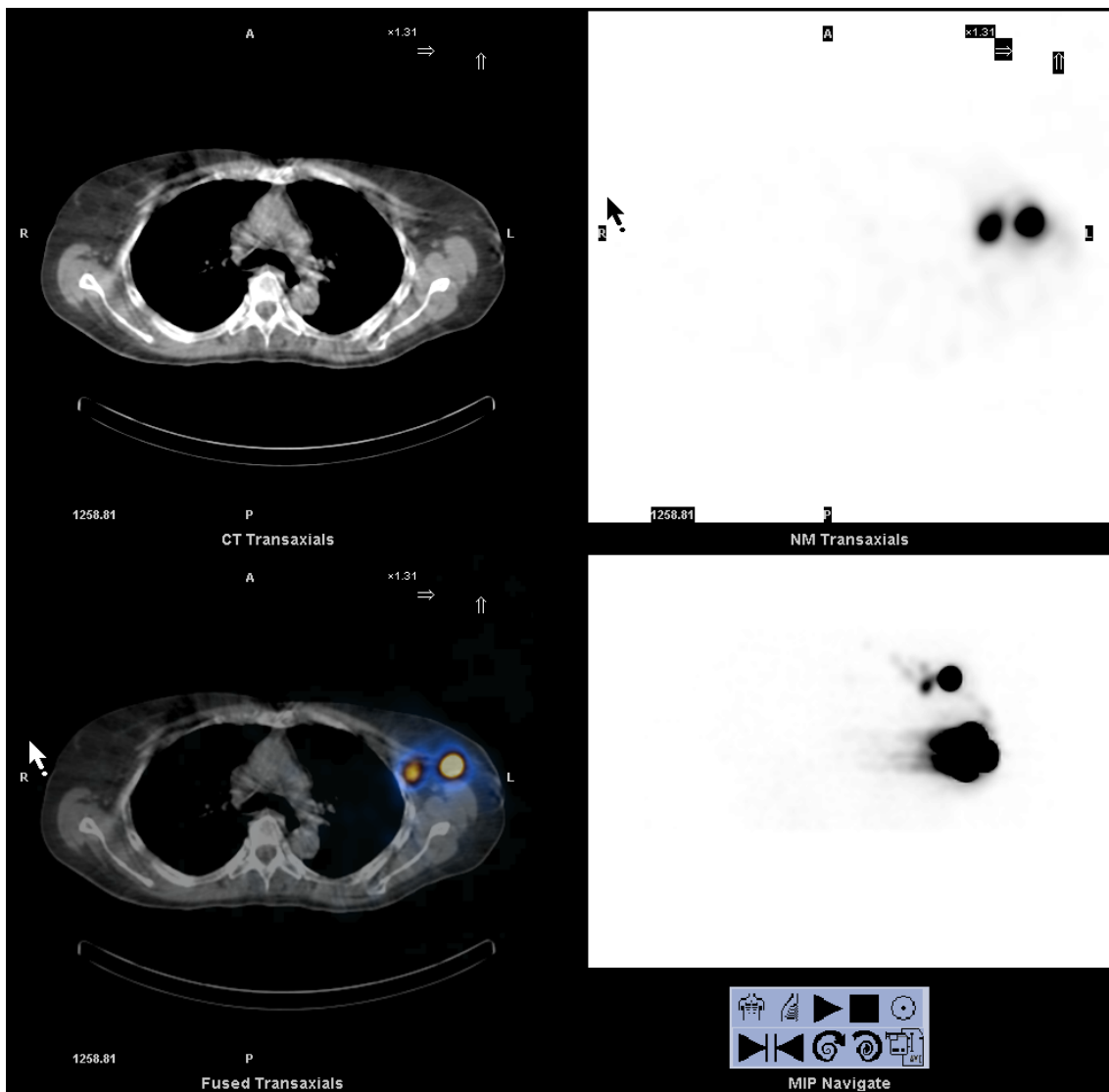
**Caso 19: Paciente número 51 del grupo A (Tabla 20).**

En la paciente 51 del grupo A se observó un depósito de radiotrazador localizado craneal y posterior a los puntos de inyección que se interpretó como ganglio centinela (Imagen 39).



**Imagen 39: Imágenes planares de la paciente 51 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenciaron 2 depósitos de radiotrazador que se interpretaron como dos ganglios centinela. Estaban localizados uno en el nivel I y otro en el nivel II de la axila izquierda (Imagen 40).

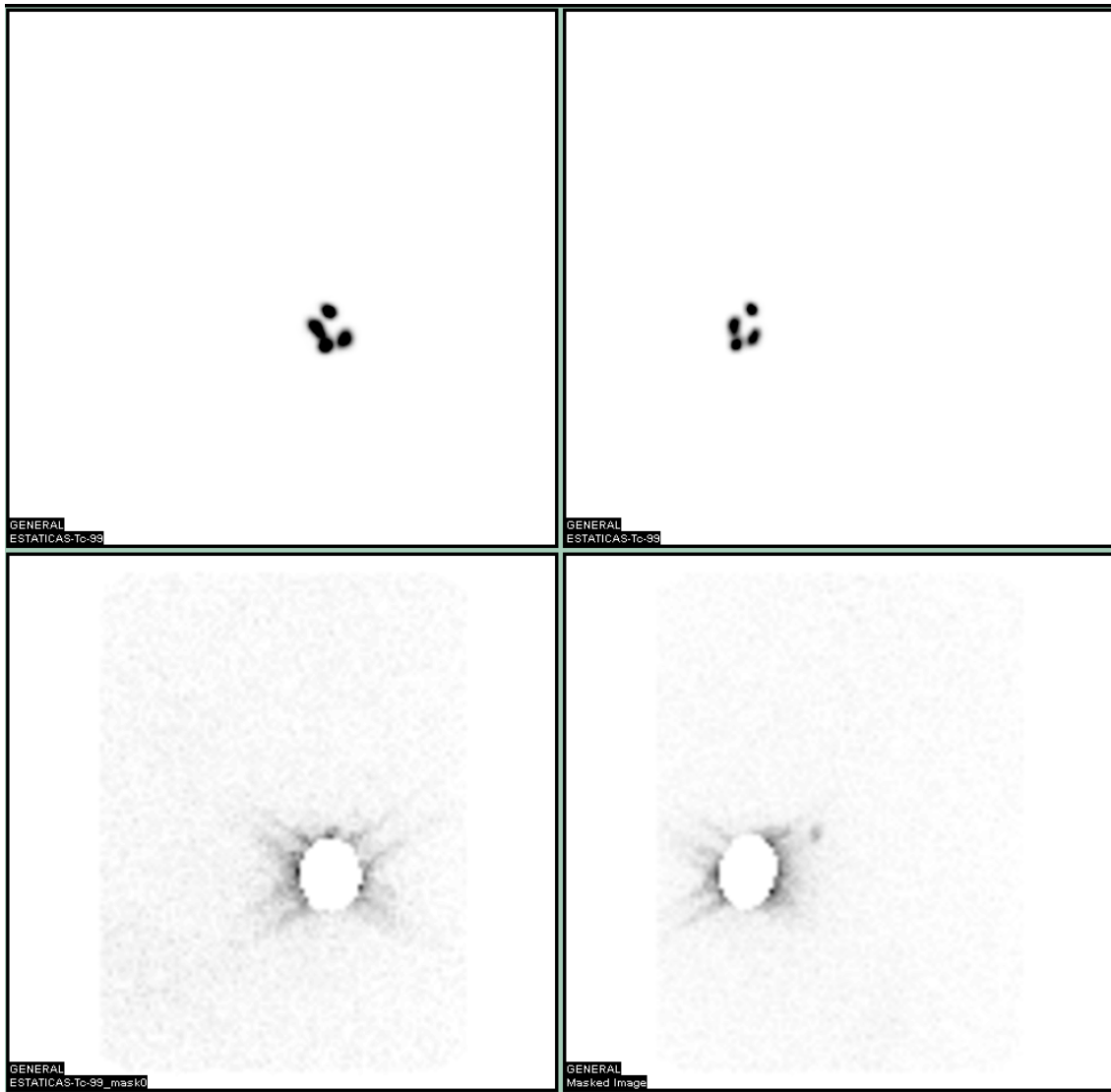


**Imagen 40: SPECT-TAC de la paciente 51 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT y fusión. Imagen MIP.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron 2 ganglios centinela, uno en el nivel I (2600 cps) y otro en el nivel II (456 cps). Las imágenes planares tuvieron un falso negativo. La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela. Los dos ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

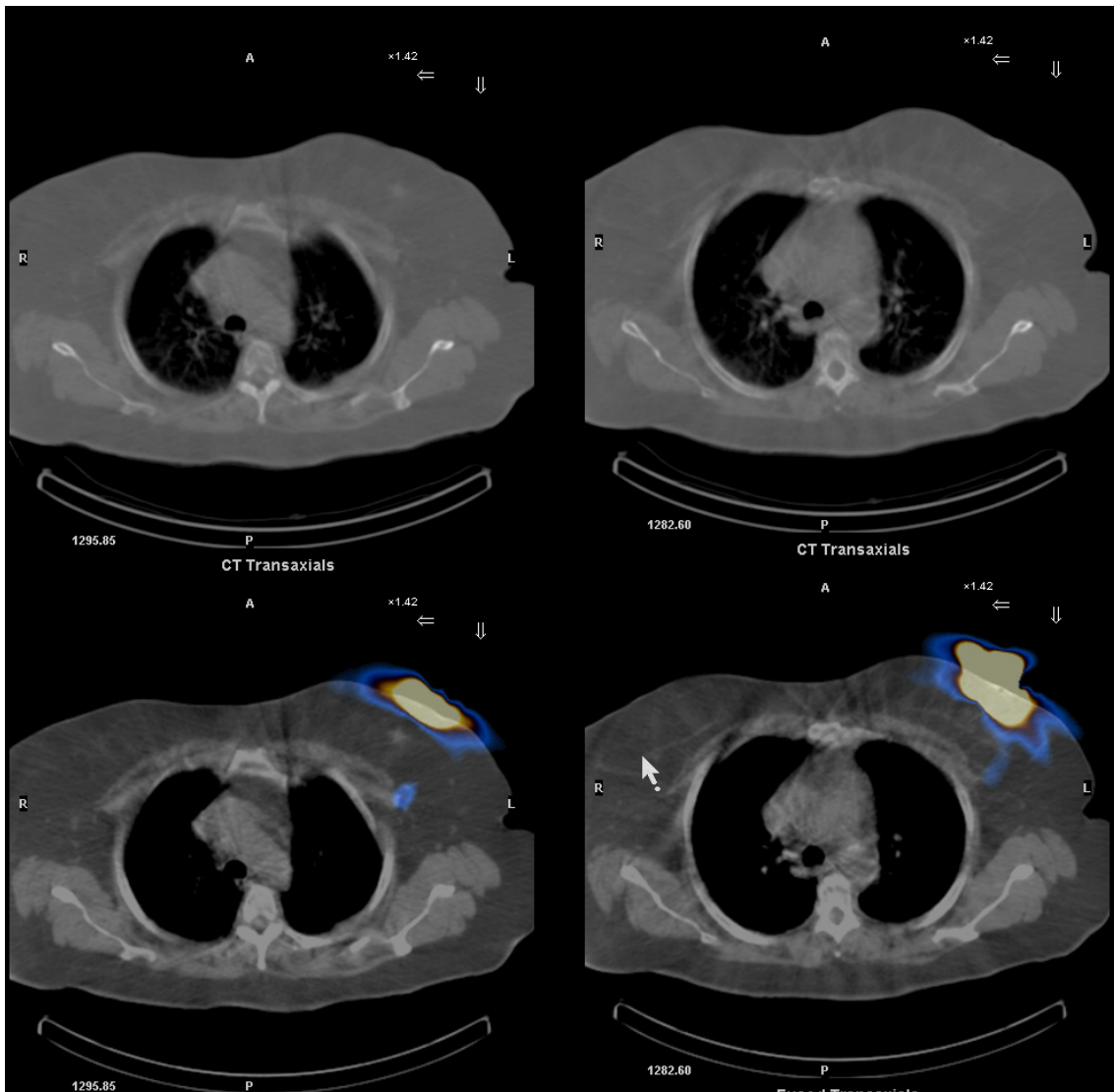
**Caso 20: Paciente número 56 del grupo A (Tabla 20).**

En este caso se observó un único depósito de baja actividad en las imágenes planares, que fue interpretado como un único ganglio centinela (Imagen 41).



**Imagen 41: Imágenes planares de la paciente 56 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenciaron dos ganglios centinela, ambos con muy baja actividad, localizados ambos en el nivel I axilar. El localizado más caudal estaba junto a un trayecto linfático (a la derecha en la Imagen 42).

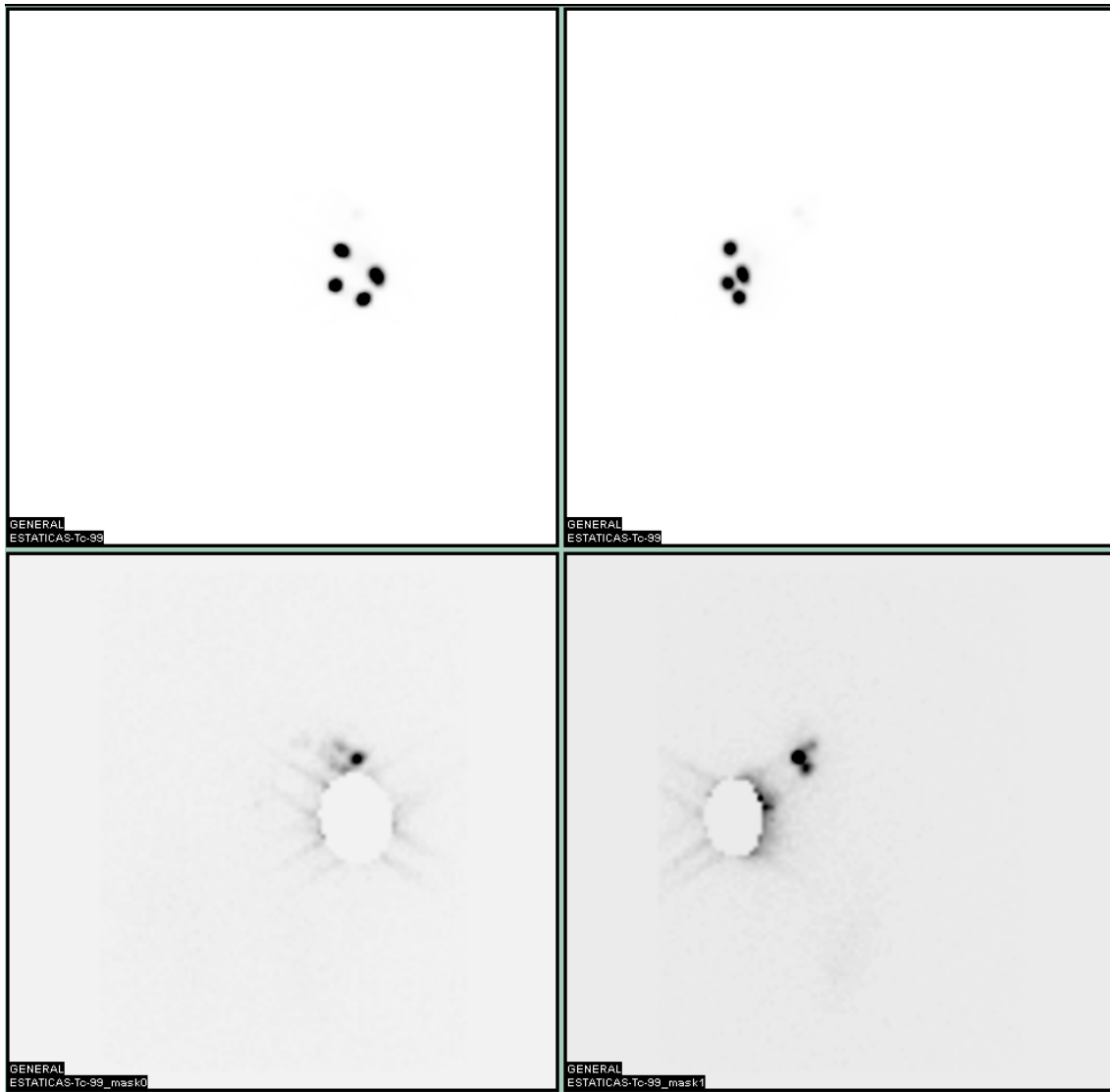


**Imagen 42: SPECT-TAC de la paciente 56 del grupo A. Cortes axiales de tac y de fusión a diferentes niveles.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron dos ganglios centinela (208 cps y 104 cps) en el nivel I. La SPECT-TAC localizó correctamente los ganglios centinela, mientras que las imágenes planares tuvieron un falso negativo. Los dos ganglios resultaron positivos para malignidad.

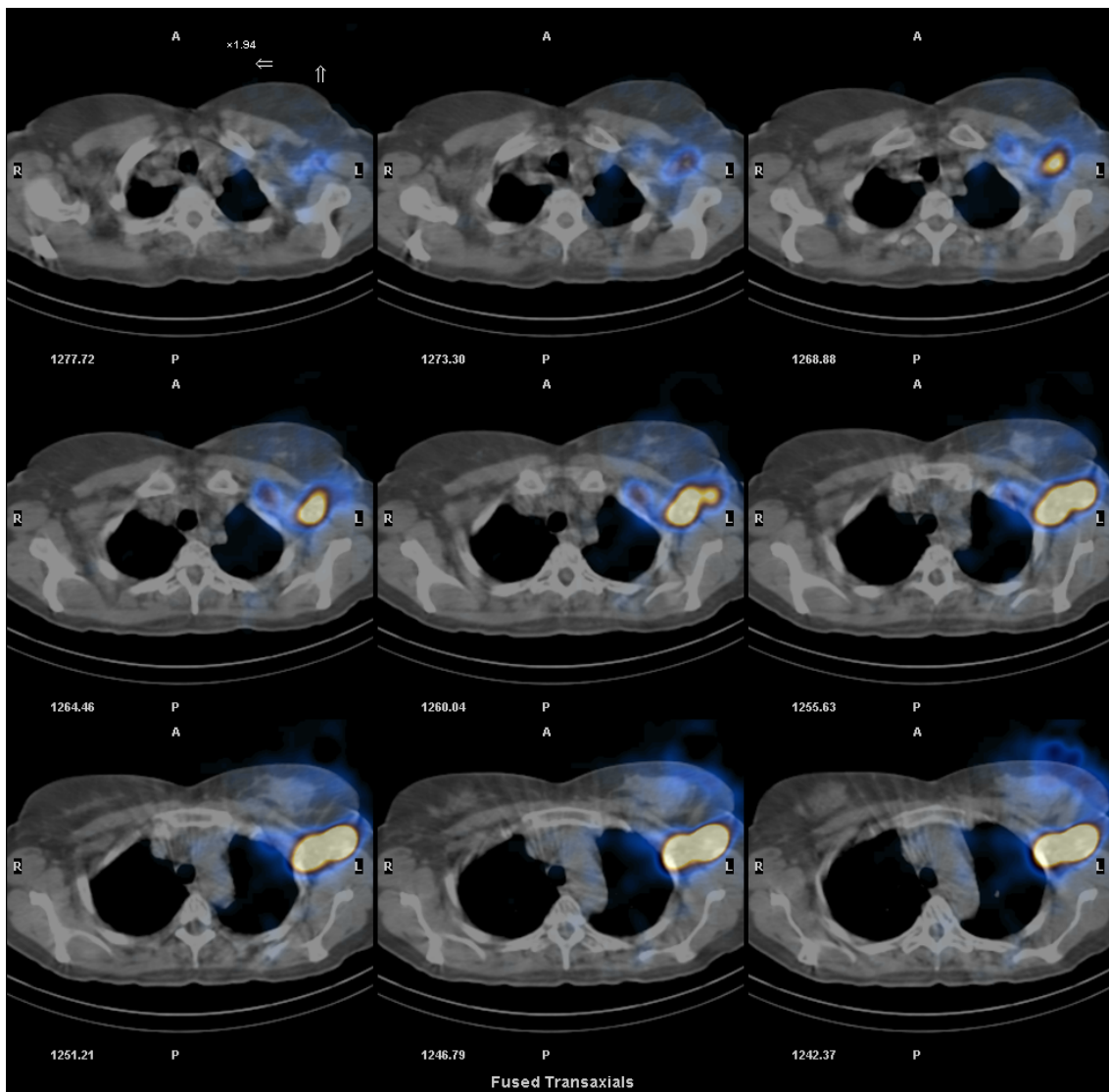
**Caso 21: Paciente número 77 del grupo A (Tabla 20).**

En las imágenes planares de la paciente 77 del grupo A se evidenciaron 3 depósitos de radiotrazador que fueron interpretados como ganglios centinela (Imagen 43).



**Imagen 43: Imágenes planares de la paciente 77 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenciaron 4 depósitos de radiotrazador. Tres se encontraban muy próximos en el nivel I axilar y se encontró otro depósito en el nivel III de menor actividad, que también fue interpretado como ganglio centinela (Imagen 44).

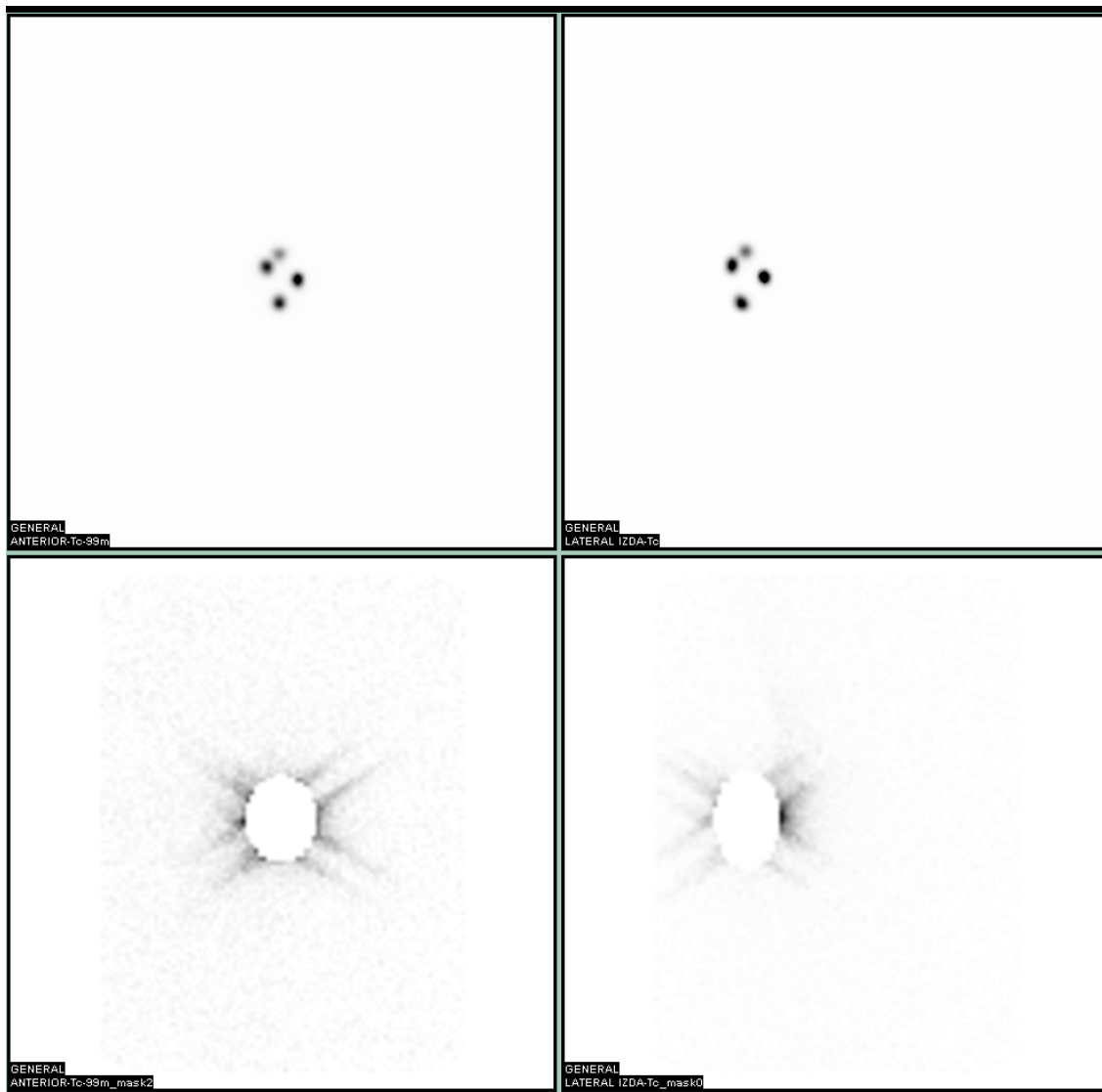


**Imagen 44: SPECT-TAC de la paciente 77 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron 4 ganglios centinela. Tres estaban localizados en el nivel I (300 cps, 137 cps y 106 cps) y uno en el nivel III (86 cps). La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela. Las imágenes planares tuvieron un falso negativo. Dos de los tres ganglios localizados en el nivel I resultaron positivos para malignidad, al igual que el localizado en el nivel III.

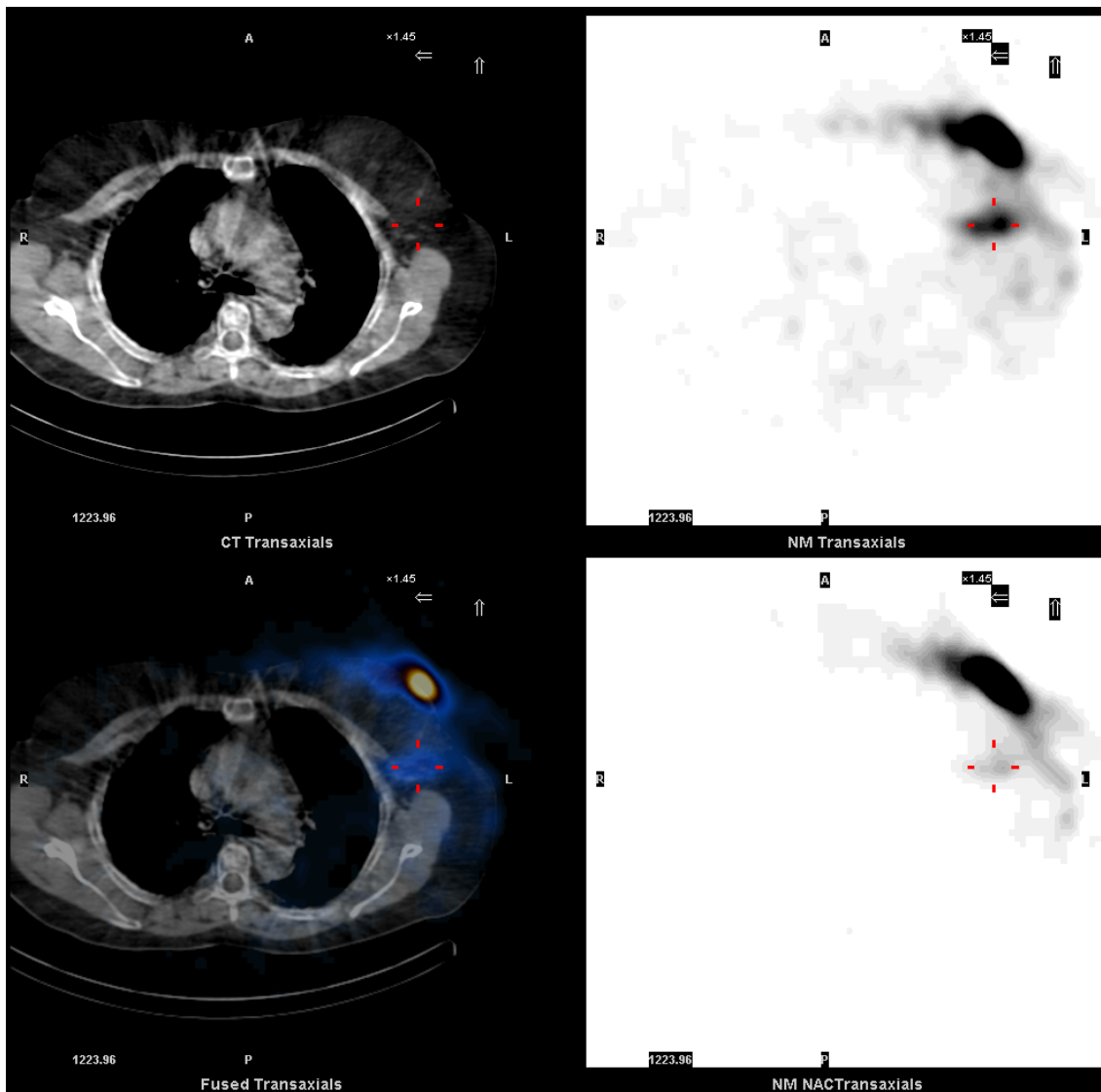
**Caso 22: Paciente número 86 del grupo A (Tabla 20).**

En la paciente número 86 del grupo A no se observaron depósitos de radiotrazador en las imágenes planares que pudieran ser sugerentes de corresponder a ganglios centinela (Imagen 45).



**Imagen 45: Imágenes planares de la paciente 86 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En las imágenes de SPECT-TAC se evidenció un depósito de muy baja actividad que en la tac correspondía a un ganglio, por lo que se interpretó como ganglio centinela (Imagen 46).

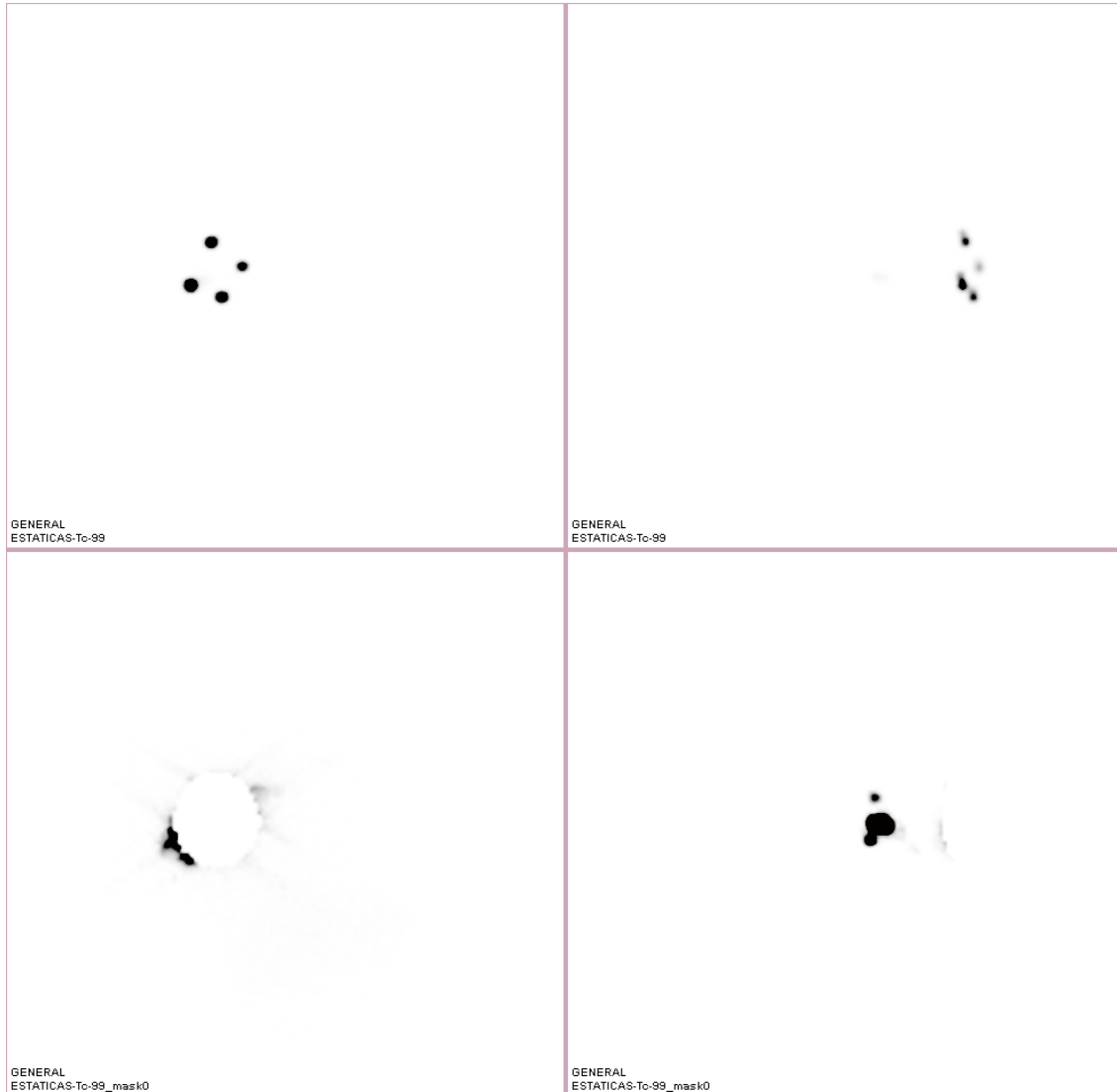


**Imagen 46: SPECT-TAC de la paciente 86 del grupo A. Cortes axiales de tac, SPECT, fusión y SPECT sin corrección de atenuación.**

En el procedimiento quirúrgico se evidenció un ganglio centinela de muy baja actividad (68 cps). La SPECT-TAC predijo correctamente la presencia de un ganglio centinela. Las imágenes planares tuvieron un falso negativo. El ganglio centinela resultó negativo para malignidad.

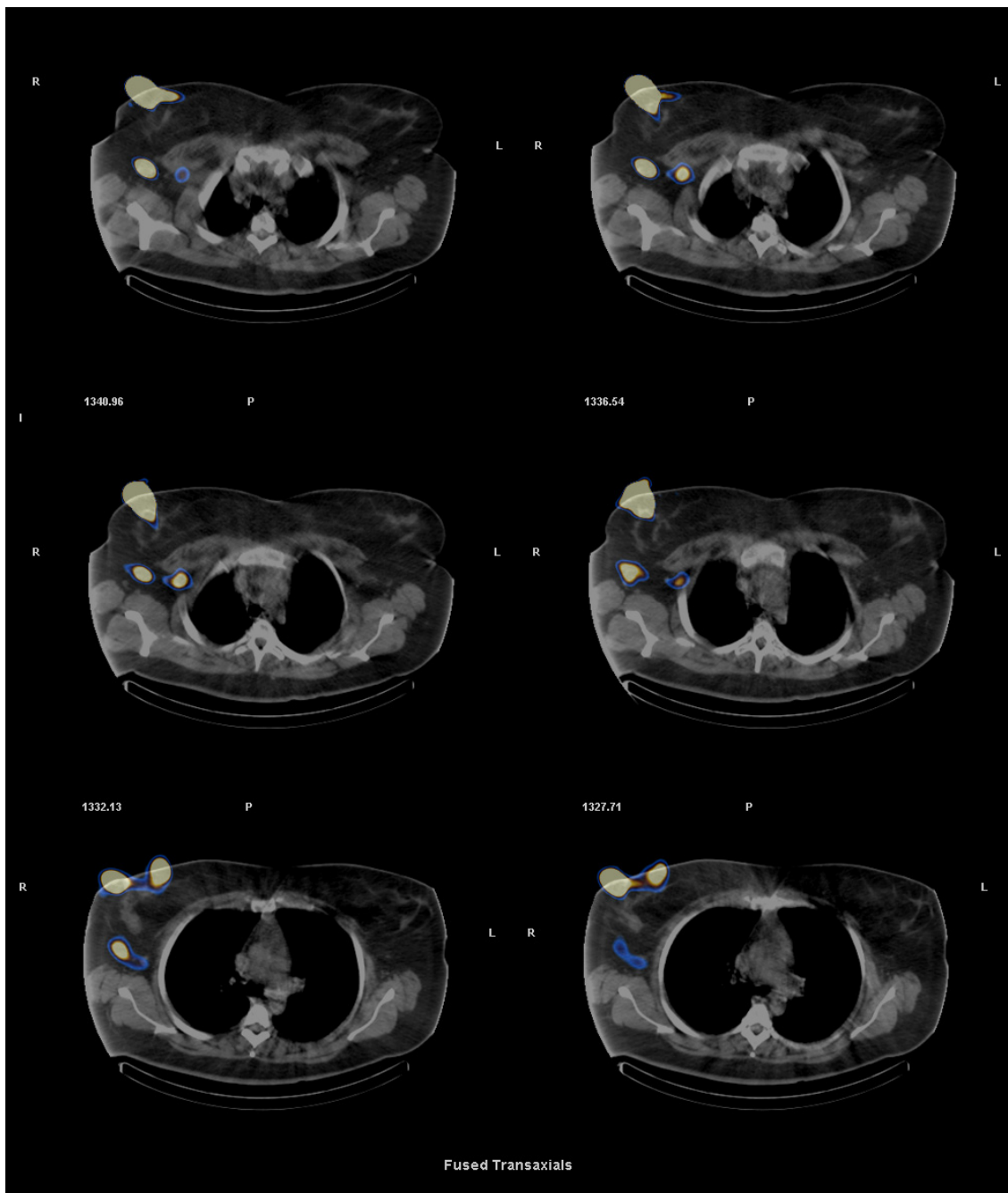
**Caso 23: Paciente número 113 del grupo A (Tabla 20).**

En este caso, en la proyección lateral derecha con enmascaramiento de los puntos de inyección de las imágenes planares (abajo a la derecha en la Imagen 47), se evidenciaron 3 depósitos de radiotrazador a nivel axilar que fueron interpretados como ganglios centinela.



**Imagen 47: Imágenes planares de la paciente 113 del grupo A. Proyecciones anterior y lateral derecha sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC además de estos tres depósitos se evidenció otro depósito de radiotrazador en el nivel II axilar (Imagen 48). Con las imágenes de SPECT-TAC se interpretó la existencia de 4 ganglios centinela.



**Imagen 48: SPECT-TAC de la paciente 113 del grupo A. Serie de cortes axiales de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se localizaron 4 ganglios centinela. Tres de ellos estaban localizados en el nivel I (2470 cps, dos juntos con 253 cps) y otro se encontraba en el nivel II (360 cps). La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios. Las imágenes planares tuvieron un falso negativo. Dos de los cuatro ganglios centinela resultaron positivos para malignidad.

#### *6.2.2.1.6.- Comparación entre imágenes planares y SPECT-TAC.*

Las imágenes planares tuvieron 15 falsos positivos. El 7,28% de los depósitos identificados en las imágenes planares fueron falsos positivos, mientras que en la SPECT-TAC ocurrió únicamente un falso positivo (0,49% de los depósitos).

En el procedimiento quirúrgico se localizaron 16 ganglios centinela que no habían sido localizados con las imágenes planares, el 7,73% de los ganglios centinela localizados en el procedimiento quirúrgico fueron falsos negativos de las imágenes planares. De estos 16 depósitos 4 no se habían identificado en la SPECT-TAC. El 1,93% de los ganglios centinela localizados en el procedimiento quirúrgico se consideraron falsos negativos de la SPECT-TAC.

Las imágenes planares fueron discordantes con la SPECT-TAC en 20 pacientes (16,67% del total de pacientes del grupo A). En 19 de estas 20 pacientes (95% de las pacientes en las que hubo discordancia) la SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela que posteriormente fueron comprobados en la cirugía. En la otra paciente ni las imágenes planares ni la SPECT-TAC predijeron correctamente el número y localización de los ganglios, si bien, las imágenes planares tuvieron 2 falsos negativos en esta paciente, mientras que la SPECT-TAC tuvo solo uno (paciente 99 de la Tabla 20).

### 6.2.2.2.- Grupo B.

El número de ganglios centinela encontrados en la cirugía y con cada técnica de imagen, así como la localización anatómica de dichos ganglios en la SPECT-TAC puede consultarse en la Tabla 21.

**Tabla 21: Número de ganglios centinela encontrados en cada técnica en el grupo B.**

N	Cirugía	Planar	SPECT-TAC				
			Nivel I	Nivel II	Nivel III	Rotter	
1	3	3	3	3	0	0	0
2	4	2	2	2	0	0	0
3	2	2	2	2	0	0	0
4	1	1	1	1	0	0	0
5	1	1	1	1	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0
7	1	1	1	1	0	0	0
8	3	4	4	2	0	0	2
9	3	3	3	3	0	0	0
10	1	1	1	1	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0
12	3	3	3	2	1	0	0
13	2	1	2	1	1	0	0
14	1	2	2	2	0	0	0
Total	25	24	25	21	2	0	2

#### 6.2.2.2.1.- Procedimiento quirúrgico.

En el procedimiento quirúrgico se localizaron 25 ganglios centinela, lo que representa una media de 1,79 ganglios centinela por paciente, con una desviación estándar de 1,25 ganglios y un rango entre 0 y 4 ganglios centinela. La mediana fue 1,5 ganglios centinela y la moda 1 ganglio centinela. Se observó migración del radiotrazador en 12 de las 14 pacientes, lo que supone una tasa de detección del 85,71%. En las 2 pacientes en las que no se observó migración del radiotrazador se realizó linfadenectomía axilar. Los ganglios extirpados estaban localizados, 21 en el nivel I, 2 en el nivel II, y 2 interpectoriales.

La actividad de los puntos de inyección en el procedimiento quirúrgico tuvo un rango entre 642 cps y 4000 cps, una media de 2274,71 cps con una desviación estándar de 872,12 cps; la mediana fue 2300 cps.

La actividad de los ganglios centinela medidos con la sonda gammadetectora en el procedimiento quirúrgico tuvo un rango entre 5000 cps y 69 cps, una media de 1433,58 cps y una desviación estándar de 1118,23 cps.

La actividad radiactiva restante en el lecho quirúrgico tras extirpar los ganglios centinela se situó entre 1 cps y 71 cps, con una media de 16,45 cps, y una desviación estándar de 21,68 cps.

#### *6.2.2.2.2.- Imágenes planares.*

En las imágenes planares convencionales se interpretó la existencia de 24 ganglios centinela, lo que representa una media de 1,71 ganglios centinela por paciente, con una desviación estándar de 1,20 ganglios y un rango entre 0 y 4 ganglios centinela. La mediana fue 1,5 ganglios centinela y la moda 1 ganglio centinela. Observó verdaderos ganglios centinela en 12 de 14 pacientes (85,71%). El número de ganglios encontrados en cada paciente puede consultarse en la Tabla 21.

Las imágenes planares predijeron correctamente el número de ganglios centinela en 10 de 14 pacientes, lo que constituye el 71,43% de las pacientes. De los 24 ganglios centinela interpretados en las imágenes planares, 22 (91,66%) se encontraron en el procedimiento quirúrgico y se comprobó que realmente correspondían a ganglios linfáticos con actividad radiactiva. Existieron, por tanto, 2 depósitos interpretados en las imágenes planares como ganglios centinela que no se encontraron en la cirugía y se consideraron como falsos positivos. El 8,33% de los ganglios centinela interpretados en las imágenes planares fueron falsos positivos, lo que ocurrió en el 14,28% de las pacientes (2 de 14 pacientes).

Además de los 22 ganglios encontrados con las imágenes planares, en la cirugía se encontraron otros 3 ganglios centinela que no habían sido localizados en las imágenes planares. El 12% de los ganglios centinela encontrados en la cirugía fueron considerados falsos negativos en las imágenes planares. Los falsos negativos ocurrieron en el 14,28% de las pacientes (2 de 14 pacientes).

#### *6.2.2.2.3.- SPECT-TAC.*

En la SPECT-TAC se interpretó la existencia de 25 ganglios centinela en 14 pacientes, lo que representa una media de 1,79 ganglios centinela por paciente, con una desviación estándar de 1,19 ganglios y un rango entre 0 y 4 ganglios centinela. Tanto la moda como la mediana fueron 2 ganglios centinela. La SPECT-TAC mostró verdaderos ganglios centinela en 12 de 14 pacientes (85,71%). El número de ganglios encontrados en cada paciente puede consultarse en la Tabla 21.

Mediante el estudio SPECT-TAC fue posible localizar 21 ganglios centinela en el nivel I, 2 en el nivel II, y 2 interpectorales (ganglios de Rotter).

La SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela en 11 de 14 pacientes, lo que constituye el 78,57% de las pacientes. De los 25 ganglios centinela interpretados en la SPECT-TAC, 23 (92%) se encontraron en el procedimiento quirúrgico y se comprobó que realmente correspondían a ganglios linfáticos con actividad radiactiva. Existieron, por tanto, 2 depósitos interpretados en la SPECT-TAC como ganglios centinela que no se encontraron en la cirugía y se consideraron como falsos positivos. El 8,33% de los ganglios centinela interpretados en las imágenes planares fueron falsos positivos, lo que ocurrió en el 14,28% de las pacientes (2 de 14 pacientes).

Además de los 23 ganglios encontrados con la SPECT-TAC, en la cirugía se encontraron otros 2 ganglios centinela que no habían sido localizados en la SPECT-TAC. El 8% de los ganglios centinela encontrados en la cirugía fueron considerados falsos negativos en la SPECT-TAC. Los falsos negativos ocurrieron en el 7,14% de las pacientes (1 de 14 pacientes).

#### 6.2.2.2.4.- Falsos positivos de las imágenes.

Las imágenes planares y la SPECT-TAC tuvieron 2 falsos positivos en 2 pacientes. Se exponen a continuación los falsos positivos de las técnicas de imagen.

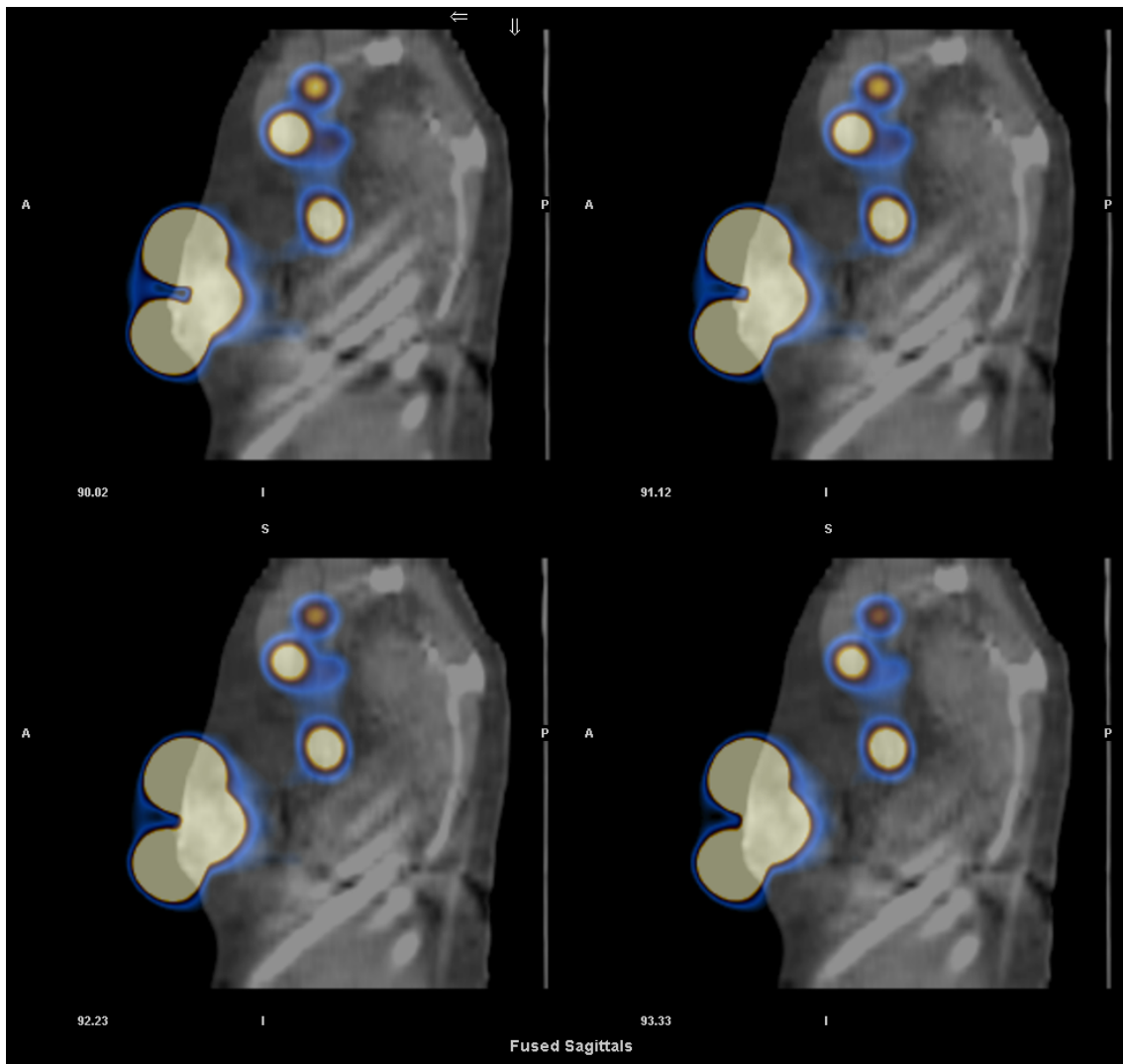
##### Caso 24: Paciente número 8 del grupo B (Tabla 21).

En las imágenes planares de la paciente 8 del grupo B se observaron 4 depósitos de radiotrazador que fueron interpretados como 4 ganglios centinela (Imagen 49).



Imagen 49: Imágenes planares de la paciente 8 del grupo B. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.

En las imágenes SPECT-TAC se evidenciaron también cuatro depósitos que fueron interpretados como ganglios centinela (Imagen 50).



**Imagen 50: SPECT-TAC de la paciente 8 del grupo B. Serie de cortes sagitales de fusión.**

En el procedimiento quirúrgico se encontraron 3 ganglios centinela (221 cps, 87 cps y 69 cps). No se evidenció actividad radiactiva significativa en la axila tras extirpar los ganglios centinela (2 cps). Tanto las imágenes planares como la SPECT-TAC tuvieron un falso positivo. Uno de los tres ganglios centinela extirpados resultó positivo para malignidad.

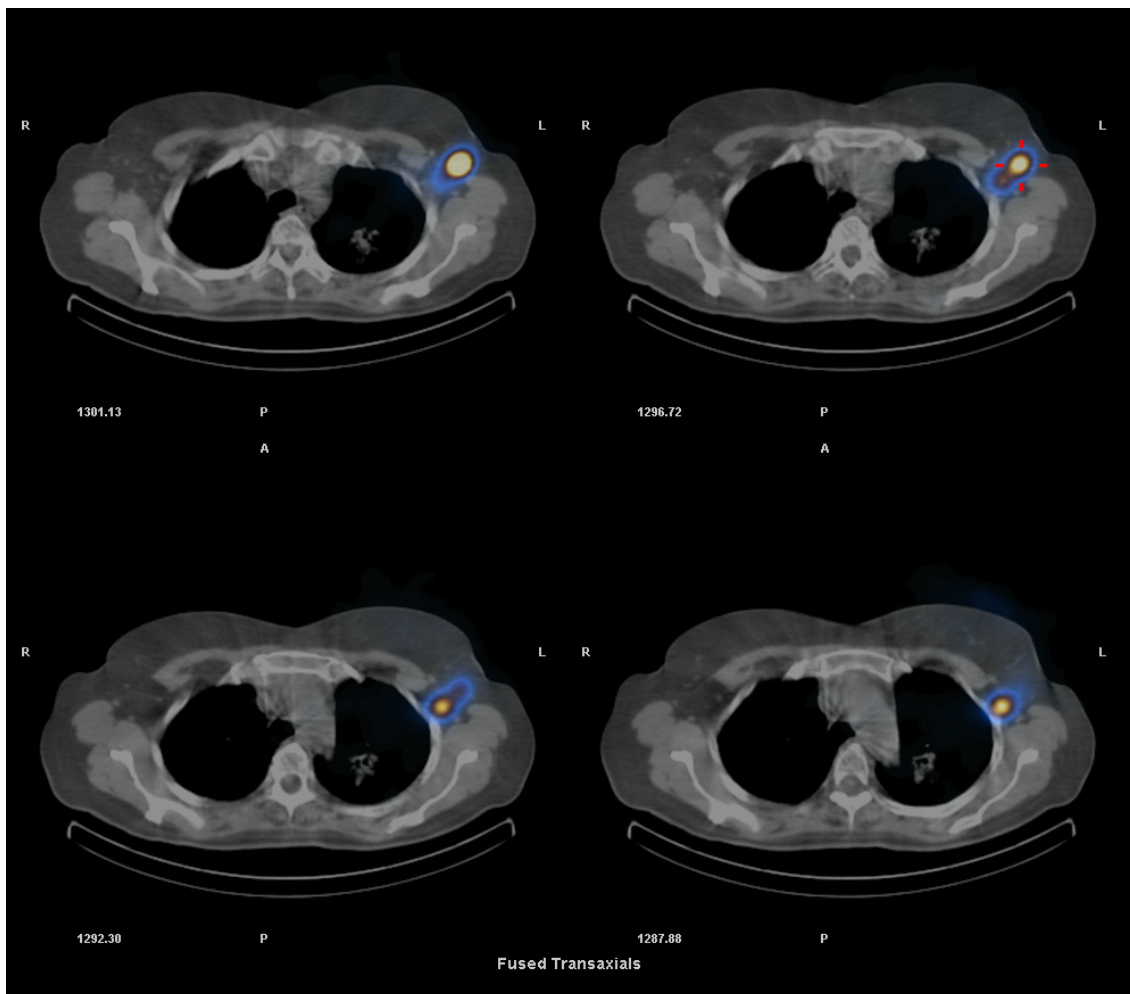
**Caso 25: Paciente número 14 del grupo B (Tabla 21).**

En las imágenes planares de la paciente 14 del grupo B se observaron dos depósitos de radiotrazador compatibles con la presencia de ganglios centinela. Uno de mayor actividad, localizado craneal y posterior a los puntos de inyección y otro de menor actividad, localizado caudal al primero (Imagen 51).



**Imagen 51: Imágenes planares de la paciente 14 del grupo B. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En las imágenes de SPECT-TAC se evidenciaron también 2 depósitos de radiotrazador a nivel axilar. Ambos estaban localizados en el nivel I, el de menor actividad estaba localizado junto a la pared costal (Imagen 52).



**Imagen 52: SPECT-TAC de la paciente 14 del grupo B. Serie de cortes axiales de fusión.**

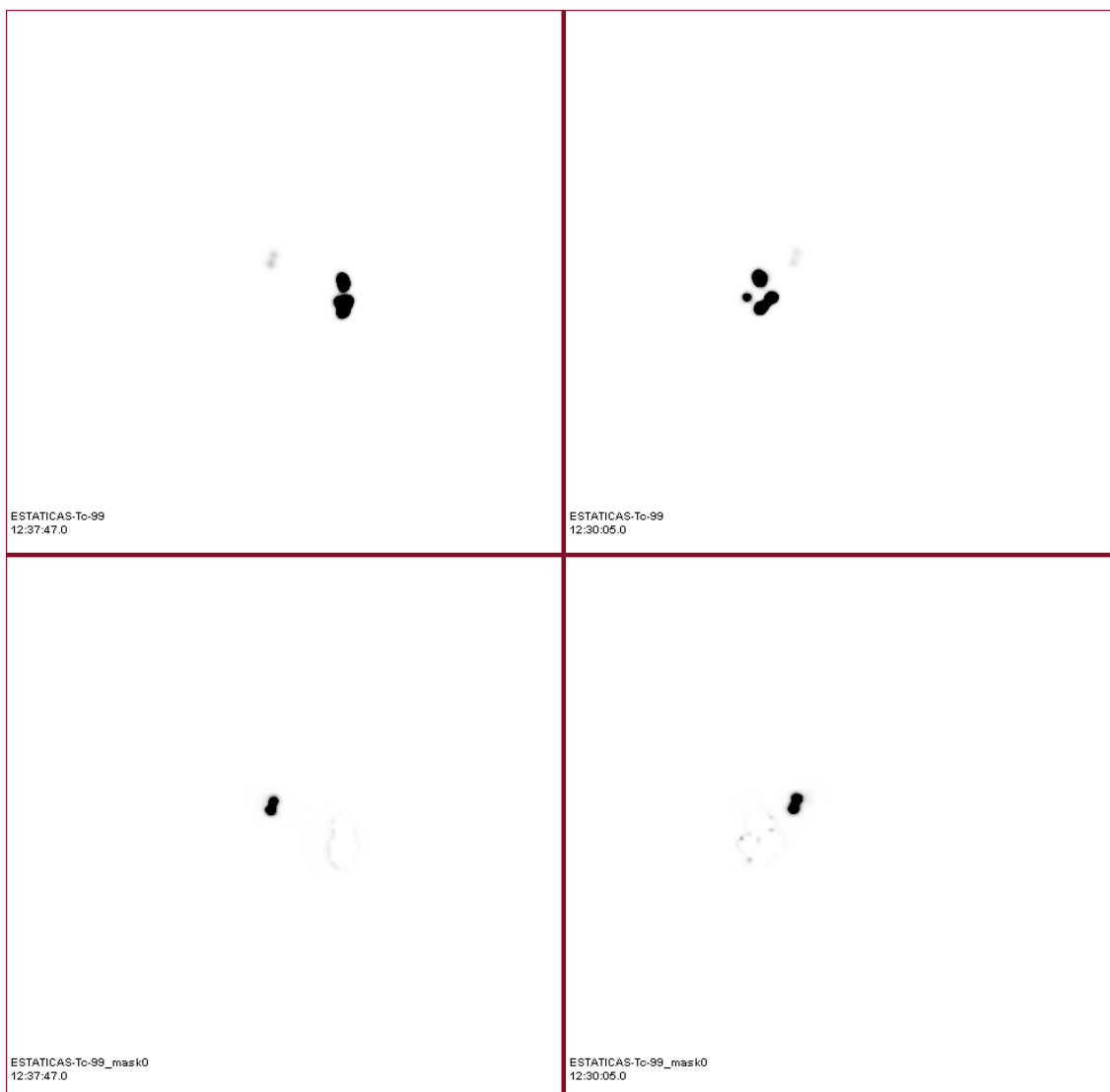
En el procedimiento quirúrgico se localizó un único ganglio centinela (600 cps). No se evidenció actividad axilar significativa tras extirpar dicho ganglio (2 cps). Tanto las imágenes planares como la SPECT-TAC tuvieron un falso positivo. El ganglio centinela resultó positivo para malignidad.

### 6.2.2.2.5.- Falsos negativos de las imágenes.

Las imágenes planares tuvieron 3 falsos negativos en 2 pacientes. La SPECT-TAC tuvo dos falsos negativos en una de esas pacientes. Se presentan a continuación los falsos negativos de las imágenes.

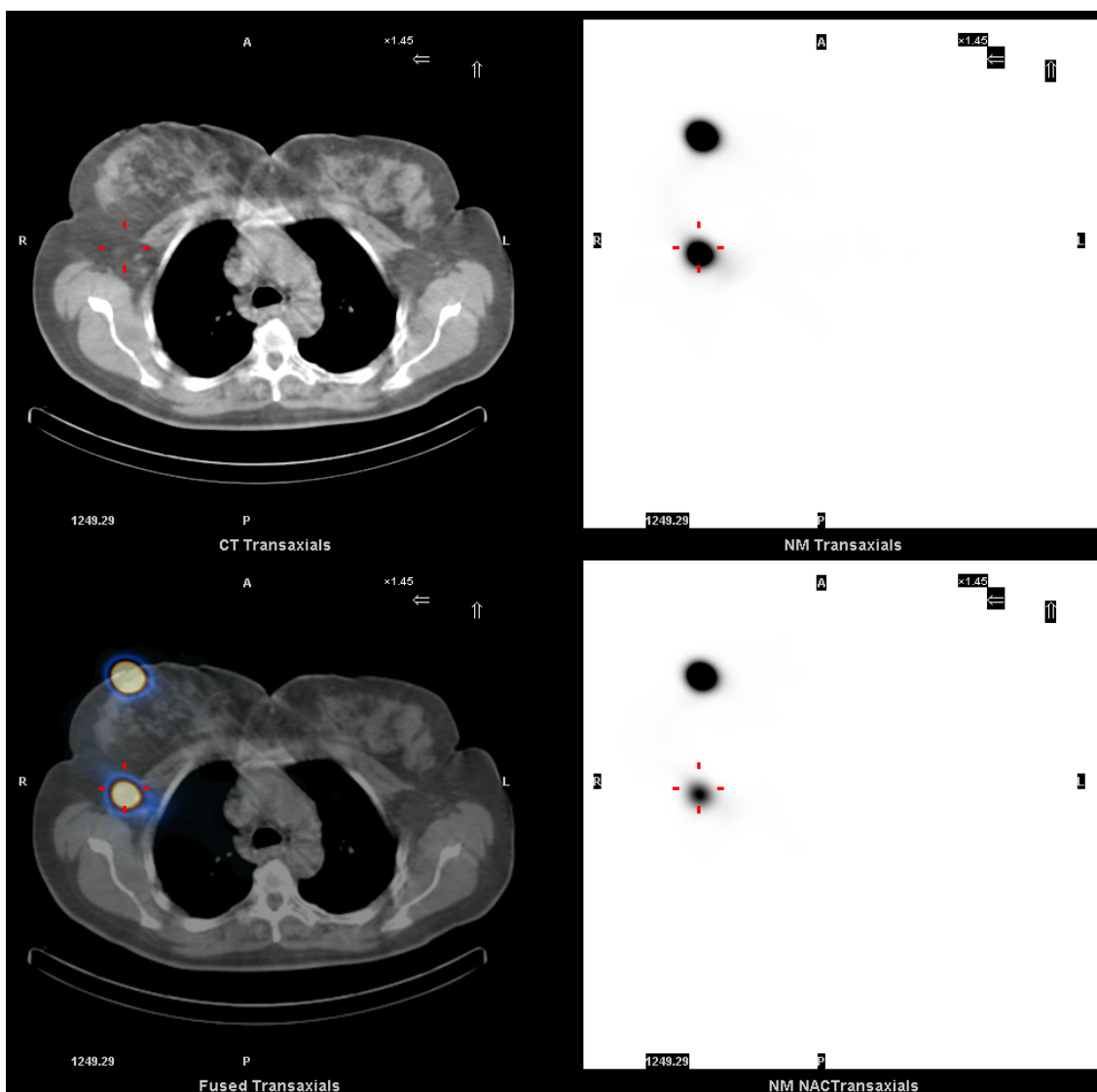
#### Caso 26: Paciente número 2 del grupo B (Tabla 21).

En las imágenes planares se observaron dos depósitos de radiotrazador muy próximos que fueron interpretados como dos ganglios centinela (Imagen 53).



**Imagen 53: Imágenes planares de la paciente 2 del grupo B. Proyecciones lateral derecha y anterior sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenciaron también dos depósitos de radiotrazador, que fueron interpretados como ganglios centinela. El depósito más caudal, de mayor actividad estaba localizado en la tac en una zona con varios ganglios linfáticos (arriba a la izquierda en la Imagen 54).



**Imagen 54: SPECT-TAC de la paciente 2 del grupo B. Cortes axiales de tac, SPECT, fusión y SPECT sin corrección de atenuación.**

En el procedimiento quirúrgico se localizaron 4 ganglios centinela. Dos de mayor actividad (1800 cps y 1300 cps) y otros 2 de menor actividad junto a los anteriores (228 cps y 210 cps). Tanto la SPECT-TAC como las imágenes planares tuvieron 2 falsos negativos. Los dos ganglios centinela de mayor actividad resultaron positivos para malignidad, los otros dos negativos.

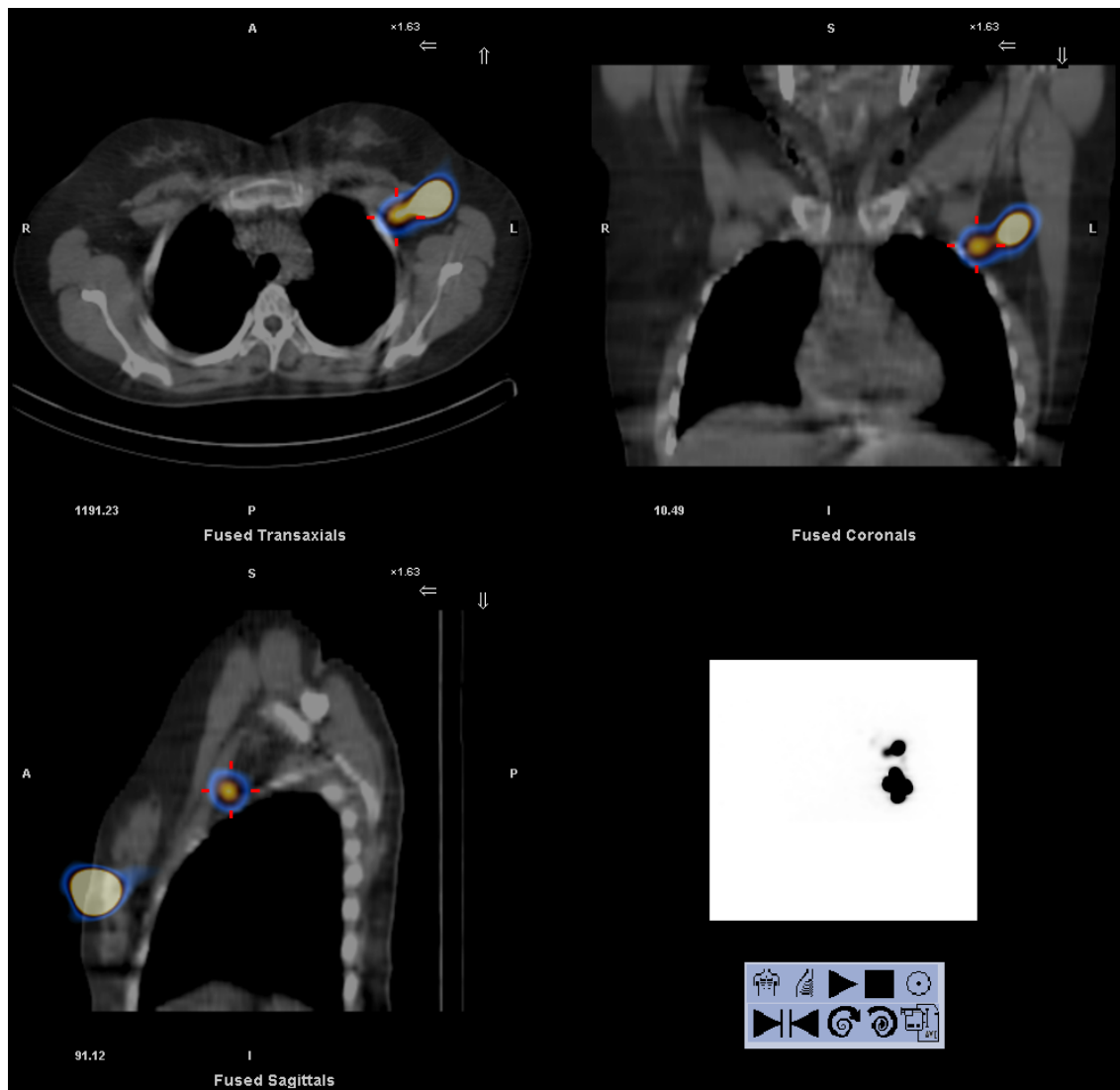
**Caso 27: Paciente número 13 del grupo B (Tabla 21).**

En las imágenes planares de la paciente 13 del grupo B se observó un depósito de radiotrazador de elevada intensidad, localizado craneal y posterior a los puntos de inyección, que fue interpretado como un ganglio centinela (Imagen 55).



**Imagen 55: Imágenes planares de la paciente 13 del grupo B. Proyecciones anterior y lateral izquierda sin y con enmascaramiento de los puntos de inyección.**

En la SPECT-TAC se evidenció un depósito de radiotrazador de elevada intensidad en el nivel I axilar, y se evidenció otro depósito de menor actividad en el nivel II (marcado con una cruz en la Imagen 56).



**Imagen 56: SPECT-TAC de la paciente 13 del grupo B. Corte axial, coronal y sagital de fusión e imagen MIP.**

En el procedimiento quirúrgico se localizaron dos ganglios centinela, uno de mayor actividad en el nivel I (5000 cps), y otro de menor actividad en el nivel II (560 cps). Las imágenes planares tuvieron un falso negativo mientras que la SPECT-TAC determinó correctamente el número y localización de los ganglios centinela. Los dos ganglios centinela resultaron negativos para malignidad.

*6.2.2.2.6.- Comparación entre imágenes planares y SPECT-TAC.*

Los falsos positivos fueron 2 ganglios centinela en dos pacientes en ambas técnicas de imagen. El 7,28% de los depósitos localizados en las imágenes planares fueron falsos positivos de ambas técnicas de imagen.

Los 2 ganglios centinela considerados como falsos negativos en la SPECT-TAC lo fueron también en las imágenes planares. Las imágenes planares presentaron otro falso negativo en otra paciente. El 8% de los depósitos encontrados en la cirugía fueron falsos negativos de la SPECT-TAC y el 12% fueron falsos negativos de las imágenes planares.

Las imágenes planares y la SPECT-TAC fueron discordantes en 1 de 14 pacientes del grupo B (7,14%). En esta paciente la SPECT-TAC predijo correctamente el número y localización de los ganglios centinela.

## 6.2.3.- ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS GANGLIOS CENTINELA.

### 6.2.3.1.- Grupo A.

En las 120 pacientes incluidas en el grupo A, el tratamiento quirúrgico del tumor primario fue tumorectomía en 95 pacientes (79,17%), cuadrantectomía en 11 pacientes (9,17%) y mastectomía en 14 pacientes (11,67%).

De las 117 pacientes en las que se encontraron ganglios centinela, en 89 pacientes (76,07%) los ganglios centinela no presentaron metástasis tumorales. En 28 pacientes se demostraron metástasis axilares linfáticas (23,93%). En una de las 3 pacientes (2,5% del total del grupo A) en las que no se encontró el ganglio centinela existieron metástasis ganglionares.

De los 207 ganglios encontrados en el procedimiento quirúrgico, 45 resultaron presentar metástasis tumorales (21,74%), mientras que 162 (78,26%) se encontraban libres de enfermedad.

La clasificación N de las pacientes del grupo A en las que se localizó el ganglio centinela fue pN0sn en 89 pacientes, pN1a en 24 pacientes, pN2a en 4 pacientes. En las que no se encontró el ganglio centinela fue pN0 en 2 pacientes y pN2a en una paciente.

El tamaño tumoral en las pacientes con metástasis linfáticas (media 20,60 mm) fue significativamente mayor que el tamaño tumoral de las pacientes que no presentaron metástasis linfáticas (media 16,05 mm), con una  $P < 0,005$ .

### 6.2.3.2.- Grupo B.

En las 14 pacientes incluidas en el grupo B, el tratamiento quirúrgico del tumor primario fue tumorectomía en 4 pacientes (28,57%), cuadrantectomía en 3 pacientes (21,43%) y mastectomía en 7 pacientes (50%).

De las 12 pacientes en las que se encontraron ganglios centinela, en 8 pacientes (66,67%) los ganglios centinela no presentaron metástasis tumorales. En 4 pacientes (33,33%) se encontraron metástasis linfáticas.

De los 25 ganglios centinela localizados en la cirugía, 5 (20%) presentaron metástasis tumorales y 20 (80%) se encontraban libres de enfermedad.

La clasificación N de las pacientes del grupo B en las que se encontró el ganglio centinela fue pN0 en 5 pacientes, pN1a en 6 pacientes y pN2a en 1 paciente. Hubo 3 falsos negativos de la biopsia selectiva del ganglio centinela para detectar metástasis linfáticas en este grupo de pacientes. En las pacientes en las que no se encontró el ganglio centinela fue pN0 en una y pN1a en la otra.

## 6.2.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### 6.2.4.1.- Grupo A.

#### 6.2.4.1.1.- Índice de migración y tasas de identificación prequirúrgica.

De las 120 pacientes incluidas en el grupo A se identificaron ganglios centinela durante el procedimiento quirúrgico en 117 pacientes. Se obtuvo una tasa o índice de migración del 97,5%.

Las imágenes planares observaron depósitos de radiotrazador que fueron interpretados como ganglios centinela en 115 pacientes (Tabla 20). Tras comprobar estos hallazgos en el quirófano, de estos 115 pacientes, uno no presentó actividad radiactiva axilar que pudiese corresponder a un ganglio centinela, por lo que la tasa identificación prequirúrgica de ganglios centinela en las imágenes planares fue del 95%. En 3 de las 5 pacientes en las que no se encontraron ganglios centinela en las imágenes planares, se localizaron en el procedimiento quirúrgico.

En la SPECT-TAC se observaron depósitos de radiotrazador interpretados como ganglios centinela en 117 pacientes (Tabla 20). Se comprobaron estos hallazgos en el procedimiento quirúrgico y a todas las pacientes se les localizaron ganglios centinela, por lo que la tasa de identificación prequirúrgica de la SPECT-TAC fue igual al índice de migración; 97,5%.

#### 6.2.4.1.2.- Tablas de contingencia cruzadas.

##### 6.2.4.1.2.1.- Imágenes planares.

Inicialmente se creó la tabla cruzada entre las imágenes planares y la cirugía (Tabla 22).

En las imágenes planares no se observaron ganglios centinela en 5 pacientes, en 3 de ellas (60%) se encontraron ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico (1 ganglio centinela en dos pacientes y dos ganglios centinela en una paciente).

De las 49 pacientes en las que en las imágenes planares se observó un único depósito, en 42 casos (85,7%) se extirpó un ganglio centinela y en los otros 7 dos (14,3%).

En 50 de las pacientes se interpretó que existían 2 ganglios centinela utilizando las imágenes planares. En 44 de ellas (88%) se extirparon dos ganglios centinela, en una (2%) no se encontraron ganglios centinela, en 4 (8%) se extirpó un ganglio centinela y en una (2%) se extirparon 3 ganglios centinela.

En 10 pacientes se interpretó la existencia de 3 ganglios centinela en las imágenes planares. En 7 de ellas (70%) se extirparon 3 ganglios centinela, en 2 (20%) se extirparon 4 ganglios centinela y en una (10%) 5 ganglios centinela.

De las 3 pacientes en las que se interpretó la existencia de 4 ganglios centinela en las imágenes planares, se extirparon 3 en una (33,3%), 4 en otra (33,3%) y 5 otra (33,3%).

De las 3 pacientes en las que se interpretó la existencia de 5 ganglios centinela en las imágenes planares se extirparon 1 en una (33,3%), 3 en otra (33,3%) y 5 otra (33,3%).

Tabla 22: Tabla de contingencia cruzada entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo A.

		CIRUGÍA						Total	
		0	1	2	3	4	5		
IMÁGENES PLANARES	0	Número	2	2	1	0	0	0	5
		% de PLANAR	40%	40%	20%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	66,7%	4,1%	1,9%	0%	0%	0%	4,2%
		% de Total	1,7%	1,7%	0,8%	0%	0%	0%	4,2%
	1	Número	0	42	7	0	0	0	49
		% de PLANAR	0%	85,7%	14,3%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	0%	85,7%	13,2%	0%	0%	0%	40,8%
		% de Total	0%	35%	5,8%	0%	0%	0%	40,8%
	2	Número	1	4	44	1	0	0	50
		% de PLANAR	2%	8%	88%	2%	0%	0%	100%
		% de QX	33,3%	8,2%	83%	10%	0%	0%	41,7%
		% de Total	0,8%	3,3%	36,7%	0,8%	0%	0%	41,7%
	3	Número	0	0	0	7	2	1	10
		% de PLANAR	0%	0%	0%	70%	20%	10%	100%
		% de QX	0%	0%	0%	70%	66,7%	50%	8,3%
		% de Total	0%	0%	0%	5,8%	1,7%	0,8%	8,3%
	4	Número	0	0	1	1	1	0	3
		% de PLANAR	0%	0%	33,3%	33,3%	33,3%	0%	100%
		% de QX	0%	0%	1,9%	10%	33,3%	0%	2,5%
	% de Total	0%	0%	0,8%	0,8%	0,8%	0%	2,5%	
5	Número	0	1	0	1	0	1	3	
	% de PLANAR	0%	33,3%	0%	33,3%	0%	33,3%	100%	
	% de QX	0%	2%	0%	10%	0%	50%	2,5%	
	% de Total	0%	0,8%	0%	0,8%	0%	0,8%	2,5%	
Total	Número	3	49	53	10	3	2	120	
	% de PLANAR	2,5%	40,8%	44,2%	8,3%	2,5%	1,7%	100%	
	% de QX	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
	% de Total	2,5%	40,8%	44,2%	8,3%	2,5%	1,7%	100%	

Desde el punto de vista de los hallazgos quirúrgicos, cuando en el procedimiento quirúrgico no se encontraron ganglios centinela, en las imágenes planares no se habían localizado depósitos en el 66% de los casos. Cuando se extirpó un ganglio centinela, en las imágenes planares se había visto un ganglio centinela en el 85,7% de los casos. Cuando se extirparon 2 ganglios centinela, en las imágenes planares se habían interpretado 2 en el 83% de los casos. Cuando se extirparon 3 ganglios centinela, en las imágenes planares se habían interpretado 3 ganglios en el 70% de los casos. Cuando se extirparon 4 ganglios centinela, en las imágenes planares se habían interpretado 4 ganglios en el 33,3% de los casos. Cuando se extirparon 5 ganglios centinela, en las imágenes planares se habían interpretado 5 ganglios en el 50% de los casos.

## 6.2.4.1.2.2.- SPECT-TAC.

También se creó una tabla de contingencia cruzada entre la SPECT-TAC y la cirugía (Tabla 23).

		CIRUGÍA							Total
		0	1	2	3	4	5		
SPECT-TAC	0	Número	3	0	0	0	0	0	3
		% de SPECT	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	100%	0%	0%	0%	0%	0%	2,5%
		% de Total	2,5%	0%	0%	0%	0%	0%	2,5%
	1	Número	0	48	1	0	0	0	49
		% de SPECT	0%	98%	2%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	0%	98%	1,9%	0%	0%	0%	40,8%
		% de Total	0%	40%	0,8%	0%	0%	0%	40,8%
	2	Número	0	1	52	1	0	0	54
		% de SPECT	0%	1,9%	96,3%	1,9%	0%	0%	100%
		% de QX	0%	2%	98,1%	10%	0%	0%	45%
		% de Total	0%	0,8%	43,3%	0,8%	0%	0%	45%
	3	Número	0	0	0	9	0	1	10
		% de SPECT	0%	0%	0%	90%	0%	10%	100%
		% de QX	0%	0%	0%	90%	0%	50%	8,3%
		% de Total	0%	0%	0%	7,5%	0%	0,8%	8,3%
	4	Número	0	0	0	0	3	0	3
		% de SPECT	0%	0%	0%	0%	100%	0%	100%
	% de QX	0%	0%	0%	0%	100%	0%	2,5%	
	% de Total	0%	0%	0%	0%	2,5%	0%	2,5%	
5	Número	0	0	0	0	0	1	1	
	% de SPECT	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%	
	% de QX	0%	0%	0%	0%	0%	50%	0,8%	
	% de Total	0%	0%	0%	0%	0%	0,8%	0,8%	
Total	Número	3	49	53	10	3	2	120	
	% de SPECT	2,5%	40,8%	44,2%	8,3%	2,5%	1,7%	100%	
	% de QX	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
	% de Total	2,5%	40,8%	44,2%	8,3%	2,5%	1,7%	100%	

En la SPECT-TAC no se observaron ganglios centinela en 3 pacientes; en ninguna de las 3 se encontraron ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico.

De los 49 casos en los que en la SPECT-TAC se interpretó la existencia de un ganglio centinela, en 48 (98%) se encontró un ganglio centinela en el procedimiento quirúrgico, y en una (2%) paciente se encontraron 2 ganglios centinela.

En 54 de las pacientes se interpretó que existían 2 ganglios centinela utilizando la SPECT-TAC. En 52 de ellas (96,3%) se extirparon dos ganglios centinela, en una (1,9%) se extirpó un ganglio centinela y en otra (1,9%) se extirparon 3 ganglios centinela.

En 10 pacientes se interpretó la existencia de 3 ganglios centinela en la SPECT-TAC. En 9 de ellas (90%) se extirparon 3 ganglios centinela y en una (10%) 5 ganglios centinela.

De las 3 pacientes en las que se interpretó la existencia de 4 ganglios centinela en la SPECT-TAC, se extirparon 4 ganglios centinela en los 3 casos (100%)

Solo en una paciente se interpretó la existencia de 5 ganglios centinela en la SPECT-TAC y se encontraron 5 ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico (100%).

Desde el punto de vista de los hallazgos quirúrgicos, cuando en el procedimiento quirúrgico no se encontraron ganglios centinela, en la SPECT-TAC no se habían localizado depósitos en el 100% de los casos. Cuando se extirpó un ganglio centinela, en la SPECT-TAC se había visto un ganglio centinela en el 98% de los casos. Cuando se extirparon 2 ganglios centinela, en la SPECT-TAC se habían interpretado 2 ganglios centinela en el 98,1% de los casos. Cuando se extirparon 3 ganglios centinela, en la SPECT-TAC se habían interpretado 3 ganglios en el 90% de los casos. Cuando se extirparon 4 ganglios centinela, en la SPECT-TAC se habían interpretado 4 ganglios en el 100% de los casos. Cuando se extirparon 5 ganglios centinela, en la SPECT-TAC se habían interpretado 5 ganglios en el 50% de los casos.

#### *6.2.4.1.3.- Test de McNemar-Bowker.*

El test de McNemar-Bowker dio como resultado que en ninguna de las dos pruebas evaluadas (SPECT-TAC e imágenes planares) se encontraron resultados discordantes con los hallazgos intraoperatorios.

Tampoco se encontró que los resultados obtenidos en las imágenes planares convencionales y en la SPECT-TAC fueran discordantes.

#### 6.2.4.1.4.- Concordancia entre las técnicas.

##### 6.2.4.1.4.1.- Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía.

Se preparó la tabla para el cálculo de la concordancia entre las imágenes planares y la cirugía. Se dispusieron el número de ganglios encontrados en cada paciente por cada técnica. Los acuerdos se encuentran en la diagonal de izquierda a derecha y de arriba abajo (Tabla 24).

**Tabla 24: Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo A.**

		CIRUGÍA					
		0	1	2	3	4	5
IMÁGENES PLANARES	N						
	0	2	2	1	0	0	0
	1	0	42	7	0	0	0
	2	1	4	44	1	0	0
	3	0	0	0	7	2	1
	4	0	0	1	1	1	0
5	0	1	0	1	0	1	

El porcentaje de acuerdo observado entre ambas técnicas fue de 80,83% (97 de 120 pacientes). El índice de concordancia kappa simple fue de 0,70 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,59 y 0,81. El índice de concordancia kappa ponderado por el método cuadrático fue de 0,73 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,57 y 0,89.

Los índices kappa por número de ganglios encontrados en las imágenes planares respecto a los hallazgos quirúrgicos, así como su intervalo de confianza, pueden consultarse en la Tabla 25.

**Tabla 25: Índices kappa entre las imágenes planares y la cirugía por número de ganglios en el grupo A.**

Número de Ganglios	Kappa	Intervalo de confianza 95%
0	0,48	0,05-0,92
1	0,76	0,64-0,88
2	0,74	0,62-0,86
3	0,67	0,43-0,92
4	0,32	0,18-0,81
5	0,39	0,16-0,94

#### 6.2.4.1.4.2.- Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía.

Se preparó la tabla para el cálculo de la concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía. Se dispusieron el número de ganglios encontrados en cada paciente por cada técnica. Los acuerdos se encuentran en la diagonal de izquierda a derecha y de arriba abajo (Tabla 26).

**Tabla 26: Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía en el grupo A.**

		CIRUGÍA					
		0	1	2	3	4	5
SPECT-TAC	N						
	0	3	0	0	0	0	0
	1	0	48	1	0	0	0
	2	0	1	52	1	0	0
	3	0	0	0	9	0	1
	4	0	0	0	0	3	0
5	0	0	0	0	0	1	

El porcentaje de acuerdo observado entre ambas técnicas fue de 96,67% (116 de 120 pacientes). El índice de concordancia kappa simple fue de 0,95 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,90 y 1,00. El índice de concordancia kappa ponderado por el método cuadrático fue de 0,96 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,91 y 1,00.

Los índices kappa por número de ganglios encontrados en la SPECT-TAC respecto a los hallazgos quirúrgicos, así como su intervalo de confianza, pueden consultarse en la Tabla 27.

**Tabla 27: Índices kappa entre la SPECT-TAC y la cirugía por número de ganglios en el grupo A.**

Número de Ganglios	Kappa	Intervalo de confianza 95%
0	1,00	1,00-1,00
1	0,96	0,92-1,01
2	0,95	0,89-1,01
3	0,89	0,74-1,04
4	1,00	1,00-1,00
5	0,66	0,04-1,28

## 6.2.4.1.4.3.- Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC.

Se preparó la tabla para el cálculo de la concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC. Se dispusieron el número de ganglios encontrados en cada paciente por cada técnica. Los acuerdos se encuentran en la diagonal de izquierda a derecha y de arriba abajo (Tabla 28).

Tabla 28: Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC en el grupo A.

		SPECT-TAC					
		0	1	2	3	4	5
IMÁGENES PLANARES	N						
	0	2	3	0	0	0	0
	1	0	42	7	0	0	0
	2	1	3	46	0	0	0
	3	0	0	0	8	2	0
	4	0	0	1	1	1	0
5	0	1	0	1	0	1	

El porcentaje de acuerdo observado entre ambas técnicas fue de 83,33% (100 de 120 pacientes). El índice de concordancia kappa simple fue de 0,74 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,64 y 0,84. El índice de concordancia kappa ponderado por el método cuadrático fue de 0,77 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,60 y 0,91.

Los índices kappa por número de ganglios entre las imágenes planares y la SPECT-TAC, así como su intervalo de confianza, pueden consultarse en la Tabla 29.

Tabla 29: Índices kappa entre las imágenes planares y la SPECT-TAC por número de ganglios en el grupo A.

Número de Ganglios	Kappa	Intervalo de confianza 95%
0	0,48	0,05-0,91
1	0,76	0,64-0,88
2	0,78	0,67-0,89
3	0,70	0,47-0,93
4	0,32	-0,17-0,81
5	0,39	-0,16-0,93

**6.2.4.1.5.- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Eficacia de las técnicas de imagen.**

**6.2.4.1.5.1.- Imágenes planares.**

En las imágenes planares se interpretó la existencia de 206 ganglios centinela, de los que 191 fueron localizados en el procedimiento quirúrgico. Se localizaron, en el procedimiento quirúrgico, otros 16 ganglios centinela que no habían sido localizados en las imágenes planares.

Para calcular la eficacia y la seguridad de las imágenes planares para localizar ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico se creó la Tabla 30.

**Tabla 30: Relación entre el resultado de las imágenes planares y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo A.**

		CIRUGÍA		
		Positivo	Negativo	Total
PLANAR	Positivo	191	15	206
	Negativo	16	X-15	X+1
	Total	207	X	207+X

En la Tabla 30 figura una “X” en la casilla del total de negativos en el procedimiento quirúrgico, debido a la imposibilidad de cuantificar los verdaderos negativos y, por lo tanto, el total de negativos. Los verdaderos negativos fueron definidos como aquellos ganglios linfáticos que no mostraban depósito de radiotrazador en las imágenes planares y no mostraban actividad radiactiva, medible con la sonda gammadetectora, en el procedimiento quirúrgico. Para obtener el número exacto de verdaderos negativos sería necesario extirpar los ganglios linfáticos que no presentaban actividad radiactiva en el procedimiento quirúrgico, lo que iría en contra del concepto mismo de la biopsia selectiva del ganglio centinela y hubiese exigido, como mínimo, realizar una linfadenectomía axilar incluyendo los tres niveles axilares. Por este motivo, no fue posible calcular en porcentaje exacto la especificidad y el valor predictivo negativo. Se asignó el valor “X-15” a los verdaderos negativos de las imágenes planares ya que se obtuvieron 15 falsos positivos con esta técnica.

La sensibilidad de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{191}{191+16}$ ; lo que dio como resultado una sensibilidad de 92,27%.

La especificidad de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-15}{X}$ .

El valor predictivo positivo de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{191}{191+15}$ ; lo que dio como resultado un valor predictivo positivo de 92,72%.

El valor predictivo negativo de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-15}{X+1}$ .

#### 6.2.4.1.5.2.- SPECT-TAC.

En la SPECT-TAC se interpretó la existencia de 204 ganglios centinela, de los que 203 fueron localizados en el procedimiento quirúrgico. Se localizaron, en el procedimiento quirúrgico, otros 4 ganglios centinela que no habían sido localizados en la SPECT-TAC.

Para calcular la validez y la seguridad de la SPECT-TAC para localizar ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico se creó la Tabla 31.

**Tabla 31: Relación entre el resultado de la SPECT-TAC y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo A.**

		CIRUGÍA		
		Positivo	Negativo	Total
SPECT-TAC	Positivo	203	1	204
	Negativo	4	X-1	X+3
	Total	207	X	207+X

En la Tabla 31 figura una “X” en la casilla del total de negativos en el procedimiento quirúrgico al igual que en la Tabla 30, debido a la imposibilidad de categorizar los verdaderos negativos. En este caso a la SPECT-TAC se le asignó el valor de “X-1” en verdaderos negativos, debido a que tuvo un falso positivo.

La sensibilidad de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{203}{203+4}$ ; lo que dio como resultado una sensibilidad de 98,07%.

La especificidad de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-1}{X}$ .

El valor predictivo positivo de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{203}{203+1}$ ; lo que dio como resultado un valor predictivo positivo de 99,51%.

El valor predictivo negativo de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-1}{X+3}$ .

#### 6.2.4.1.6.- Comparación de los resultados de las imágenes planares y la SPECT-TAC.

La tasa de identificación prequirúrgica fue mejor en la SPECT-TAC (97,5%) que en las imágenes planares (95%).

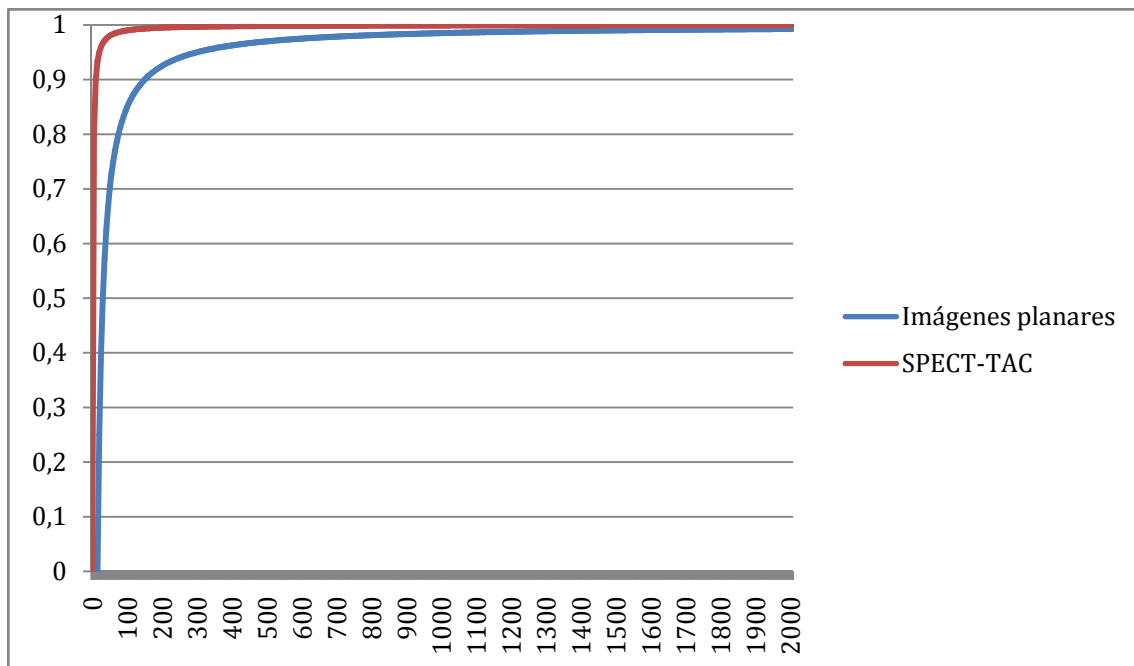
Respecto a los hallazgos quirúrgicos, valorando la capacidad de las técnicas para demostrar migración de radiotrazador a al menos un ganglio linfático, o demostrar la ausencia de migración del radiotrazador, la SPECT-TAC tuvo una concordancia perfecta con los hallazgos quirúrgicos. De los 117 pacientes en los que se encontró al menos 1 ganglio centinela, la SPECT-TAC identificó ganglios centinela en 117 pacientes (100%). En las 3 pacientes en las que no se localizaron ganglios centinela, en ninguna de las 3 se identificaron depósitos en la SPECT-TAC. Las imágenes planares encontraron ganglios centinela en 114 de las 117 pacientes (97,43%) en las que en el procedimiento quirúrgico se localizaron ganglios centinela y encontraron al menos un depósito en 1 de las 3 pacientes en las que en el quirófano no se localizaron ganglios centinela (33,33%). Teniendo en cuenta esta capacidad de las técnicas para demostrar migración del radiotrazador a al menos un ganglio, las imágenes planares tuvieron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 97,43%, 66,67%, 99,13% y 40% respectivamente. La SPECT-TAC fue superior en todos los aspectos, al tener una concordancia perfecta, todos los valores fueron 100%. Se hace necesario remarcar que estos valores se refieren a la capacidad de demostrar migración y no se refieren a la capacidad de identificar el número de ganglios, hecho que ha sido analizado con anterioridad.

La concordancia con los hallazgos quirúrgicos fue superior con la SPECT-TAC que con las imágenes planares convencionales. El porcentaje de acuerdo observado con los hallazgos quirúrgicos fue significativamente mejor utilizando la SPECT-TAC (96,67%) respecto a las imágenes planares (80,83%) con una  $P < 0,001$ .

El índice kappa simple fue mejor en la SPECT-TAC 0,95 frente a 0,70 de las imágenes planares. También fue superior el índice kappa ponderado por el método cuadrático, 0,96 de la SPECT-TAC frente a 0,73 de las imágenes planares.

En los dos índices las imágenes planares tuvieron una concordancia buena con los hallazgos intraoperatorios, mientras que la SPECT-TAC obtuvo una concordancia muy buena o casi perfecta. Los índices kappa por el número de ganglios también fueron superiores en la SPECT-TAC respecto a las imágenes planares, en las seis categorías desde 0 hasta 5 ganglios.

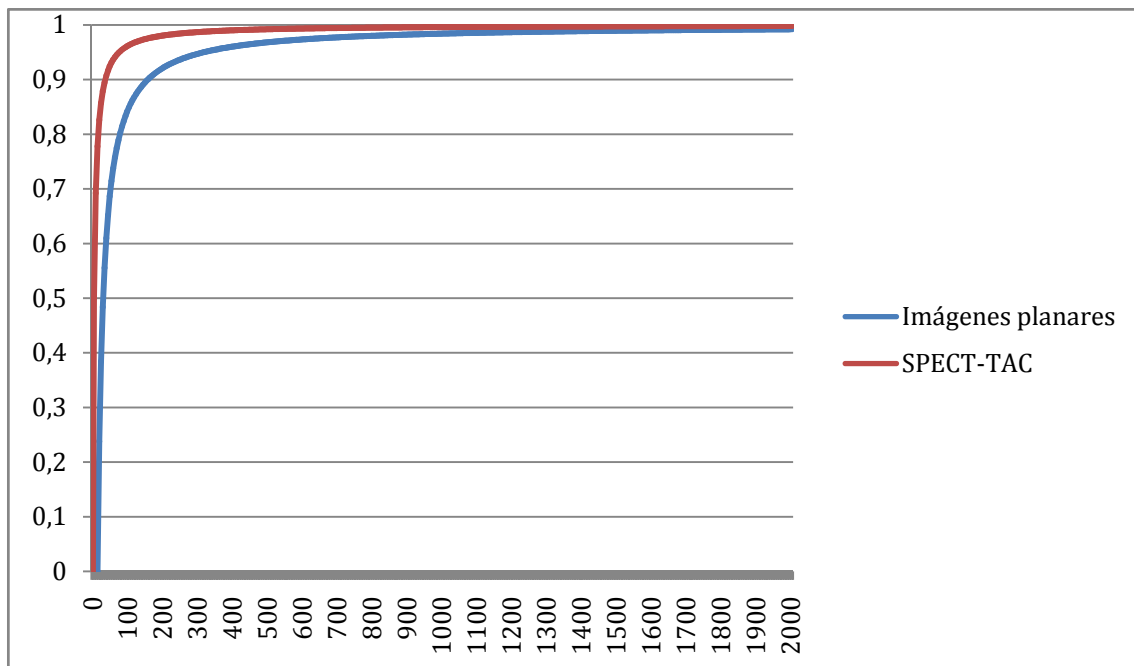
La SPECT-TAC mostró significativamente mejor sensibilidad que las imágenes planares convencionales para detectar ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico, un 98,07% frente a un 92,27% ( $P = 0,0117$ ).



**Gráfico 8: Especificidad de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo A.**

Respecto a la especificidad, a pesar de que no se pudieron calcular los porcentajes exactos de cada técnica, también resultó ser superior en la SPECT-TAC que en las imágenes planares, aunque ambos se expresaron en función de X, siendo X el total de ganglios negativos en el procedimiento quirúrgico. Las funciones de las especificidades representaron una hipérbola con una asíntota para valores de X mayores de 0 en la recta  $Y=1$  (especificidad 100%). Se representaron en el Gráfico 8 los valores de especificidad de cada técnica para valores de X entre 0 y 2000. En el Gráfico 8 se puede observar que la especificidad de la SPECT-TAC es siempre superior a la especificidad de las imágenes planares, siendo la diferencia menor conforme aumenta el valor de X y la curva se aproxima a  $Y=1$  (especificidad 100%).

El valor predictivo positivo de la SPECT-TAC (99,51%) fue significativamente mayor que el valor predictivo positivo de las imágenes planares (92,72%) con una  $P < 0,001$ .



**Gráfico 9: Valor predictivo negativo de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo A.**

En el valor predictivo negativo ocurrió algo similar a lo ocurrido en el cálculo de la especificidad, los valores predictivos negativos se expresaron también en función de X. Las funciones de los valores predictivos negativos representaron igualmente una hipérbola con una asíntota en  $Y=1$  (valor predictivo negativo=100%) para valores de X mayores de 0. Se representó de igual forma el valor predictivo negativo en el Gráfico 9 para valores de X entre 0 y 2000. El valor predictivo negativo de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela resultó ser siempre superior que el de las imágenes planares para todos los valores de  $X > 0$ .

### **6.2.4.2.- Grupo B.**

#### *6.2.4.2.1.- Índice de migración y tasas de identificación prequirúrgica.*

En las 14 pacientes incluidas en el grupo B se identificaron ganglios centinela durante el procedimiento quirúrgico en 12 pacientes. Se obtuvo una tasa de migración del 85,71%.

Las imágenes planares observaron depósitos de radiotrazador que fueron interpretados como ganglios centinela en 12 pacientes (Tabla 21). Tras comprobar estos hallazgos en el procedimiento quirúrgico, se encontraron ganglios centinela en las 12 pacientes, por lo que la tasa de identificación de ganglios centinela con las imágenes planares fue 85,71%.

En la SPECT-TAC se observaron de igual forma depósitos en 12 pacientes, que correspondían a las mismas pacientes, por lo que la tasa de identificación fue 85,71%.

#### *6.2.4.2.2.- Tablas de contingencia cruzadas.*

##### *6.2.4.2.2.1.- Imágenes planares*

En las imágenes planares no se observaron ganglios centinela en 2 pacientes; en ninguna de ellas se localizaron ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico (100%).

De las 5 pacientes en las que en las imágenes planares se observó un único depósito, en 4 casos (80%) se extirpó un ganglio centinela y en el otro dos (20%).

En 3 de las pacientes se interpretó que existían 2 ganglios centinela utilizando las imágenes planares. En una de ellas (33,3%) se extirparon dos ganglios centinela, en una (33,3%) se extirpó un ganglio centinela y en una (33,3%) se extirparon 4 ganglios centinela.

En 3 pacientes se interpretó la existencia de 3 ganglios centinela en las imágenes planares. En las tres pacientes (100%) se extirparon 3 ganglios centinela.

En una paciente se interpretó la existencia de 4 ganglios centinela en las imágenes planares y se extirparon 3 ganglios (100%).

Tabla 32: Tabla de contingencia cruzada entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo B.

		CIRUGÍA						Total	
		0	1	2	3	4	5		
IMÁGENES PLANARES	0	Número	2	0	0	0	0	0	2
		% de PLANAR	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	100%	0%	0%	0%	0%	0%	14,3%
		% de Total	14,3%	0%	0%	0%	0%	0%	14,3%
	1	Número	0	4	1	0	0	0	5
		% de PLANAR	0%	80%	20%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	0%	80%	50%	0%	0%	0%	35,7%
		% de Total	0%	28,6%	7,1%	0%	0%	0%	35,7%
	2	Número	0	1	1	0	1	0	3
		% de PLANAR	0%	33,3%	33,3%	0%	33,3%	0%	100%
		% de QX	0%	20%	50%	0%	100%	0%	21,4%
		% de Total	0%	7,1%	7,1%	0%	7,1%	0%	21,4%
	3	Número	0	0	0	3	0	0	3
		% de PLANAR	0%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
		% de QX	0%	0%	0%	75%	0%	0%	21,4%
		% de Total	0%	0%	0%	21,4%	0%	0%	21,4%
	4	Número	0	0	0	1	0	0	1
		% de PLANAR	0%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
		% de QX	0%	0%	0%	25%	0%	0%	7,1%
	% de Total	0%	0%	0%	7,1%	0%	0%	7,1%	
5	Número	0	0	0	0	0	0	0	
	% de PLANAR	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	
	% de QX	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	% de Total	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Total	Número	2	5	2	4	1	0	14	
	% de PLANAR	14,3%	35,7%	14,3%	28,6%	7,1%	0%	100%	
	% de QX	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
	% de Total	14,3%	35,7%	14,3%	28,6%	7,1%	0%	100%	

Desde el punto de vista de los hallazgos quirúrgicos, cuando en el procedimiento quirúrgico no se encontraron ganglios centinela, en las imágenes planares no se habían localizado depósitos en el 100% de los casos. Cuando se extirpó un ganglio centinela, en las imágenes planares se había visto un ganglio centinela en el 80% de los casos. Cuando se extirparon 2 ganglios centinela, en las imágenes planares se habían interpretado 2 en el 50% de los casos. Cuando se extirparon 3 ganglios centinela, en las imágenes planares se habían interpretado 3 ganglios en el 75% de los casos. Cuando se extirparon 4 ganglios centinela, en las imágenes planares se habían interpretado 4 ganglios en el 0% de los casos.

## 6.2.4.2.2.2.- SPECT-TAC.

También se creó una tabla de contingencia cruzada entre la SPECT-TAC y la cirugía (Tabla 33).

**Tabla 33: Tabla de contingencia cruzada entre la SPECT-TAC y la cirugía en el grupo B.**

		CIRUGÍA						Total	
		0	1	2	3	4	5		
SPECT-TAC	0	Número	2	0	0	0	0	0	2
		% de SPECT	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	100%	0%	0%	0%	0%	0%	14,3%
		% de Total	14,3%	0%	0%	0%	0%	0%	14,3%
	1	Número	0	4	0	0	0	0	4
		% de SPECT	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%
		% de QX	0%	80%	0%	0%	0%	0%	28,6%
		% de Total	0%	28,6%	0%	0%	0%	0%	28,6%
	2	Número	0	1	2	0	1	0	4
		% de SPECT	0%	25%	50%	0%	25%	0%	100%
		% de QX	0%	20%	100%	0%	0%	0%	28,6%
		% de Total	0%	7,1%	14,3%	0%	7,1%	0%	28,6%
	3	Número	0	0	0	3	0	0	3
		% de SPECT	0%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
	% de QX	0%	0%	0%	75%	0%	0%	21,3%	
	% de Total	0%	0%	0%	21,4%	0%	0%	21,3%	
4	Número	0	0	0	1	0	0	1	
	% de SPECT	0%	0%	0%	100%	0%	0%	100%	
	% de QX	0%	0%	0%	25%	0%	0%	7,1%	
	% de Total	0%	0%	0%	7,1%	0%	0%	7,1%	
5	Número	0	0	0	0	0	0	0	
	% de SPECT	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	
	% de QX	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	% de Total	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Total	Número	2	5	2	4	1	0	14	
	% de SPECT	14,3%	35,7%	14,3%	28,6%	7,1%	0%	100%	
	% de QX	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
	% de Total	14,3%	35,7%	14,3%	28,6%	7,1%	0%	100%	

En la SPECT-TAC no se observaron ganglios centinela en 2 pacientes; en ninguna de las 2 se encontraron ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico.

De los 4 casos en los que en la SPECT-TAC se interpretó la existencia de un ganglio centinela, en 4 (100%) se encontró un ganglio centinela en el procedimiento quirúrgico.

En 4 de las pacientes se interpretó que existían 2 ganglios centinela utilizando la SPECT-TAC. En 2 de ellas (50%) se extirparon dos ganglios centinela, en una (25%) se extirpó un ganglio centinela y en otra (25%) se extirparon 4 ganglios centinela.

En 3 pacientes se interpretó la existencia de 3 ganglios centinela en la SPECT-TAC. En las 3 (100%) se extirparon 3 ganglios centinela.

En una paciente se interpretó la existencia de 4 ganglios centinela en la SPECT-TAC y se extirparon solo 3.

Desde el punto de vista de los hallazgos quirúrgicos, cuando en el procedimiento quirúrgico no se encontraron ganglios centinela, en la SPECT-TAC no se habían localizado depósitos en el 100% de los casos. Cuando se extirpó un ganglio centinela, en la SPECT-TAC se había visto un ganglio centinela en el 80% de los casos. Cuando se extirparon 2 ganglios centinela, en la SPECT-TAC se habían interpretado 2 ganglios centinela en el 100% de los casos. Cuando se extirparon 3 ganglios centinela, en la SPECT-TAC se habían interpretado 3 ganglios en el 75% de los casos. Cuando se extirparon 4 ganglios centinela, en la SPECT-TAC se habían interpretado 4 ganglios en el 0% de los casos.

**6.2.4.2.3.- Test de McNemar-Bowker.**

No se aplicó el test de McNemar-Bowker en el grupo B por su reducido tamaño muestral.

**6.2.4.2.4.- Concordancia entre las técnicas.**

**6.2.4.2.4.1.- Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía.**

Se preparó la tabla para el cálculo de la concordancia entre las imágenes planares y la cirugía. Se dispusieron el número de ganglios encontrados en cada paciente por cada técnica, los acuerdos se encuentran en la diagonal de izquierda a derecha y de arriba abajo (Tabla 34).

**Tabla 34: Concordancia entre las imágenes planares y la cirugía en el grupo B.**

		CIRUGÍA					
		0	1	2	3	4	5
IMÁGENES PLANARES	0	2	0	0	0	0	0
	1	0	4	1	0	0	0
	2	0	1	1	0	1	0
	3	0	0	0	3	0	0
	4	0	0	0	1	0	0
	5	0	0	0	0	0	0

El porcentaje de acuerdo observado entre ambas técnicas fue de 71,43% (10 de 14 pacientes).

El índice de concordancia kappa simple fue de 0,62 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,32 y 0,92.

El índice de concordancia kappa ponderado por el método cuadrático fue de 0,82 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,42 y 1.

Los índices kappa por número de ganglios encontrados en las imágenes planares respecto a los hallazgos quirúrgicos no fueron calculados en el grupo B debido al reducido tamaño muestral.

#### 6.2.4.2.4.2.- Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía.

Se preparó la tabla para el cálculo de la concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía. Se dispusieron el número de ganglios encontrados en cada paciente por cada técnica, los acuerdos se encuentran en la diagonal de izquierda a derecha y de arriba abajo (Tabla 35).

**Tabla 35: Concordancia entre la SPECT-TAC y la cirugía en el grupo B.**

		CIRUGÍA					
		N	0	1	2	3	4
SPECT-TAC	0	2	0	0	0	0	0
	1	0	4	0	0	0	0
	2	0	1	2	0	1	0
	3	0	0	0	3	0	0
	4	0	0	0	1	0	0
	5	0	0	0	0	0	0

El porcentaje de acuerdo observado entre ambas técnicas fue de 78,57% (11 de 14 pacientes).

El índice de concordancia kappa simple fue de 0,72 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,46 y 0,99.

El índice de concordancia kappa ponderado por el método cuadrático fue de 0,85 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,36 y 1,00.

Los índices kappa por número de ganglios encontrados en la SPECT-TAC respecto a los hallazgos quirúrgicos no fueron calculados en el grupo B debido al reducido tamaño muestral.

#### 6.2.4.2.4.3.- Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC.

Se preparó la tabla para el cálculo de la concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC. Se dispusieron el número de ganglios encontrados en cada paciente por cada técnica, los acuerdos se encuentran en la diagonal de izquierda a derecha y de arriba abajo (Tabla 36).

**Tabla 36: Concordancia entre las imágenes planares y la SPECT-TAC en el grupo B.**

		SPECT-TAC					
		0	1	2	3	4	5
IMÁGENES PLANARES	N						
	0	2	0	0	0	0	0
	1	0	4	1	0	0	0
	2	0	0	3	0	0	0
	3	0	0	0	3	0	0
	4	0	0	0	0	1	0
5	0	0	0	0	0	0	

El porcentaje de acuerdo observado entre ambas técnicas fue de 92,86% (13 de 14 pacientes).

El índice de concordancia kappa simple fue de 0,91 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,73 y 1,00.

El índice de concordancia kappa ponderado por el método cuadrático fue de 0,97 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,62 y 1,00.

Los índices kappa por número de ganglios encontrados en las imágenes planares respecto a los encontrados en la SPECT-TAC no fueron calculados en el grupo B debido al reducido tamaño muestral.

**6.2.4.2.5.- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Eficacia de las técnicas de imagen.**

**6.2.4.2.5.1.- Imágenes planares.**

En las imágenes planares se interpretó la existencia de 24 ganglios centinela, de los que 22 fueron localizados en el procedimiento quirúrgico. Se localizaron, en el procedimiento quirúrgico, otros 3 ganglios centinela que no habían sido localizados en las imágenes planares.

Para calcular la eficacia y la seguridad de las imágenes planares para localizar ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico se creó la Tabla 37.

**Tabla 37: Relación entre el resultado de las imágenes planares y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo B.**

		CIRUGÍA		
		Positivo	Negativo	Total
PLANAR	Positivo	22	2	24
	Negativo	3	X-2	X+1
	Total	25	X	25+X

En la Tabla 37 figura una "X" en la casilla del total de negativos en el procedimiento quirúrgico, al igual que en el grupo A debido a la imposibilidad de cuantificar los verdaderos negativos y por lo tanto el total de negativos. Se asignó el valor "X-2" a los verdaderos negativos de las imágenes planares ya que se obtuvieron 2 falsos positivos con esta técnica.

La sensibilidad de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{22}{22+3}$ ; lo que dio como resultado una sensibilidad de 88%.

La especificidad de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-2}{X}$ .

El valor predictivo positivo de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{22}{22+2}$ ; lo que dio como resultado un valor predictivo positivo de 91,67%.

El valor predictivo negativo de las imágenes planares para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-2}{X+1}$ .

## 6.2.4.2.5.2.- SPECT-TAC.

En la SPECT-TAC se interpretó la existencia de 25 ganglios centinela, de los que 23 fueron localizados en el procedimiento quirúrgico. Se localizaron, en el procedimiento quirúrgico, otros 2 ganglios centinela que no habían sido localizados en la SPECT-TAC.

Para calcular la validez y la seguridad de la SPECT-TAC para localizar ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico se creó la Tabla 38.

**Tabla 38: Relación entre el resultado de la SPECT-TAC y la presencia o ausencia de ganglios centinela en la cirugía en el grupo B.**

		CIRUGÍA		
		Positivo	Negativo	Total
SPECT-TAC	Positivo	23	2	25
	Negativo	2	X-2	X
	Total	25	X	25+X

En la Tabla 38 figura una "X" en la casilla del total de negativos en el procedimiento quirúrgico, debido a la imposibilidad de categorizar los verdaderos negativos. En este caso a la SPECT-TAC se le asignó el valor de "X-2" en verdaderos negativos, debido a que tuvo dos falsos positivos.

La sensibilidad de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{23}{23+2}$ ; lo que dio como resultado una sensibilidad de 92%.

La especificidad de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-2}{X}$ .

El valor predictivo positivo de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{23}{23+2}$ ; lo que dio como resultado un valor predictivo positivo de 92%.

El valor predictivo negativo de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico fue  $\frac{X-2}{X}$ .

#### 6.2.4.2.6.- Comparación de los resultados de las imágenes planares y la SPECT-TAC.

La tasa de identificación prequirúrgica fue mejor igual en las dos técnicas (85,71%).

Respecto a los hallazgos quirúrgicos, valorando la capacidad de las técnicas para demostrar migración de radiotrazador a al menos un ganglio linfático o demostrar la ausencia de migración del radiotrazador, tanto las imágenes planares como la SPECT-TAC tuvieron una concordancia perfecta con los hallazgos quirúrgicos en el grupo B. Cuando las técnicas de imagen observaron al menos un ganglio centinela (12 pacientes) en el procedimiento quirúrgico se localizaron ganglios centinela. En ninguno de los 2 casos en los que no se encontraron ganglios centinela con las técnicas de imagen se localizaron ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico.

La concordancia con los hallazgos quirúrgicos fue superior con la SPECT-TAC que con las imágenes planares convencionales. El porcentaje de acuerdo observado con los hallazgos quirúrgicos fue mejor utilizando la SPECT-TAC (78,57%) respecto a las imágenes planares (71,43%) aunque no resultó estadísticamente significativo.

El índice kappa simple fue mejor en la SPECT-TAC, 0,72 frente a 0,68 de las imágenes planares. También fue superior el índice kappa ponderado por el método cuadrático, 0,85 de la SPECT-TAC frente a 0,82 de las imágenes planares.

La SPECT-TAC mostró mejor sensibilidad que las imágenes planares convencionales para detectar ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico, un 92% frente a un 88%.

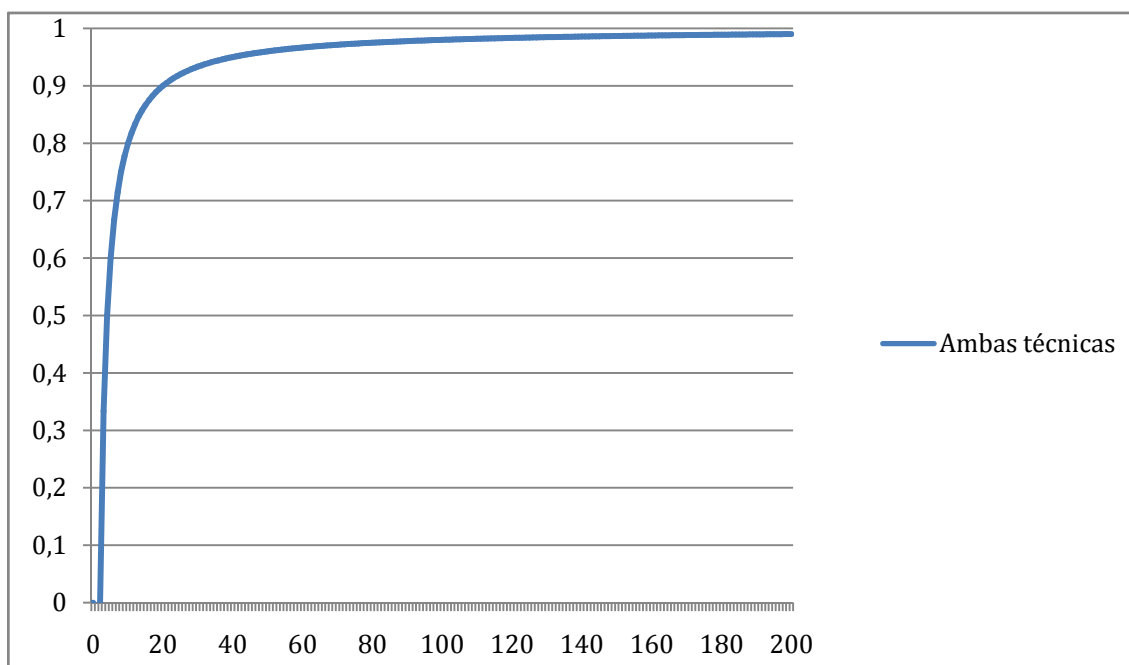
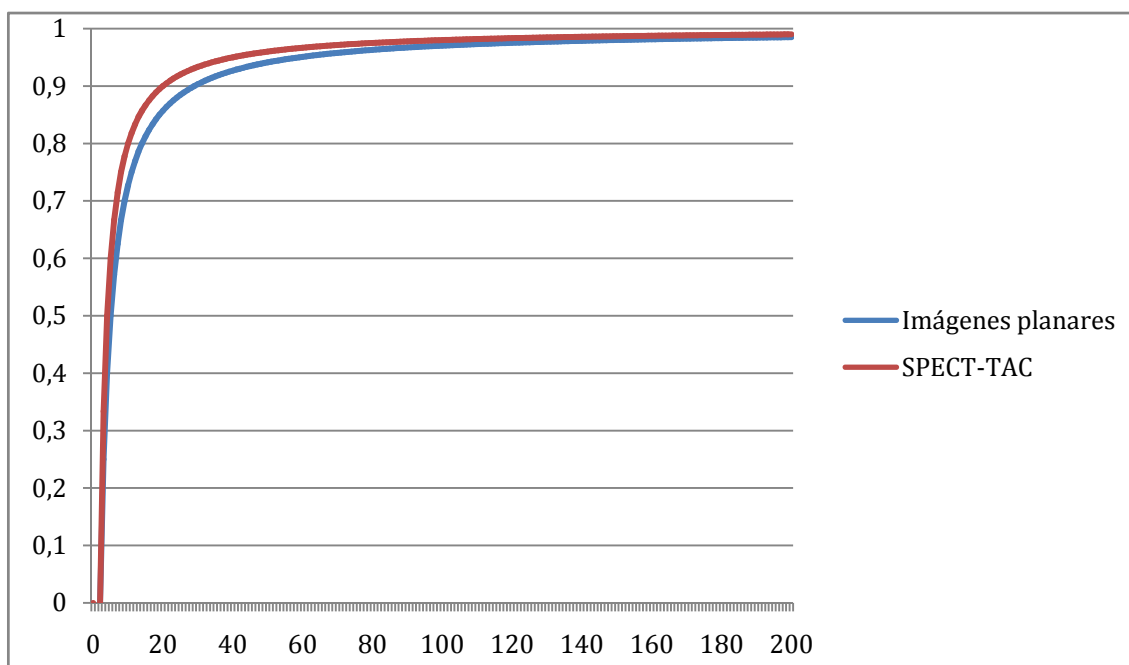


Gráfico 10: Especificidad de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo B.

Ambas técnicas mostraron la misma especificidad para detectar ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico. En las dos técnicas la especificidad fue  $\frac{X-2}{X}$ . Se representa en el Gráfico 10 la especificidad de ambas técnicas respecto al total de ganglios negativos para valores de X entre 0 y 200.

El valor predictivo positivo de la SPECT-TAC (92%) fue mayor que el valor predictivo positivo de las imágenes planares (91,67%).

Los valores predictivos negativos se expresaron también en función de X. Las funciones de los valores predictivos negativos representaron una hipérbola con una asíntota en  $Y=1$  (valor predictivo negativo=100%) para valores de X mayores de 0. Se representó el valor predictivo negativo en el Gráfico 11 para valores de X entre 0 y 200. El valor predictivo negativo de la SPECT-TAC para definir ganglios centinela resultó ser superior que el de las imágenes planares para todos los valores de  $X>0$ .



**Gráfico 11: Valor predictivo negativo de las técnicas respecto al número total de negativos en la cirugía en el grupo B.**



## 7.- DISCUSIÓN.

### 7.1.- DISCUSIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica validada en multitud de instituciones para realizar la estadificación ganglionar en las pacientes con cáncer de mama. Si se utiliza para ello la inyección de radiotrazadores, es posible realizar una imagen prequirúrgica para localizar el ganglio centinela. Una localización exacta de los ganglios centinela antes de la cirugía podría mejorar los resultados de la técnica. Las imágenes planares convencionales carecen de referencias anatómicas que puedan orientar al cirujano en la localización de ganglio o los ganglios centinela.

La reciente incorporación de los equipos híbridos SPECT-TAC a los Servicios de Medicina Nuclear hace que existan pocas publicaciones sobre la utilidad de los mismos en la localización prequirúrgica del ganglio centinela.

A pesar de existir casi 50 estudios publicados sobre el tema (sin limitación de tiempo, idioma, publicación o tipo de tumor), tan solo 6 se refieren a la utilización de cámaras híbridas en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Si bien el número de estudios es bajo, el número de pacientes a los que se les ha aplicado esta técnica es muy superior en el cáncer de mama respecto al resto de tumores. Este hecho se debe probablemente a que las aplicaciones más frecuentes de la biopsia selectiva del ganglio centinela son el melanoma y el cáncer de mama, contando este último con una incidencia mayor.

La utilización de equipos híbridos para esta indicación tiene como finalidad encontrar más ganglios centinela y mostrarlos tan claramente como sea posible para facilitar su localización quirúrgica.

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>287,293,304-306,317</sup> utilizan equipos SPECT-TAC con características similares para localizar los ganglios centinela, son dispositivos equipados con dos detectores de radiación gamma y con una tac de baja dosis. A pesar de ello, presentan importantes diferencias metodológicas que impiden que sean comparables.

Uno de los estudios incluidos<sup>306</sup> presenta, además, una baja calidad metodológica, debido principalmente a la ausencia de una prueba de referencia válida para comprobar la existencia de ganglios centinela. En ese estudio se comparan las imágenes planares convencionales con la SPECT-TAC, dando como válidos todos los ganglios centinela visualizados en la SPECT-TAC, y no aclara si la comprobación quirúrgica confirmó estos resultados. Por tanto, los excelentes resultados de la SPECT-TAC en este estudio han de ser analizados con prudencia. En el resto de los estudios incluidos se comprueba en el acto quirúrgico la existencia o no de ganglios centinela en las localizaciones observadas en las técnicas de imagen, lo que valida los resultados de las mismas.

Los otros cinco estudios<sup>287,293,304,305,317</sup> presentan una calidad metodológica alta. Los ítems QUADAS en los que se les asignó una respuesta negativa o no aclarada (Tabla 16) se refieren fundamentalmente a la descripción de la prueba de referencia utilizada (procedimiento quirúrgico), y al conocimiento previo de la prueba evaluada antes de realizar la prueba de referencia. En cuatro artículos<sup>304-306,317</sup> no se describe con claridad el método utilizado para localizar los ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico, el tipo de sonda gammadetectora utilizada, ni si utilizan o no colorantes en alguna, o todas las pacientes. Resulta de interés destacar que dos de los estudios<sup>287,293</sup>, a pesar de describir detalladamente el tipo de pacientes a las que se les realiza SPECT-TAC, no describen el espectro de pacientes a las que se les realiza la biopsia selectiva del ganglio centinela. En este caso se limitan a indicar que se trata de pacientes con cáncer de mama, pero no indican el estadio tumoral, ni el tipo y tamaño de los tumores, ni sus localizaciones. Dado que no refieren que se trate de pacientes incluidas en ninguna fase de validación, y que se trata de un equipo con dilatada experiencia en la biopsia del ganglio centinela, se presume que se trata de pacientes que presentan las indicaciones habituales de la biopsia selectiva del ganglio centinela (T1-2N0M0).

Una de las diferencias fundamentales entre los estudios incluidos, y que hace que no sean comparables, son las indicaciones para realizar SPECT-TAC. En dos de los estudios, se proponen indicaciones específicas<sup>287,293</sup>, mientras que en los otros cuatro<sup>304-306,317</sup> no se formulan indicaciones, y se realiza la SPECT-TAC a todas las pacientes a las que se les va a realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela. De los 4 estudios en los que no se formulan indicaciones, en uno de ellos<sup>305</sup> no se realizan imágenes planares y en otro no existe una prueba de referencia válida<sup>306</sup>. Teniendo en cuenta estos datos, los únicos estudios que son comparables entre sí son los publicados por los mismos grupos.

Todavía no existen indicaciones consensuadas para utilizar la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela. Existe, por tanto, un sesgo en la selección de pacientes al comparar los estudios incluidos. Utilizar la SPECT-TAC únicamente en pacientes donde el drenaje linfático es extraaxilar, no se observa drenaje linfático o las imágenes planares resultan difíciles de interpretar, como hace el grupo de Van der Ploeg y cols.<sup>287,293</sup>, motiva que las ventajas de la SPECT-TAC sean mayores, porque es en este subgrupo de pacientes donde la mejor información anatómica que aporta el estudio SPECT-TAC tiene mayor relevancia. Inicialmente el grupo de Van der Ploeg y cols. utilizaba la SPECT-TAC en casos con drenaje inusual o difícil de interpretar, para después de los primeros pacientes añadir la ausencia de visualización de ganglios centinela como indicación para realizar la SPECT-TAC<sup>293</sup>. Los resultados de este grupo presentan, por tanto, claras diferencias respecto a los estudios que utilizan la SPECT-TAC en todas las pacientes.

Los radiotrazadores utilizados reúnen características similares, no obstante, el grupo de Lerman y cols.<sup>304,317</sup> utiliza coloides de renio marcados con <sup>99m</sup>Tc que tienen un tamaño de partícula algo mayor que los nanocoloides de albúmina marcados con <sup>99m</sup>Tc que utiliza el resto de grupos (50-100 nm frente a 5-80 nm) (Tabla 7). Esto hace que la migración sea discretamente más lenta en el grupo que utiliza los coloides de renio, hecho que suple el equipo de investigadores realizando imágenes hasta 24 h post-inyección. En este caso no queda claro la utilización de la SPECT-TAC, ya que aclaran que las imágenes planares las repiten hasta visualizar los ganglios centinela, incluso hasta el día siguiente, pero no hablan de

si realizan o no SPECT-TAC que, por lo que se entiende en los artículos, se realiza 60 minutos post-inyección. Esto hace que no quede claro uno de los resultados que no se dio en ningún otro estudio, un ganglio centinela que fue visualizado únicamente en las imágenes planares y no en la SPECT-TAC. Por lo explicado en el artículo, no queda claro si el falso negativo de la SPECT-TAC, lo fue en imágenes adquiridas a los 60 minutos respecto a las imágenes planares adquiridas tiempo después. Este hallazgo podría estar influenciado por el tiempo transcurrido, ya que, como se ha comentado antes, los coloides de renio tienen un tiempo de migración ligeramente más lento a los nanocoloides de albúmina.

Cinco<sup>287,293,304,306,317</sup> de los seis estudios incluidos utilizan técnicas de inyección profundas (intra o peritumorales) en las pacientes con tumores palpables. La diferencia entre los estudios radica en las pacientes con tumores no palpables o tumores multicéntricos, ya que algunos realizan inyecciones también intratumorales<sup>287,293</sup> y otros periareolares<sup>304,317</sup>. Esto puede variar la tasa de identificación del ganglio centinela, ya que las inyecciones profundas poseen menor tasa de identificación, por dos motivos, su difusión más lenta<sup>144</sup> y la menor distancia entre los puntos de inyección y los ganglios centinela. Este último hecho puede enmascarar la actividad radiactiva de los ganglios centinela<sup>237</sup>, potenciando de este modo las ventajas de técnicas de imagen tridimensionales como la SPECT o la SPECT-TAC. Además, las técnicas de inyección profunda, tienen un mayor porcentaje de migración del radiotrazador a territorios extraaxilares<sup>245</sup>, como a los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna o supraclaviculares. Esto incrementaría también las ventajas de la SPECT-TAC debido que la información anatómica que ofrece es significativamente mejor que la información anatómica obtenida con las imágenes planares convencionales. Con la SPECT-TAC se puede localizar el espacio intercostal exacto en el que se localiza el ganglio centinela<sup>287,293</sup>. A pesar de que, a día de hoy, no existe evidencia científica suficiente para justificar la resección de los ganglios centinela localizados en la cadena mamaria interna<sup>249</sup>, uno de los grupos investigadores que autores de dos de los estudios incluidos en esta revisión<sup>287,293</sup> sí que realiza la resección de los mismos, por lo cual las ventajas de poseer la información anatómica de la SPECT-TAC en el momento de la cirugía son mucho mayores. El otro grupo de investigadores<sup>304,317</sup> no realiza de rutina la resección de estos ganglios, por lo que la anatomía patológica de los mismos no está disponible en sus resultados. No obstante, este grupo utiliza la información de la presencia de ganglios centinela en la cadena mamaria interna para realizar un seguimiento enfocado en estas pacientes.

Otra de los elementos de discrepancia en los estudios incluidos es el momento a los que realizar las imágenes. En cinco de los estudios<sup>287,293,304,306,317</sup> se realizan imágenes estáticas, mientras que en el otro<sup>305</sup> se realizan únicamente las imágenes SPECT-TAC. El tiempo al que se realizan las imágenes planares varía desde 20 minutos hasta 24 horas post-inyección. Como se ha comentado, el grupo que utiliza coloide de renio realiza imágenes más tardías y de los grupos que utilizan nanocoloides, el de Van der Ploeg y cols.<sup>287,293</sup> realizan las imágenes hasta 4 horas post-inyección, aunque no valoran la aportación de estas imágenes respecto a las imágenes precoces que también realizan.

Respecto a los protocolos de adquisición de la SPECT-TAC, resultan todos similares aunque lo que varía significativamente es el número de proyecciones que se realizan para adquirir la SPECT. Esta variación entre 60 y 120 proyecciones influye de forma importante en la duración

de la adquisición del estudio que varía entre 12 y 28 minutos. Este hecho podría influir en la calidad de imagen del SPECT, siendo de menor calidad en los estudios que adquieren solo 60 proyecciones respecto a los que adquieren 120 proyecciones. Los protocolos de reconstrucción OSEM/MLEM utilizados en los estudios requieren menor cantidad de proyecciones para generar imágenes de alta calidad<sup>336</sup>, por lo que parece que la influencia del número de proyecciones no afectaría de manera importante a la calidad final de las imágenes.

A pesar de las diferentes metodologías empleadas en los estudios, en todos ellos se hace referencia al avance que supone contar con la excelente localización anatómica que aporta la SPECT-TAC. Esta información anatómica resulta de especial interés en los casos de drenaje extraaxilar.

Uno de los estudios<sup>305</sup> presenta unos objetivos muy diferentes al resto. En este estudio utilizan la SPECT-TAC para localizar los ganglios centinela, y realizan una comparación con la SPECT, obteniendo como resultado una mejor localización anatómica con la SPECT-TAC. Sin embargo, el estudio está focalizado en la validación de la tac de baja dosis para predecir la afectación tumoral de los ganglios linfáticos. Los resultados de la tac son muy desfavorables como, por otra parte, era de esperar al realizar una comparación de una técnica de imagen anatómica con otra histológica, en pacientes con baja probabilidad pretest de presentar metástasis linfáticas. La sensibilidad que presentó la tac de baja dosis (35,7%) era un hecho esperable. Presentar un valor predictivo negativo y una especificidad un poco más altas (74,3% y 83,9% respectivamente) también se podía esperar en un subgrupo de pacientes sin evidencia de afectación axilar, ya que se trata de pacientes en las que, teóricamente, el tamaño de los ganglios axilares debe ser normal (uno de los criterios anatómicos para descartar malignidad). Sin embargo este estudio ofrece algunos datos de interés, ya que al realizar la comparación de la tac con la SPECT se observó que algunos de los depósitos de la SPECT correspondían a varios ganglios linfáticos en la tac. A pesar de que en el estudio refieren que la SPECT-TAC infraestima el número de ganglios centinela respecto a la tac, hay que tomar estos datos con cautela ya que pueden estar influenciados por dos hechos: el primero es que no se describe con claridad la definición de un ganglio centinela en el procedimiento quirúrgico, y el segundo es que modificando la intensidad de las imágenes de SPECT se puede variar el tamaño de los depósitos, por lo que resulta difícil estimar con exactitud a cuantos ganglios en la tac, corresponde un depósito en la SPECT.

Los otros cinco estudios<sup>287,293,304,306,317</sup> realizan una comparación de las imágenes planares con la SPECT-TAC para localizar los ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico. En todos los casos la SPECT-TAC es superior en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, esto incluye tanto a los estudios que realizan la SPECT-TAC únicamente en los casos “difíciles” como los que la utilizan en todos los casos. Cuando la SPECT-TAC fue utilizada en casos con drenaje extraaxilar, la información aportada por esta resultó mejorar la aproximación quirúrgica<sup>293</sup>. Una de las situaciones en las que la SPECT-TAC fue decisiva para la aproximación quirúrgica, independientemente de la indicación utilizada en los estudios, fue en los casos en los que en las imágenes planares no se observaban ganglios centinela. En todos los estudios en los que se analiza esta situación<sup>287,293,304,317</sup> la SPECT-TAC mejoró los resultados de las imágenes planares, encontrando ganglios centinela en entre el 40% y el 100% de los casos. En estos estudios se presentan un total de 91 casos en los que las

imágenes planares no fueron capaces de localizar ningún ganglio centinela. De estos 91 casos, la SPECT-TAC consiguió encontrar al menos un ganglio centinela en 49 pacientes, lo que representa un 53,85%. Por tanto, la SPECT-TAC consiguió mejorar la tasa de identificación en todos los grupos, aunque en uno de los estudios incluidos<sup>293</sup> no es posible extraer esos resultados ya que no indican a cuantas pacientes se les realizó el procedimiento. Estos datos muestran que la SPECT-TAC es muy útil en la identificación de ganglios centinela en pacientes con imágenes planares negativas, ya que detecta ganglios centinela en más de la mitad de los casos y mejora la tasa de identificación prequirúrgica. Solo en uno de los estudios<sup>317</sup> se da la situación en las que las imágenes planares resultan positivas mientras que la SPECT-TAC es negativa. Esto sucedió en 4 pacientes, de las que 3 resultaron ser falsos positivos debidos a captación no ganglionar. En una paciente (0,6% del total en ese estudio y 0,02% de las pacientes de los estudios del mismo grupo) se observó un ganglio centinela en las imágenes planares que no se observó en la SPECT-TAC y que resultó positivo para malignidad, aunque este hecho, como se ha comentado con anterioridad, puede deberse a un fallo metodológico ya que la SPECT-TAC se adquiere una sola vez y las imágenes planares se adquieren en varias ocasiones dejando pasar hasta 24 horas post-inyección.

Tres de los estudios<sup>304,306,317</sup>, en los que realizan la SPECT-TAC a todas las pacientes, refieren la existencia de falsos positivos en las imágenes planares, que fueron bien interpretados en las imágenes SPECT-TAC y después confirmados en la cirugía. Dos de los estudios<sup>304,317</sup> realizan un análisis de los falsos positivos por ganglios centinela, y las imágenes planares resultaron tener 14 falsos positivos de 329 ganglios identificados en un estudio (4,26%), y 20 falsos positivos de 337 ganglios centinela identificados en el otro (5,29%). Al tratarse de dos grupos de los mismos autores, que utilizan la misma metodología, puede decirse que las imágenes planares interpretaron erróneamente como ganglios centinela 34 de 666 depósitos (5,10%). En el otro estudio<sup>306</sup> realizan un análisis de los falsos positivos por pacientes, y refieren que los falsos positivos ocurrieron en 6 de 41 pacientes (14,63%), aunque como se ha comentado con anterioridad, en este estudio no aclaran si posteriormente se confirmaron estos hallazgos en el procedimiento quirúrgico. Los estudios que realizan la SPECT-TAC en pacientes seleccionados<sup>287,293</sup>, no refieren si existieron falsos positivos de las imágenes, de lo que se deduce que no ocurrieron, y se debe probablemente a la selección de los pacientes, ya que en ambos estudios incluyen pacientes en las que las imágenes planares no evidenciaron migración del radiotrazador (en uno de los estudios esto representa más de la mitad de la muestra<sup>293</sup>) y pacientes con drenaje inusual o extraaxilar. En estas dos indicaciones parece poco probable que existan falsos positivos.

La presencia de falsos negativos en las imágenes planares es una constante en los cinco estudios que comparan la SPECT-TAC con las imágenes planares<sup>287,293,304,306,317</sup>. En todos los estudios la SPECT-TAC fue capaz de localizar ganglios centinela que no eran evidentes en las imágenes planares convencionales. Como era previsible, el porcentaje y número de falsos negativos es diferente según la indicación utilizada para realizar la SPECT-TAC. En los casos en los que se aplicó en todas las pacientes, dos estudios<sup>304,317</sup> presentan los falsos negativos respecto al número total de ganglios centinela observados en la SPECT-TAC. Los ganglios centinela visibles únicamente en la SPECT-TAC fueron 46 de 361 (12,74%) en un estudio y 85 de 402 (21,44%) en el otro, lo que representa un total de 131 de 763 (17,17%) ganglios centinela. Es decir que aplicado a todas las pacientes la SPECT-TAC encontró más de un 15% de

ganglios centinela que no se habían visto en las imágenes planares. Hay que destacar que todos estos porcentajes son porcentajes respecto al total de depósitos observados en la SPECT-TAC y no respecto al total de ganglios centinela extirpados en el procedimiento quirúrgico, dato que no ofrecen los artículos, probablemente debido al uso de colorantes, que aumenta el número de ganglios centinela, y a que en los estudios interviene más de un servicio de cirugía. En el otro estudio en el que realizan la SPECT-TAC a todas las pacientes<sup>306</sup>, los falsos negativos ocurrieron en 6 de 41 pacientes (14,63%). De los estudios en los que se realiza SPECT-TAC a un subgrupo de pacientes, en uno de ellos<sup>287</sup> no fue posible extraer estos resultados, ya que el estudio presenta un grupo de pacientes con cáncer de mama y un grupo con melanoma, y en los resultados no presentan el número de falsos negativos de las imágenes planares de las pacientes con cáncer de mama. En el otro estudio<sup>293</sup> la SPECT-TAC localizó ganglios centinela axilares que no habían sido observados en las imágenes planares en 10 de 28 pacientes (35,71%). Un porcentaje tan alto se debe, probablemente, al sesgo en la selección de las pacientes y a la utilización de fuentes de cobalto, que al aumentar la actividad de fondo, pueden enmascarar la actividad de los ganglios centinela.

## 7.2.- DISCUSIÓN DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.

### 7.2.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

El diseño del estudio en nuestro medio fue prospectivo y observacional. Se dividió a las pacientes en dos grupos, dependiendo de si habían recibido o no quimioterapia previa a la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela por dos motivos; debido a que la biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante es una técnica que todavía no se encuentra validada en nuestro centro, y debido a que en la experiencia de nuestro grupo, las técnicas de imagen prequirúrgica en este subgrupo de pacientes presentan peor concordancia con los hallazgos quirúrgicos.

Al incluir a todas las pacientes de manera consecutiva se evitaron sesgos de selección, lo que permitió valorar la utilidad real de la técnica SPECT-TAC para localizar ganglios centinela en las pacientes en las que está indicada la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Como se ha referido con anterioridad, esta es la indicación más frecuente para la realización de la SPECT-TAC, ya que ocurrió en cuatro<sup>304-306,317</sup> de los seis estudios publicados hasta la fecha.

### 7.2.2.- TAMAÑO MUESTRAL.

Las 134 pacientes incluidas en el estudio resultan representativas de las pacientes a las que se les realiza la biopsia selectiva del ganglio centinela en la práctica clínica. Tanto la edad de las pacientes, como la localización, tamaño y tipos histológicos de las pacientes incluidas en el estudio coincidieron porcentualmente con el espectro de pacientes a las que se les había realizado la biopsia selectiva del ganglio centinela en nuestro centro con anterioridad. Atendiendo al número de pacientes incluidas, el estudio en nuestro medio es el tercero en orden por tamaño muestral de los publicados hasta la fecha. Existen publicados hasta la fecha dos estudios que presentan mayor tamaño muestral<sup>304,317</sup>, si bien, cabe destacar que el grupo que publica estos estudios realiza la localización del ganglio centinela en pacientes de varios centros médicos, lo que implica la intervención de multitud de cirujanos con diferentes técnicas quirúrgicas. Este hecho puede dificultar la valoración de los resultados y el seguimiento quirúrgico de los depósitos encontrados en las imágenes. Debido a esto se realizó seguimiento quirúrgico únicamente de los casos en los que las técnicas de imagen fueron discordantes o no encontraron depósitos. Esto hace que el presente sea el estudio con más pacientes incluidas en las que se realizó el seguimiento quirúrgico de todos los depósitos encontrados en la SPECT-TAC.

### 7.2.3.- PROTOCOLO DE INYECCIÓN.

El protocolo de inyección utilizado en este estudio (intradérmico periareolar), a pesar de no ser el más ampliamente utilizado, cuenta con innumerables ventajas. Es fácilmente reproducible, no produce molestias en los pacientes, y permite la adquisición de imágenes transcurrido poco tiempo desde la inyección<sup>241,242</sup>. Este tipo de inyección presenta mayores tasas de identificación del ganglio centinela<sup>238-240</sup>, por lo que puede evitarse el uso de colorantes que, en la experiencia acumulada en nuestro centro, no aumentan significativamente las tasas de identificación.

La principal desventaja de esta técnica de inyección es la ausencia de migración a la cadena linfática de la mamaria interna (en el estudio en nuestro medio no se observó migración a la cadena mamaria interna en ninguno de los 134 pacientes). Sin embargo, a pesar de no mostrar migración a territorios extraaxilares, los ganglios centinela axilares, son los mismos independientemente de la técnica de inyección utilizada. Es decir, las técnicas de inyección profundas muestran mayor porcentaje de migración a ganglios centinela extraaxilares, sin embargo, en casi todos los pacientes se evidencian ganglios centinela axilares, y estos ganglios son los mismos ganglios que se observan utilizando técnicas de inyección superficiales. Existen estudios que han demostrado este hecho. En un estudio publicado en la revista Lancet en 1997<sup>337</sup> realizan una inyección de colorante intradérmica y una inyección de radiotrazador intraparenquimatoso y obtienen un 100% de concordancia en el territorio axilar. Otros estudios posteriores<sup>241,338</sup> han demostrado entre el 95% y el 97% de concordancia en los ganglios axilares comparando técnicas de inyección superficiales y profundas. Por tanto, se ha demostrado que los ganglios axilares observados son los mismos independientemente de la técnica de inyección utilizada, y la única desventaja de las técnicas de inyección superficiales es la ausencia de migración a otros territorios.

Las técnicas de inyección profunda muestran mayor porcentaje de migración a la cadena linfática de la mamaria interna, pero cualquier actuación sobre los mismos es controvertida. No se han observado beneficios en la supervivencia de las pacientes a las que se les ha realizado linfadenectomía en la cadena mamaria interna<sup>248</sup>, y tampoco queda claro el papel de la radioterapia<sup>249</sup>. Las recurrencias paraesternales sin otras lesiones a distancia son raras, y ocurren tan solo en un 1% de las pacientes<sup>252</sup>. También existe controversia sobre el papel de la biopsia selectiva del ganglio centinela en la cadena mamaria interna, ya que en algunos estudios, tan solo el 0,5% de las pacientes obtendrían algún beneficio<sup>249</sup>. El hecho de que exista un ganglio centinela en la cadena mamaria interna no implica que presente afectación tumoral, y que la presente, en ausencia de metástasis linfáticas axilares, es un hecho muy raro. No existe evidencia científica suficiente para justificar la biopsia selectiva de los ganglios centinela en el territorio de la mamaria interna ya que, como en todo procedimiento invasivo, primero es necesario demostrar un beneficio superior al riesgo. Este beneficio potencial todavía no está demostrado, por lo que su uso es injustificado fuera de estudios clínicos reglados. Dos de los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>287,293</sup> realizan la biopsia de estos ganglios, aunque no especifican si forma parte de un estudio o si las pacientes facilitan o no un consentimiento informado.

A pesar de que recientemente dos estudios prospectivos aleatorizados han demostrado las ventajas de la punción superficial<sup>241,242</sup>, solamente uno<sup>305</sup> de los estudios publicados sobre la utilidad de la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, utiliza esta técnica de inyección. En este estudio no se realizan imágenes planares, por lo que no es posible compararlas con la SPECT-TAC. Por tanto, el presente, es el primer estudio en el que se comparan las imágenes planares y la SPECT-TAC en pacientes a las que se les ha realizado punción superficial del radiotrazador. Esta técnica de inyección, como se ha comentado anteriormente, presenta menor tasa de migración a territorios linfáticos extraaxilares y mayor distancia entre los puntos de inyección y los ganglios centinela, por lo que las ventajas de la utilización de la SPECT-TAC son menores. Como se ha visto en el estudio

en nuestro medio, incluso utilizando las inyecciones intradérmicas periareolares, las ventajas de la SPECT-TAC son innumerables.

#### **7.2.4.- PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.**

La utilización de partículas de pequeño tamaño (nanocoloides de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ ) unido a la inyección intradérmica, permitió que la adquisición de las imágenes se realizase transcurridos tan solo 60-90 minutos post-inyección. En uno de los estudios de la revisión sistemática<sup>306</sup> realizan las imágenes planares 30 minutos tras la inyección del radiotrazador, en dos<sup>287,293</sup> se realizan imágenes hasta 4 h tras la inyección, y en los otros dos<sup>304,317</sup> se realizan imágenes hasta 24 h tras la inyección.

En este estudio se han obtenido excelentes resultados de concordancia con los hallazgos quirúrgicos ( $\kappa=0,96$ ) en las imágenes precoces utilizando SPECT-TAC. Solamente fue necesario adquirir imágenes tardías en 3 pacientes en las que no se había observado migración del radiotrazador, y en ninguno de los casos se observaron ganglios centinela en las imágenes tardías (20 h post-inyección).

La utilización de fuentes planas de cobalto ( $^{57}\text{Co}$ ) permite delinear el contorno del paciente. Al colocar la fuente detrás del paciente, la atenuación provocada por el paciente delinea su contorno, aportando una pequeña información anatómica. Estas fuentes están siendo muy utilizadas en la adquisición de las imágenes planares para la localización del ganglio centinela. Sin embargo, en diferentes estudios<sup>339,340</sup> se ha observado que estas fuentes enmascaran la actividad de algunos ganglios centinela al aumentar la actividad de fondo. Dos de los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>287,293</sup> utilizan estas fuentes, e incluso en uno de los estudios incluidos en la revisión, en el que se realizan imágenes planares con y sin fuente de cobalto, refieren que la fuente de cobalto enmascaró la actividad del 3,5% de los depósitos observados en las imágenes planares<sup>304</sup>. Por estos motivos en el estudio en nuestro medio las imágenes planares se realizaron sin utilizar fuente de cobalto. De esta forma se evitaron los falsos negativos de las imágenes planares provocados por la misma.

A pesar de que los protocolos de adquisición de la SPECT-TAC son muy similares en todos los estudios publicados en la literatura, existen diferentes protocolos de adquisición con duraciones que varían entre los 12 y los 28 minutos. En el estudio realizado en nuestro medio, el tiempo de adquisición del estudio SPECT-TAC fue entre 12 y 14 minutos, ya que se adquirieron 60 imágenes de 20 segundos (30 imágenes por cabezal) con una duración total de 10 minutos la SPECT y entre 2 y 4 minutos la tac (dependiendo del tamaño del campo de adquisición). Se eligió este protocolo porque requería menor tiempo de cámara, y porque se consideró que con los sistemas modernos de reconstrucción de imagen, la calidad de los estudios sería la adecuada. Dados los excelentes resultados obtenidos en el estudio en nuestro medio, no se considera que haber adquirido mayor número de imágenes hubiera mejorado significativamente la identificación de los ganglios centinela en la SPECT-TAC.

Un hecho que puede provocar un sesgo en los estudios de la revisión sistemática es el tiempo post-inyección en el que se adquiere la SPECT-TAC respecto a las imágenes planares. Las imágenes planares se realizan secuencialmente en varios momentos post-inyección y la SPECT-TAC se adquiere en una única ocasión. Este sesgo es potencialmente más perjudicial para la

SPECT-TAC en los casos en los que se inyectan partículas de mayor tamaño cuya migración es más lenta<sup>304,317</sup>. Sin embargo, este posible sesgo no parece haber influido de manera importante en los resultados, ya que solamente existió un caso de un depósito visualizado únicamente en las imágenes planares y no en la SPECT-TAC, que se debió probablemente al tiempo transcurrido desde la inyección del radiotrazador.

### **7.2.5.- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.**

La localización prequirúrgica del ganglio centinela carece de valor si el procedimiento quirúrgico para su biopsia no es el adecuado. La práctica clínica y varias publicaciones<sup>341,342</sup> han demostrado que las imágenes planares no siempre predicen adecuadamente el número de ganglios centinela que se van a encontrar en el procedimiento quirúrgico. Esto hace que se haya puesto en duda incluso la utilidad de la imagen prequirúrgica del ganglio centinela<sup>342</sup>. Por tanto, es necesaria una búsqueda minuciosa en el territorio axilar, con el fin de localizar todos los ganglios centinela existentes en cada paciente. Este método quirúrgico es crucial en la localización del ganglio centinela si se utilizan imágenes planares, y no todos los estudios incluidos en la revisión sistemática lo utilizan<sup>287,293</sup>. En dos estudios<sup>287,293</sup> comprueban selectivamente los depósitos encontrados y en los otros estudios ni siquiera especifican cual es el método utilizado para localizar los ganglios centinela en el quirófano<sup>304-306, 317</sup>.

En el estudio en nuestro medio se realizó una búsqueda minuciosa en el territorio axilar, prestando especial atención a los niveles axilares I y II (que son los que incluye la linfadenectomía). De esta forma se evita la posibilidad de excluir de la biopsia posibles ganglios centinela que no hayan sido identificados en el estudio prequirúrgico. El protocolo quirúrgico empleado no requirió que se extirpasen muchos ganglios centinela, siendo necesario extirpar tan solo 1 ó 2 ganglios centinela en el 85% de las pacientes del grupo A (Gráfico 7, página 100).

Con los resultados obtenidos en el estudio en nuestro medio, con la excelente concordancia obtenida en la localización de ganglios centinela en el estudio SPECT-TAC, podría orientarse el acto quirúrgico únicamente a los depósitos observados en el estudio prequirúrgico. En el estudio actual, en los dos grupos de pacientes, los únicos ganglios centinela que se extirparon en el procedimiento quirúrgico y no habían sido identificados en la SPECT-TAC, correspondieron a ganglios centinela que se encontraban adyacentes a otros depósitos observados (Caso 11, Caso 12, Caso 17 y Caso 26). Tres de estos cuatro ganglios fueron incluso extirpados junto a otros que si habían sido observados en la SPECT-TAC y se pudieron separar únicamente una vez extirpados, y el otro se encontraba adyacente a otro ganglio centinela. Por tanto no existieron, en el procedimiento quirúrgico, ganglios centinela que se encontrasen en localizaciones diferentes a las observadas en el estudio SPECT-TAC. Esto si sucedió con las imágenes planares, que además de contar con pacientes en las que no predijo correctamente la ausencia de ganglios (Caso 10, Caso 17 y Caso 22), contó con falsos negativos en ganglios centinela que se encontraban a relativa distancia de los depósitos observados (Caso 13), e incluso en otros niveles axilares (Caso 14, Caso 16, Caso 18, Caso 19, Caso 21, Caso 23 y Caso 27).

Como se ha demostrado, haber orientado el procedimiento quirúrgico únicamente a los depósitos identificados en las imágenes planares, podría haber provocado que se pasasen por alto algunos ganglios centinela y no fueran extirpados. Este hecho podría provocar una

clasificación errónea del estadio axilar, pudiendo provocar que las pacientes recibieran tratamientos innecesarios o que no recibieran estos tratamientos cuando en realidad eran necesarios. Hay que destacar que en el presente estudio, si bien algunos de estos ganglios centinela, identificados únicamente en la SPECT-TAC, resultaron positivos para malignidad aumentando el estadio, no se dio el caso en el que los ganglios observados exclusivamente en la SPECT-TAC fueran los únicos positivos para malignidad. No obstante, existen estudios que mencionan que los ganglios centinela encontrados en el procedimiento quirúrgico, sin que hubiesen sido observados en las imágenes planares, presentan más frecuentemente afectación tumoral (50%) que los que se ven en las imágenes planares (38%)<sup>146</sup>. Otro estudio menciona que los ganglios con invasión tumoral se presentan en el 29% de los pacientes con drenaje axilar y en el 63% de los que no presentaban drenaje axilar visible<sup>343</sup>. Aunque estas diferencias no tuvieron significación estadística, es concebible que las metástasis ganglionares, al reducir el flujo de la linfa, provoquen una menor acumulación de radiotrazador, impidiendo la visualización de los depósitos en las imágenes planares. Únicamente con la sensibilidad de los nuevos equipos SPECT-TAC pueden verse esos depósitos y localizar estos ganglios para dirigir el procedimiento quirúrgico.

#### 7.2.6.- LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.

La localización anatómica que proporcionan las imágenes planares, incluso utilizando fuentes de <sup>57</sup>Co para delinear el contorno del paciente, es escasa. Tras muchos intentos de realizar fusión de imagen con otras técnicas que puedan aportar esa información, han aparecido equipos híbridos SPECT-TAC que, al adquirir las dos modalidades de imagen sin necesidad de mover al paciente, realizan una fusión más precisa, mejorando la calidad de imagen<sup>263</sup>.

No solo todos los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>287,293,304-306,317</sup>, sino también todos los estudios que utilizan imágenes SPECT-TAC para la localización del ganglio centinela en otros tumores, como en los tumores de la cavidad oral y orofaringe<sup>290,308,309,311,325</sup>, en los tumores de próstata<sup>303,319,322</sup>, en los tumores de cervix<sup>296,318</sup>, en melanomas<sup>295</sup>, y en otros tumores<sup>285,292,312</sup>, hacen referencia al avance que supone contar con la excelente localización anatómica que aporta la SPECT-TAC en esta indicación. Este avance es difícil de cuantificar en toda su magnitud. En algunos tumores esta información anatómica ha resultado crucial, cambiando incluso la aproximación quirúrgica, como es el caso los tumores de cabeza y cuello<sup>308,309</sup> y los melanomas<sup>293,327,344</sup>. También ha permitido una mejor planificación de radioterapia en tumores de próstata<sup>303,322</sup>. En el caso de los tumores de mama, especialmente en el caso que nos ocupa, cuando la inyección del radiotrazador se realiza a nivel superficial, en casi todos los casos la migración es al territorio axilar y, por tanto, no es probable que la SPECT-TAC modifique la aproximación quirúrgica en estos pacientes. Sin embargo, contar con la información anatómica que aporta la SPECT-TAC en el momento de la cirugía es muy beneficioso en el procedimiento. Permite al cirujano contar con imágenes con las que está acostumbrado a trabajar, lo que facilita su interpretación. Además ofrece información sobre la localización exacta del ganglio centinela, con lo que el cirujano puede conocer de antemano el nivel axilar en el que se encuentra el mismo, su profundidad y otros factores que pueden facilitarle la intervención, como el número de ganglios centinela o su actividad.

En el estudio realizado en nuestro medio, el cirujano contó, en el momento de la intervención, con imágenes de fusión donde se podían localizar todos los ganglios centinela encontrados en

cada una de las pacientes. Estas imágenes ofrecieron información precisa sobre el nivel axilar en el que se encontraba cada ganglio linfático, teniendo una concordancia casi perfecta en el número de ganglios y perfecta en su localización. El cirujano pudo conocer de antemano, además del nivel axilar, la profundidad de los ganglios centinela y la relación de estos con diferentes estructuras anatómicas, como los músculos pectorales y dorsales y la pared costal. No obstante, en el estudio en nuestro medio, la aproximación quirúrgica se realizó con el objetivo de encontrar todos los posibles ganglios centinela, exigiendo una búsqueda minuciosa de los mismos en todo el territorio axilar independientemente de lo observado en las imágenes prequirúrgicas. Como se ha referido anteriormente, los excelentes resultados de concordancia de los hallazgos de la SPECT-TAC con los hallazgos quirúrgicos, hacen que sea posible, en adelante, orientar el procedimiento quirúrgico a la biopsia de los ganglios centinela observados en el estudio prequirúrgico. Este cambio podría suponer reducir el tamaño de la incisión necesaria para realizar el procedimiento, y evitar la necesidad de realizar una búsqueda minuciosa a nivel axilar para localizar otros ganglios, ya que, en el procedimiento quirúrgico no se encontraron ganglios centinela que no se hubiesen visto en la SPECT-TAC y que se encontrasen distantes a los observados, algo que si sucedió con las imágenes planares.

Orientar la cirugía únicamente a los depósitos observados en la SPECT-TAC y contar con su información anatómica, podría reducir también el tiempo necesario para extirpar los ganglios centinela. No fue uno de los objetivos del estudio en nuestro medio valorar la reducción del tiempo necesario para realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela cuando se cuenta con mejor información anatómica. Sin embargo, existen trabajos en la literatura que apoyan la hipótesis de que la información anatómica de la SPECT-TAC permite reducir el tiempo necesario para la intervención. Del total de los 48 artículos identificados en la revisión de la literatura sobre la utilización de las imágenes de fusión en la localización del ganglio centinela, 3 de ellos<sup>295,297,328</sup> valoran la influencia de este tipo de imagen sobre la duración de la biopsia. Uno de ellos se trata de un caso clínico de un paciente afecto de un melanoma en el brazo izquierdo<sup>328</sup> en el que se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela utilizando como guía imágenes de fusión de la SPECT de emisión con una SPECT de transmisión con <sup>153</sup>Gd. En él refieren que la mejor localización anatómica de las imágenes de fusión minimizó el tiempo necesario para la intervención. Los otros dos estudios presentan mayor calidad metodológica. El segundo estudio en valorar la reducción del tiempo necesario para la biopsia del ganglio centinela se refiere a 36 pacientes con cáncer de próstata<sup>297</sup>. En este estudio realizan fusión de imagen de la SPECT con una tac adquirida en otro equipo en 35 pacientes y con RM en un paciente. Para valorar la influencia de las imágenes de fusión sobre el tiempo necesario de cirugía dividieron a los pacientes en 2 grupos. En el primer grupo (15 pacientes) el cirujano no disponía de las imágenes de fusión en el momento de la cirugía, y, en el segundo grupo (21 pacientes), el cirujano disponía del estudio de fusión con la información anatómica aportada por el mismo. En este estudio se encontró que el tiempo necesario para realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela era significativamente menor cuando el cirujano disponía de imágenes de fusión que cuando no disponía de las mismas (P=0,02). El tercer estudio publicado se refiere a 23 pacientes afectos de melanoma en cabeza y cuello<sup>295</sup>. En este estudio utilizan un equipo para la adquisición de la SPECT-TAC muy similar al equipo utilizado en el estudio en nuestro medio. En 11 pacientes adquirieron el estudio SPECT-TAC y en 12 pacientes no lo adquirieron. El tiempo necesario para la identificación intraoperatoria del ganglio

centinela fue significativamente menor en el grupo de pacientes en los que se contaba con imágenes SPECT-TAC que en el grupo de pacientes en los que se contaba únicamente con las imágenes planares ( $P < 0,006$ ). Por tanto, aunque la evidencia científica es limitada, es muy posible que la información anatómica que aporta la SPECT-TAC, sirva para reducir de manera significativa el tiempo necesario para la localización intraoperatoria del ganglio centinela. Es posible que esta reducción tenga menor magnitud en la biopsia selectiva de ganglios centinela axilares, ya que el procedimiento quirúrgico ofrece menos dificultades que en pacientes con cáncer de próstata o tumores de cabeza y cuello, donde el acceso a los territorios linfáticos implicados ofrece mayores retos. No obstante, la reducción del tiempo necesario para la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama implicaría una reducción muy importante de los tiempos de quirófano, al ser este uno de los tumores que cuenta con mayor incidencia y al constituir uno de los tumores en los que con mayor frecuencia se realiza esta técnica.

### 7.2.7.- TASAS DE IDENTIFICACIÓN.

Hasta la fecha, utilizando las imágenes planares para la localización prequirúrgica del ganglio centinela, no eran pocas las ocasiones en las que en las imágenes planares no se observaban depósitos de radiotrazador que sugirieran la existencia, o la localización de algún ganglio centinela. Esta circunstancia ocurre más frecuentemente cuando se utilizan técnicas de inyección profundas, que presentan menor índice de migración y, por tanto, menor tasa de detección prequirúrgica. Esto provoca que en el momento del acto quirúrgico, el cirujano no conozca si existen o no ganglios centinela, o cuál puede ser su localización.

La ausencia de ganglios centinela en las imágenes planares es un hecho que ha sido estudiado antes de la introducción de la SPECT-TAC. Inicialmente ocurría hasta en el 10% de los pacientes en los que se realizaba inyección intralesional del radiotrazador<sup>146</sup>. Se han intentado realizar reinyecciones a los pacientes que no mostraban ganglios centinela, realizar imágenes tardías y varias formas de estimular el drenaje linfático, como el masaje de la zona<sup>345</sup> o la inyección de suero salino<sup>346</sup>. Estas técnicas ayudan a mejorar la identificación del ganglio centinela, no obstante algunas de ellas pueden tener un efecto negativo<sup>287</sup>, retrasando el flujo linfático en lugar de acelerarlo<sup>347</sup>. Otra técnica que ayuda a localizar ganglios centinela cuando las imágenes planares son negativas es la inyección de colorantes<sup>146</sup>.

El hecho de no poder localizar ganglios centinela en las imágenes planares es un hecho frecuente. Tal como refiere la literatura<sup>348,349</sup> y la práctica clínica, no visualizar ganglios centinela en las imágenes planares no implica que estos no se localicen en el quirófano utilizando la sonda gammadetectora<sup>146</sup>.

Una de las causas del fallo en la detección del ganglio centinela en la imagen preoperatoria, y la más frecuentemente citada, es la radiación de dispersión (*scatter*) provocada por los puntos de inyección<sup>304,317,348</sup>. Esta radiación dispersa tiene mayor importancia cuanto menor es la distancia entre los puntos de inyección y los ganglios centinela. Cuando el método utilizado para la inyección es intra o peritumoral, los puntos de inyección dificultan la localización de los ganglios centinela, especialmente cuando el tumor está localizado en el cuadrante superoexterno<sup>350</sup>. Esto ha hecho que algunos autores modifiquen el lugar de inyección y adopten técnicas de inyección superficiales como la intradérmica o la subareolar<sup>146,350</sup>. La radiación de

dispersión también dificulta la localización de los ganglios centinela, no solo al utilizar las técnicas de imagen, sino que ha demostrado incluso aumentar los fallos de la técnica, aumentando la necesidad de linfadenectomías<sup>351</sup>.

Otras causas de fallo en la detección preoperatoria de los ganglios centinela utilizando las imágenes planares pueden ser la baja actividad radiactiva acumulada por los mismos o el aumento de la actividad de fondo que se produce al utilizar fuentes de <sup>57</sup>Co para delinear el contorno del paciente<sup>304</sup>.

La SPECT-TAC ha demostrado tener mucha utilidad en la detección de ganglios centinela en los casos en los que en las imágenes planares no son capaces. Aplicada al cáncer de mama, la SPECT-TAC aumentó las tasas de detección de las imágenes planares en todos los grupos<sup>287,293,304,306,317</sup>, hasta el punto de tener significativamente mejor tasa de detección preoperatoria que las imágenes planares<sup>317</sup>. Además, en los casos en los que en las imágenes planares la radiación de dispersión ocultaba algún ganglio centinela que se observaba en la SPECT-TAC, se pudo advertir al cirujano para que realizase inicialmente la tumorectomía, facilitando así la localización intraoperatoria<sup>304</sup>.

En el estudio en nuestro medio, la tasa de detección del ganglio centinela utilizando las imágenes planares es muy alta en el grupo donde la técnica se encuentra validada (Grupo A: 95%). Esta tasa de detección es superior a las tasas de detección de los estudios incluidos en la revisión sistemática debido, probablemente, a la técnica de inyección utilizada. La inyección intradérmica periareolar de radiotrazador tiene mejores tasas de detección del ganglio centinela incluso en imágenes precoces, ya que la migración es más rápida y ocurre en mayor porcentaje de pacientes<sup>238-242</sup>. La mayor distancia entre los puntos de inyección y el territorio axilar disminuye el número de ganglios ocultados por la radiación de dispersión, por lo que esta no influye tan significativamente como con otros tipos de inyección. Sin embargo, incluso utilizando esta técnica de inyección, la SPECT-TAC aumentó la tasa de detección preoperatoria de los ganglios centinela. Utilizando la SPECT-TAC se localizaron ganglios centinela en 3 de las 5 pacientes en las que las imágenes planares eran negativas (60%) (Caso 10, Caso 17 y Caso 22) e identificaron una paciente en la que en las imágenes planares se habían identificado erróneamente ganglios centinela cuando en realidad no existían (Caso 2). En dos de los casos la ausencia de visualización en las imágenes planares se debía, probablemente, a la baja actividad del ganglio centinela y en un caso estaba oculto tras la radiación de dispersión. Esto aumentó la tasa de detección al 97,5% utilizando las imágenes SPECT-TAC. Debido al escaso número de casos en los que se dio esta situación, las diferencias en las tasas de detección no alcanzaron significación estadística. Se debe tener en cuenta que otros grupos parten con tasas de identificación del ganglio centinela con imágenes planares del 78%<sup>317</sup>.

En el grupo B no existieron casos en los que la SPECT-TAC fuera positiva y las imágenes planares negativas, por lo que la tasa de detección fue igual con las dos técnicas (85,71%). Esta tasa de detección fue menor que en el grupo A probablemente por el tamaño muestral y por las alteraciones que el estadio avanzado inicial y la quimioterapia neoadyuvante provocan sobre el drenaje linfático.

En total, en los dos grupos, existieron 5 pacientes (3,7% del total) en los que ambas técnicas de imagen fallaron en la identificación de ganglios. En ninguna de estas 5 pacientes se

encontraron ganglios centinela con la sonda gammadetectora, a pesar de que en la literatura disponible existen casos en los que esto sucede<sup>287,293,306,317</sup>. Es probable que la técnica de inyección y el radiotrazador utilizado hayan influido también en este hecho, ya que con las técnicas utilizadas en el estudio en nuestro medio, la migración del radiotrazador es muy rápida y el tiempo influye menos en la detección de los ganglios centinela. En algunos casos, es posible que el tiempo transcurrido hasta la cirugía haya influido en otros grupos en los que la detección con la sonda intraoperatoria es más frecuente en ausencia de ganglios centinela identificados con técnicas de imagen. En nuestro medio, antes de introducir la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela, no eran pocos los casos en los que se localizaban ganglios centinela cuando las imágenes planares eran negativas. Sin embargo esto no ha sucedido con la SPECT-TAC. Sería necesario contar con una mayor muestra de pacientes con SPECT-TAC negativa para valorar la necesidad de intentar localizar ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico cuando la SPECT-TAC no ha localizado depósitos. Cabe destacar que no existieron casos en los que las imágenes planares localizaran algún ganglio centinela que no se observase en la SPECT-TAC.

### **7.2.8.- FALSOS POSITIVOS.**

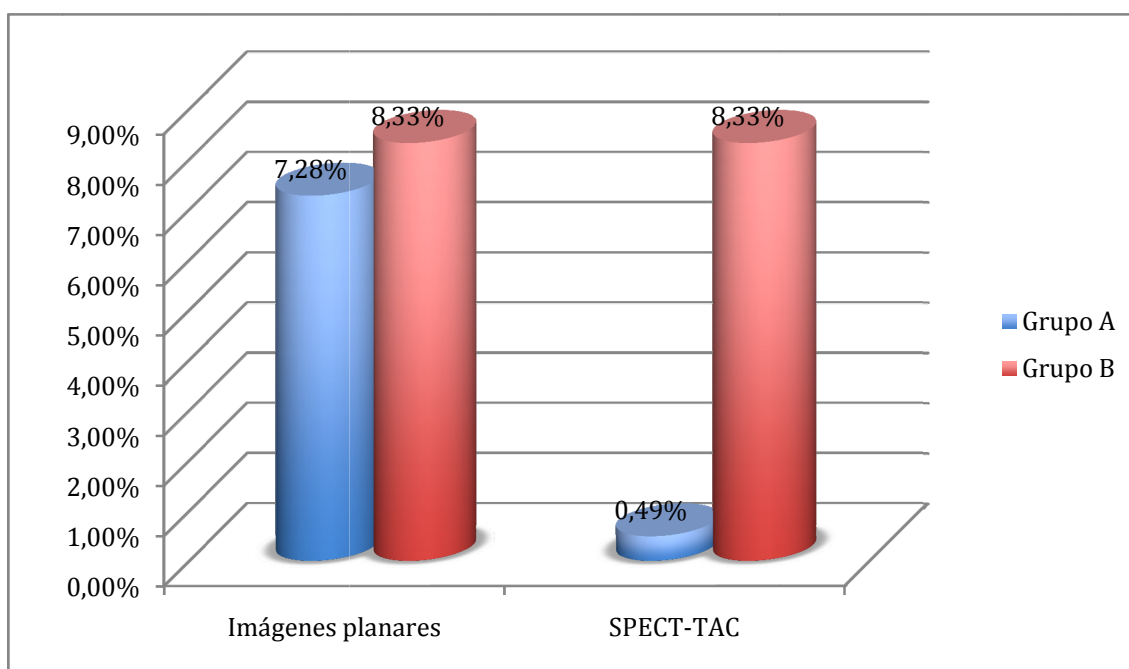
Otro hecho frecuente en la práctica clínica es la presencia de falsos positivos en la identificación de ganglios centinela en las imágenes planares. Con relativa frecuencia trayectos linfáticos, contaminaciones de radiotrazador en piel o depósitos extralinfáticos, son confundidos en las imágenes planares con ganglios centinela. Esta situación obliga al cirujano a investigar depósitos que finalmente no es capaz de identificar, provocando la necesidad de demostrar que los depósitos no existen o no corresponden a ganglios centinela. Esta situación puede dilatar el procedimiento quirúrgico innecesariamente.

Como se ha expuesto anteriormente, este hecho ha sido analizado por 3 de los 6 estudios<sup>304,306,317</sup> incluidos en la revisión sistemática de la literatura. Las causas de los falsos positivos propuestas por los autores incluyen: actividad de los puntos de inyección, contaminación en piel, pliegues de la piel, trayectos linfáticos, actividad en el trayecto del arpón, captación en la articulación esternoclavicular, captación en vasos mediastínicos. En dos de los estudios realizan este análisis por número de depósitos localizados en las imágenes planares. Entre el 4,26% y el 5,29% de los depósitos resultan ser falsos positivos. En el otro estudio realizan un análisis por pacientes y los falsos positivos se dan en el 14,63% de los pacientes.

En el estudio en nuestro medio, la técnica de inyección elegida es más simple y no requiere el uso de arpones, con lo que se evitó una de las causas de falsos positivos. No obstante existieron falsos positivos en los dos grupos de pacientes. En el grupo A, en las imágenes planares, se observaron 15 depósitos que fueron confirmados en el quirófano como falsos positivos (7,28% de los depósitos observados en las imágenes planares) y ocurrieron en el 7,50% de las pacientes. Las causas de los 15 falsos positivos de las imágenes planares fueron por contaminación en piel (Caso 1 y Caso 2), por interpretar erróneamente trayectos linfáticos como ganglios centinela (Caso 3, Caso 4, Caso 6, Caso 7 y Caso 9) y por artefactos en la adquisición de las imágenes planares (Caso 5 y Caso 8).

En el grupo B ocurrió con 2 depósitos (8,33% de los depósitos observados) en el 14,28% de las pacientes. La causa de los 2 falsos positivos de las imágenes planares en el grupo B fue interpretar erróneamente trayectos linfáticos como ganglios centinela (Caso 24 y Caso 25).

Las imágenes SPECT-TAC redujeron significativamente el número de falsos positivos en el grupo A y tuvieron un único falso positivo (Caso 6). Mediante la utilización de las imágenes de fusión se logró identificar 3 depósitos que correspondían en realidad a captación en piel y que después fueron comprobados en el procedimiento quirúrgico. En una de las dos pacientes en las que ocurrió la contaminación en piel, no existían verdaderos ganglios centinela en el territorio axilar (Caso 2). También se pudieron identificar 9 depósitos de radiotrazador que correspondían en realidad a trayectos linfáticos y que se confirmaron posteriormente en el procedimiento quirúrgico (Caso 3, Caso 4, Caso 7 y Caso 9), algunos de ellos presentaban incluso captación medible con la sonda gammadetectora durante el procedimiento quirúrgico. Se evitaron los 2 falsos positivos motivados por artefactos en la adquisición de las imágenes planares (Caso 5 y Caso 8). Las imágenes SPECT-TAC tuvieron, por tanto, un único falso positivo en el grupo A (Caso 6) que representó el 0,49% de los depósitos localizados mediante esta técnica en el grupo A y ocurrió en una paciente (0,83% de las pacientes incluidas en el grupo A). En el grupo B las imágenes SPECT-TAC tuvieron 2 falsos positivos (Caso 24 y Caso 25), los mismos que las imágenes planares. En este grupo el 8,33% de los depósitos fueron falsos positivos y ocurrieron en el 14,28% de las pacientes.



**Gráfico 12: Porcentaje de falsos positivos respecto al total de los depósitos por técnicas de imagen.**

Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas parece que la interpretación de las imágenes ofrece mayores dificultades en el grupo B. En este grupo existió un mayor porcentaje de falsos positivos en ambas técnicas. Es posible que en estas pacientes la migración del radiotrazador sea más lenta y haya causado más falsos positivos, ya que se observaban en ambos tipos de imagen y no existía actividad en el procedimiento quirúrgico. No obstante, dado el tamaño muestral, resulta difícil sacar conclusiones. En el Gráfico 12

puede observarse el porcentaje de depósitos considerados falsos positivos de cada técnica en cada grupo.

Por lo referido en la literatura<sup>304,306,317</sup>, y los resultados del estudio en nuestro medio, se demuestra que la SPECT-TAC reduce significativamente el número de falsos positivos de las imágenes planares. Esto evita la búsqueda innecesaria de depósitos de radiotrazador que no corresponden a ganglios centinela, pudiendo reducir el tiempo necesario para la biopsia selectiva del ganglio centinela. Si se orienta el procedimiento quirúrgico únicamente con los hallazgos de la SPECT-TAC, reducir el número de falsos positivos podría reducir también el tamaño de la incisión necesaria para localizar estos depósitos.

### **7.2.9.- FALSOS NEGATIVOS.**

Como se ha expuesto en el apartado 7.2.5.- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO., la existencia de falsos negativos en las técnicas de imagen prequirúrgicas determina la necesidad de realizar una búsqueda minuciosa de posibles ganglios centinela que hayan pasado inadvertidos en la linfogammagrafía. Evitar estos falsos negativos evitaría la necesidad de realizar esta búsqueda minuciosa, reduciendo así el tamaño de la incisión y el tiempo necesario para el procedimiento.

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática que comparan los hallazgos de las imágenes planares con la SPECT-TAC, refieren que la SPECT-TAC detecta mayor número de ganglios centinela<sup>287,293,304,306,317</sup>.

A pesar de que la SPECT-TAC detecta mayor número de ganglios centinela, existen ganglios centinela que no se evidencian en la SPECT-TAC y presentan actividad radiactiva en el procedimiento quirúrgico medible mediante la sonda gammadetectora. Algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática refieren que este hecho ocurre<sup>287,293,317</sup>, sin embargo, ninguno de los estudios analiza estos datos. El hecho de que no analicen estos datos se debe probablemente a que en algunos de los artículos intervienen varios equipos quirúrgicos con diferentes metodologías, no completamente aclaradas<sup>305,306,317</sup>. En otros estudios<sup>287,293</sup> no especifican claramente el método utilizado en el quirófano para definir un ganglio centinela con la sonda gammadetectora, definen el ganglio centinela como “el que recibe drenaje directo del tumor”. Para ello utilizan una inyección de colorante e intentan visualizar los vasos linfáticos próximos al tumor. Si no consiguen observar el vaso linfático teñido por el colorante buscan ganglios “calientes” con la sonda, pero no definen el límite de actividad para considerar un ganglio centinela. Utilizando este método, el número de ganglios centinela extirpados puede ser muy dispar, dependiendo de si se observan o no los vasos linfáticos.

Los estudios incluidos en la revisión sistemática presentan, por tanto, las tasas de ganglios centinela de la SPECT-TAC que no habían sido observados en las imágenes planares. Como se ha expuesto anteriormente, esto sucede con entre el 12,74% y el 21,44% de los ganglios centinela identificados en la SPECT-TAC<sup>304,317</sup>. En los estudios que analizan estos datos por número de pacientes, sucedió en entre el 14,63% y el 35,71% de las pacientes<sup>293,306</sup>. Las causas de los falsos negativos de las imágenes planares propuestas por los autores incluyeron: ganglios centinela ocultos por la radiación de dispersión de los puntos de inyección, ganglios

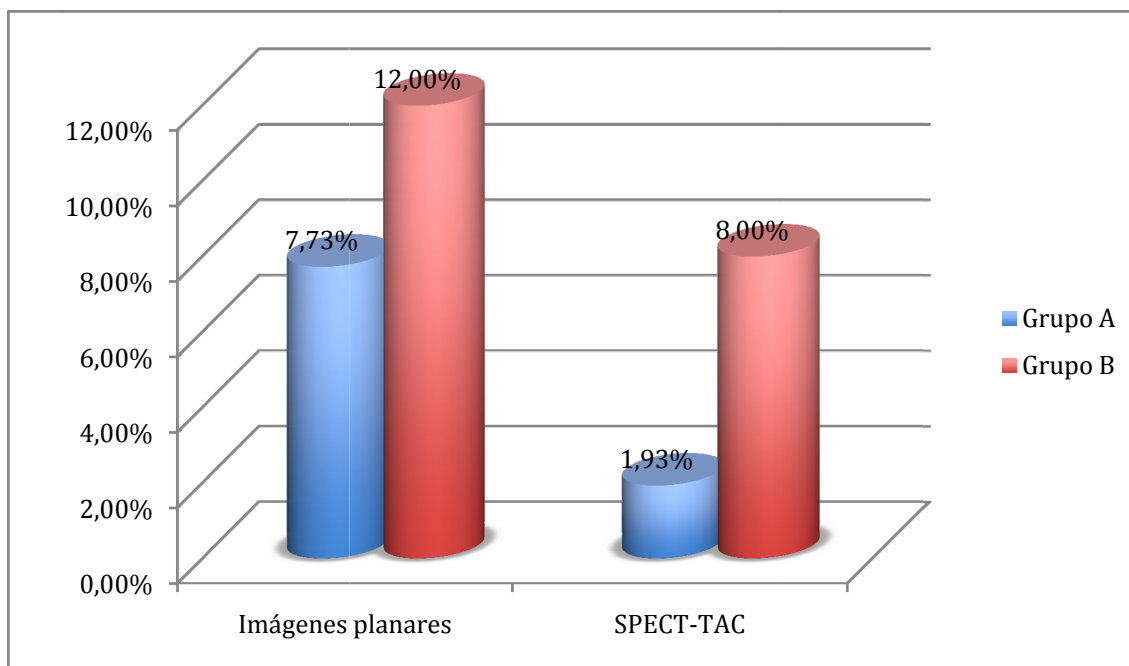
centinela cercanos pero separados de otros ganglios centinela, ganglios centinela con baja actividad y ganglios centinela que a pesar de no ser visibles en las imágenes planares si lo son en la SPECT-TAC por su mejor resolución espacial y corrección de atenuación.

En el estudio en nuestro medio se analizaron los falsos negativos de las dos técnicas de imagen respecto al total de ganglios centinela identificados en el procedimiento quirúrgico. En el grupo A, las imágenes planares tuvieron 16 falsos negativos respecto a los hallazgos quirúrgicos, es decir, el 7,73% de los ganglios centinela extirpados en el procedimiento quirúrgico no habían sido identificados en las imágenes planares. Las causas de estos 16 falsos negativos fueron por baja actividad de los ganglios centinela n=3 (Caso 10, Caso 13, Caso 22), por la radiación de dispersión de los puntos de inyección n=2 (Caso 17), por la imposibilidad de discriminar ganglios centinela que se encontraban próximos n=5 (Caso 11, Caso 12, Caso 15 y Caso 20) y por la combinación de baja actividad y aumento de atenuación en ganglios que se encontraban en niveles profundos n=6 (Caso 14, Caso 16, Caso 18, Caso 19, Caso 21 y Caso 23). Seis de los 16 ganglios centinela (37,5%) falsos negativos se encontraban en niveles axilares diferentes a los ganglios centinela que habían identificado las imágenes planares. Dos de ellos (12,5%) se encontraban en territorios que no se exploran de rutina en el procedimiento quirúrgico; a nivel interpectoral y en el nivel III axilar.

Utilizando la SPECT-TAC se identificaron 12 ganglios centinela más que con las imágenes planares en el grupo A. El 5,88% de los ganglios centinela se observaron solo en la SPECT-TAC. La SPECT-TAC mantuvo 4 de los falsos negativos respecto al procedimiento quirúrgico, por lo que el 1,93% de los ganglios extirpados en el procedimiento quirúrgico fueron considerados falsos negativos de la SPECT-TAC. La causa de estos falsos negativos fue la proximidad de los depósitos en todos los casos, ya que un depósito en la SPECT-TAC, correspondía en la cirugía a más de un ganglio centinela (Caso 11, Caso 12 y Caso 17), hecho que ha sido analizado en la literatura<sup>305</sup>. Tres de estos 4 ganglios centinela no identificados en la SPECT-TAC se consiguieron diseccionar tras extirparlos junto a otro ganglio centinela que si había sido identificado en la SPECT-TAC. El cuarto era un ganglio centinela muy próximo a uno visualizado en la SPECT-TAC. Todos estos falsos negativos coincidieron con falsos negativos de las imágenes planares, por lo que no existieron verdaderos ganglios centinela identificados con las imágenes planares que no se identificasen en el estudio SPECT-TAC.

Mediante la SPECT-TAC, en el grupo A, se evitaron 3 falsos negativos causados por la baja actividad, 2 causados por la radiación de dispersión, 2 causados por la proximidad a otros ganglios centinela y 6 causados por la baja actividad y el aumento de atenuación al encontrarse en niveles más profundos. Es decir, la SPECT-TAC consiguió localizar con exactitud todos los territorios de drenaje, incluso en zonas que no se exploran de rutina como el nivel interpectoral o el nivel III axilar.

En el grupo B existieron 3 falsos negativos de las imágenes planares (12%) respecto al procedimiento quirúrgico. Las causas fueron la proximidad a otros ganglios centinela n=2 (Caso 26) y la baja actividad y mayor atenuación n=1 (Caso 27). La SPECT-TAC consiguió evitar este último falso negativo que se encontraba en otro territorio axilar.



**Gráfico 13: Porcentaje de falsos negativos de las técnicas de imagen respecto al total de ganglios extirpados en la cirugía.**

Como ocurrió con los falsos positivos, los falsos negativos fueron proporcionalmente más frecuentes en ambas técnicas en el grupo B (Gráfico 13), pero no existieron diferencias estadísticamente significativas.

El porcentaje de falsos negativos de las imágenes planares respecto a la SPECT-TAC (5,88% y 4%) fue inferior al referido por los artículos incluidos en la revisión sistemática. Esto se debió probablemente a la influencia que presenta la técnica de inyección utilizada sobre los falsos negativos de las imágenes. Al contar con mayor distancia entre los puntos de inyección y los ganglios centinela la técnica periareolar, se evitan gran parte de los falsos negativos que causa la radiación de dispersión de los puntos de inyección. Esta radiación motiva casi el 50% de los falsos negativos de las imágenes planares en uno de los estudios incluidos<sup>317</sup>. Otra causa probable de esta reducción es que al no utilizar fuentes de <sup>57</sup>Co, se redujeron también los falsos negativos de las imágenes planares, disminuyendo el número de ganglios centinela que se observan únicamente en la SPECT-TAC.

La definición de ganglio centinela del estudio en nuestro medio (el ganglio centinela es el de mayor actividad y todos los que tengan una actividad superior al 10% de este) es una definición validada por más de 300 procedimientos con excelentes resultados antes de la introducción de la SPECT-TAC. Utilizando esta definición, la SPECT-TAC cuenta con una excelente concordancia y un número muy bajo de falsos negativos. Como se ha expuesto anteriormente, el hecho de que la SPECT-TAC cuente con un número tan bajo de falsos negativos respecto al procedimiento quirúrgico, y el hecho de que todos esos falsos negativos correspondiesen en realidad a ganglios adyacentes a los identificados, permitiría que el procedimiento quirúrgico se orientase únicamente a los depósitos observados en la SPECT-TAC, ya que no existió ningún ganglio centinela a distancia de los identificados con esta técnica de imagen. Orientar el procedimiento quirúrgico únicamente a estos hallazgos contaría con las

innumerables ventajas que han sido expuestas anteriormente en los apartados 7.2.5.- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO. y 7.2.6.- LOCALIZACIÓN ANATÓMICA., como son una reducción en el tamaño de la incisión y el tiempo de la cirugía.

### **7.2.10.- CONCORDANCIA.**

Ninguno de los estudios publicados hasta la fecha sobre la utilización de la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica de los ganglios centinela en pacientes con cáncer de mama valora la concordancia que presentan los hallazgos de las técnicas de imagen prequirúrgica con los hallazgos quirúrgicos. Para calcular estos resultados es necesario conocer el número de ganglios centinela que son extirpados en el procedimiento quirúrgico y definir de antemano cuál va a ser el método para definir un ganglio centinela durante el procedimiento quirúrgico. Estas circunstancias no se dan en los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>287,293,304-306,317</sup>.

Uno de los objetivos del estudio en nuestro medio fue valorar la concordancia que existe entre los métodos de imagen prequirúrgica y los hallazgos de la cirugía. También se propuso valorar la concordancia entre ambas técnicas.

Aplicando la extensión de Bowker al test de McNemar se concluyó que los resultados obtenidos con las técnicas de imagen prequirúrgica en el grupo A no eran discordantes con los hallazgos quirúrgicos. Sin embargo, la SPECT-TAC ofreció unos resultados de concordancia muy superiores a los obtenidos con las imágenes planares convencionales. Las imágenes planares mostraron una concordancia buena con los hallazgos quirúrgicos (índice kappa ponderado cuadrático 0,73), y la SPECT-TAC mostró una concordancia casi perfecta con los hallazgos intraoperatorios (índice kappa ponderado cuadrático 0,96). La concordancia entre ambas técnicas fue buena (índice kappa ponderado cuadrático 0,77).

La SPECT-TAC presentó, por tanto, mejor concordancia con los hallazgos quirúrgicos que con las imágenes planares en el grupo A. La concordancia de las imágenes planares fue similar con la SPECT-TAC y con los hallazgos quirúrgicos.

La SPECT-TAC mantuvo índices de concordancia casi perfectos o perfectos en todas las categorías de 0 a 4 ganglios; en la categoría de 5 ganglios tuvo un índice de concordancia bueno. Las imágenes planares, sin embargo, tuvieron peor concordancia en las categorías de 0, 4 y 5 ganglios centinela; una concordancia moderada en la categoría de 0 ganglios y débil cuando los ganglios centinela eran 4 ó 5.

El porcentaje de acuerdo observado con los hallazgos quirúrgicos en el grupo A fue significativamente mejor en la SPECT-TAC (96,67%) que en las imágenes planares (80,83%) ( $P < 0,001$ ). El porcentaje de acuerdo entre ambas técnicas fue 83,33%. La SPECT-TAC tuvo mejor porcentaje de acuerdo con los hallazgos quirúrgicos que con las imágenes planares.

En el grupo B la concordancia fue muy buena en ambas técnicas de imagen, algo superior en la SPECT-TAC (índice kappa ponderado cuadrático 0,85) que en las imágenes planares (índice kappa ponderado cuadrático 0,82). La SPECT-TAC también presentó mejor porcentaje de acuerdo que las imágenes planares con los hallazgos intraoperatorios en este grupo (78,57% frente a 71,43%). El porcentaje de acuerdo observado entre las dos técnicas de imagen fue 92,86% por lo que en este grupo la SPECT-TAC tuvo mayor porcentaje de acuerdo con las

imágenes planares que con la cirugía. Como se ha comentado anteriormente, es posible que una migración más lenta en este grupo haya influido en los resultados en este grupo, aunque el tamaño muestral no permite sacar conclusiones.

Tener una buena concordancia con los hallazgos quirúrgicos, como la que presentan las imágenes planares, permite predecir el número de ganglios centinela en muchos de los casos. Sin embargo son muchos los casos en los que las imágenes planares no predicen con exactitud el número y la localización de los ganglios centinela antes del procedimiento quirúrgico (aproximadamente en 1 de cada 5 procedimientos). Un hecho remarcable es que, como se ha expuesto anteriormente, las imágenes planares no solo erraron en el número de ganglios centinela, hecho que no tiene especial relevancia quirúrgica, sino que también erraron en la localización de los ganglios centinela al encontrarse depósitos distantes a los observados en las imágenes planares. En otros casos el desacuerdo se debió a un número excesivo de ganglios observados en las imágenes planares. En total, en el grupo A existió discordancia entre las imágenes planares y el procedimiento quirúrgico en 23 de las 120 pacientes.

La SPECT-TAC ofreció, sin embargo, una concordancia casi perfecta con los hallazgos quirúrgicos, teniendo resultados discordantes en tan solo 4 de las 120 pacientes del grupo A, 3 de los cuales fueron discordancias al determinar el número de ganglios centinela por ganglios centinela adyacentes a los observados en el estudio SPECT-TAC. El otro resultado discordante fue un falso positivo.

No existió ningún caso, en ninguno de los dos grupos, en el que el resultado de las imágenes planares fuera concordante con los hallazgos quirúrgicos y la SPECT-TAC no lo fuera. Las imágenes planares no ofrecieron ninguna información adicional al estudio SPECT-TAC.

Estos excelentes resultados de concordancia de la SPECT-TAC con los hallazgos quirúrgicos en el grupo A, no solo permitirían orientar el procedimiento quirúrgico a los depósitos observados en la SPECT-TAC, sino que también podrían evitar la necesidad de adquirir las imágenes planares en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. La utilización de la SPECT-TAC no solo ahorraría tiempo en el procedimiento quirúrgico, sino que también permitiría ahorrar tiempo en el procedimiento de adquisición de las imágenes, al no precisar la adquisición de las imágenes planares. Hay que destacar que en el protocolo de adquisición de imágenes utilizado en el estudio en nuestro medio, las imágenes planares necesitan 20 minutos de adquisición en gammacámara. En el grupo B tampoco existieron hallazgos en las imágenes planares que no se observasen en la SPECT-TAC, aunque por su reducido tamaño muestral no es posible sacar conclusiones.

### **7.2.11.- SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO. EFICACIA DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN.**

En los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>287,293,304-306,317</sup> no calculan la eficacia de las técnicas de imagen para detectar ganglios centinela. Como sucede con el cálculo de la concordancia, para calcular la eficacia de las técnicas en la detección preoperatoria de los ganglios centinela, es necesario conocer, al menos, el número total de ganglios extirpados en la cirugía. En cinco de los estudios<sup>287,293,304,306,317</sup> no exponen el número total de ganglios

centinela extirpados en la cirugía. En uno<sup>305</sup> de los estudios refieren que el número de ganglios centinela extirpados en la cirugía es mayor que el número de ganglios localizados con la SPECT. Sin embargo, en este estudio no explican con claridad cuál es el criterio para definir un ganglio centinela en el procedimiento quirúrgico. Además, en este estudio intervienen 5 equipos diferentes de cirujanos generales o ginecológicos, de dos instituciones diferentes, en 51 pacientes. Estos defectos metodológicos hacen que el análisis no se pueda valorar.

En el estudio en nuestro medio intervino un único grupo de ginecólogos, con amplia experiencia en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Se utilizó el procedimiento validado inicialmente<sup>352</sup> y empleado, con excelentes resultados, en más de 300 procedimientos antes del inicio del estudio actual. Se obtuvo el número total de ganglios centinela identificados en el procedimiento quirúrgico en cada una de las pacientes. Estos datos permitieron calcular la sensibilidad y el valor predictivo positivo de cada técnica de imagen para definir ganglios centinela. Se consiguió realizar una aproximación gráfica a la especificidad y valor predictivo negativo de cada técnica.

Que una técnica de imagen tenga una alta eficacia para detectar ganglios centinela permite que el cirujano conozca de antemano todos los ganglios centinela que existen en cada paciente. Independientemente de la localización anatómica aportada, con una alta eficacia se puede orientar mejor el procedimiento quirúrgico, conociendo de antemano que es lo que se va a encontrar una vez comience el procedimiento.

La SPECT-TAC fue superior a las imágenes planares en todos los aspectos utilizados para medir la eficacia. En el grupo A presentó significativamente mayor sensibilidad (98,07% frente a 92,27%;  $P=0,0117$ ) y valor predictivo positivo (99,51% frente a 92,72%;  $P<0,001$ ). A pesar de que no se pudo calcular el valor de la especificidad y el valor predictivo negativo, la SPECT-TAC también fue superior en estos parámetros, como se muestra en los gráficos 8 y 9 (páginas 172 y 173) al reducir el número de falsos positivos y de falsos negativos.

En el grupo B, la SPECT-TAC mostró mayor sensibilidad (92% frente a 88%) y mayor valor predictivo positivo (92% frente a 91,67%). La especificidad fue la misma y el valor predictivo negativo fue mayor en la SPECT-TAC al reducir los falsos negativos.

La eficacia de la SPECT-TAC fue superior a la eficacia de las imágenes planares para definir ganglios centinela en los dos grupos. No obstante, solo se obtuvieron diferencias significativas en el grupo A, ya que el tamaño muestral del grupo B no permitió obtener significación estadística.

## **7.2.12.- CONTROVERSIAS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LA SPECT-TAC EN LA LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA.**

### **7.2.12.1.- Indicaciones.**

La SPECT-TAC, en la mayoría de los casos, es un procedimiento adicional a las exploraciones convencionales realizadas en los servicios de Medicina Nuclear. Ha demostrado su utilidad en multitud de indicaciones, ofreciendo información adicional y facilitando el diagnóstico, aunque su aplicación no es indispensable en todos los procedimientos. Como con todas las herramientas diagnósticas, es necesario tiempo y experiencia para que su aplicación se

extienda a mayor número de centros y puedan definirse aquellas indicaciones en las que las imágenes SPECT-TAC ofrezcan mayores ventajas respecto a los métodos de imagen convencionales.

La reciente introducción de los equipos SPECT-TAC hace que no existan, por el momento, indicaciones consensuadas para realizar esta técnica en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Como se ha visto en la revisión sistemática de la literatura, existen diferentes indicaciones en los diferentes grupos que realizan los estudios publicados hasta la fecha.

Algunos autores proponen utilizar la SPECT-TAC en todos los pacientes a los que se les va a realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela. En este grupo se encuentra la mayoría de los estudios publicados<sup>304-306,317</sup>. Otros autores proponen reservar el uso de la SPECT-TAC a casos seleccionados, en los que la migración es extraaxilar, no existe migración o las imágenes planares resultan difíciles de interpretar. Estas indicaciones las utilizan en dos de los estudios publicados hasta el momento<sup>287,293</sup>. Obviamente no existen estudios publicados en este sentido, pero es muy posible que existan centros donde se disponga de la tecnología necesaria para realizar este procedimiento que no consideren la localización del ganglio centinela como una indicación para realizar SPECT-TAC.

En el estudio en nuestro medio, la SPECT-TAC ofreció muchas ventajas respecto a las imágenes planares convencionales. A pesar de no modificar el número de ganglios que se habían observado en muchas pacientes, en todas aportó información anatómica muy útil para el cirujano, pudiendo determinar no solo el nivel axilar, sino también la localización exacta de los mismos y su profundidad.

Realizando la SPECT-TAC a todas las pacientes son muchos los casos en los que la SPECT-TAC ofrece información adicional relevante para el procedimiento quirúrgico y observando las imágenes planares es difícil predecir cuáles son estas pacientes. Todos los estudios que realizan SPECT-TAC a todas las pacientes refieren que la SPECT-TAC ofrece esta información, descartando falsos ganglios centinela y añadiendo ganglios centinela que han pasado inadvertidos<sup>304,306,317</sup>.

Utilizando el protocolo de inyección que se utilizó en el estudio en nuestro medio, son pocos los casos que hubieran cumplido los supuestos utilizados por otros grupos para realizar la SPECT-TAC. Con este tipo de inyección existen pocos casos en los que la migración sea extraaxilar, las imágenes planares sean difíciles de interpretar o no exista migración aparente. Se ha visto en la revisión de la literatura que este subgrupo de pacientes es en los que la SPECT-TAC ofrece mayores ventajas, no obstante, en el estudio en nuestro medio, tan solo 5 de las pacientes del grupo A presentaban alguna de estas indicaciones. Los 5 fueron casos en los que no existió migración de radiotrazador. Es cierto que en este subgrupo de pacientes la SPECT-TAC observó migración en el 60% de los casos, sin embargo, realizó una aportación importante en el resto de las pacientes. Excluyendo estos 5 casos del grupo A, y analizando solamente los 115 casos que no cumplían ninguno de los criterios establecidos por otros grupos para la realización de la SPECT-TAC, la SPECT-TAC conservó diferencias estadísticamente significativas en porcentaje de acuerdo ( $P < 0,001$ ), sensibilidad ( $P = 0,047$ ) y valor predictivo positivo ( $P = 0,001$ ).

La SPECT-TAC es una técnica muy útil en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, puede permitir orientar la localización solo a los ganglios centinela que se observan con esta técnica de imagen, además de aportar una valiosa información anatómica en todos los pacientes. A pesar de que aporta más información en los casos en los que las imágenes planares son difíciles de interpretar o son negativas, aporta información relevante en un alto porcentaje (casi un 15%) de los casos en los que las imágenes planares son aparentemente claras. Esto puede influir muy positivamente en el procedimiento quirúrgico, por lo que, según los resultados obtenidos en el estudio en nuestro medio, debería ser utilizada en todas las pacientes.

### **7.2.12.2.- Costes y tiempo de adquisición.**

Los autores que proponen realizar la SPECT-TAC únicamente en los casos en los que las imágenes planares resultan difíciles de interpretar, exista migración extraaxilar o no se evidencien ganglios centinela en las imágenes planares, proponen estas indicaciones porque, en su opinión, la introducción de la SPECT-TAC en la práctica diaria requeriría más tiempo y aumentaría los costes<sup>286</sup>.

El incremento del coste del procedimiento al realizar imágenes de fusión viene determinado por el tiempo necesario para adquirir el estudio y los costes del equipo, ya que no es necesario personal adicional ni nuevas dosis. Por el momento, no existen estudios sobre el coste añadido de realizar imágenes SPECT-TAC<sup>353</sup>. Resulta difícil establecer los costes, ya que se trata de equipos novedosos que cuentan con todas las características técnicas de una gammacámara convencional, con la funcionalidad añadida de poder adquirir una tac, generalmente de baja dosis. En los servicios de Medicina Nuclear en los que esta tecnología está disponible, su utilización está determinada por las ventajas que ofrece realizar un estudio tridimensional con una excelente localización anatómica en cada indicación. La SPECT-TAC ha demostrado su utilidad en multitud de indicaciones, evitando realizar procedimientos adicionales al permitir un diagnóstico más exacto en muchos de los campos en los que se ha aplicado. En la indicación que nos ocupa, ofrece muchas ventajas respecto a las imágenes planares convencionales. En nuestro medio podría, en el futuro, reducir el tiempo necesario para realizar la biopsia del ganglio centinela como ya ha sido demostrado por otros grupos<sup>295,297</sup> y podría reducir la morbilidad de las pacientes, al permitir incisiones más pequeñas, además de evitar la adquisición de las imágenes planares. Es necesario realizar estudios para valorar la eficiencia de las imágenes SPECT-TAC, y si su influencia sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela, aumenta o disminuye los costes del procedimiento.

En el primer estudio publicado sobre la utilización de equipos híbridos SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela, el tiempo necesario para la adquisición era de entre 30 y 35 minutos. En el estudio en nuestro medio, la adquisición de la SPECT-TAC duró entre 12 y 14 minutos, obteniendo unos resultados muy superiores a los de las imágenes planares que tardaron en adquirirse 20 minutos. Ni en el estudio en nuestro medio, ni en los artículos publicados sobre esta indicación de la SPECT-TAC, existió ningún caso en los que las imágenes planares, adquiridas en el mismo momento, aportasen información adicional a la SPECT-TAC, por lo que, en el futuro, la adquisición de las imágenes planares podría ser evitada, disminuyendo el tiempo de adquisición de las imágenes prequirúrgicas.

### **7.2.12.3.- Dosis de radiación añadida.**

Otra desventaja de la adquisición de los estudios SPECT-TAC es la dosis de radiación añadida al procedimiento. Inicialmente, cuando los equipos SPECT-TAC no estaban disponibles, las imágenes de fusión eran obtenidas fusionando el estudio SPECT con una tac adquirida en otro equipo. La dosis añadida por una tac diagnóstica dirigida a ser fusionada con el estudio SPECT para localizar el ganglio centinela podía ascender a 20 mGy<sup>260</sup>.

Actualmente, con los novedosos equipos híbridos como el utilizado en este estudio, cuya intensidad del tubo de rayos X se encuentra limitada a 2,5 mAs, la dosis de radiación añadida oscila entre 1,3 mGy en el centro y 5 mGy en la superficie corporal<sup>260</sup>. La dosis de radiación añadida al tejido mamario por la utilización de la tac de baja dosis es de 0,17 mSv/mA (datos del fabricante).

La dosis de radiación que aporta la adquisición de la SPECT-TAC para la localización del ganglio centinela es, por tanto, baja y está justificada por las innumerables ventajas que aporta al procedimiento contar con este tipo de imágenes.

### **7.2.13.- POSIBLES DEFECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO.**

A pesar de que el estudio en nuestro medio fue diseñado para evitar todos los posibles defectos metodológicos, es posible que en el estudio existan defectos metodológicos que hayan influido en los resultados.

Dada la imposibilidad de adquirir los dos tipos de imágenes evaluadas en el mismo momento, se decidió realizar inicialmente las imágenes planares, y una vez adquiridas estas, adquirir la SPECT-TAC. A pesar de que el lapso de tiempo entre las imágenes fue mínimo, es posible que durante la adquisición de las imágenes planares (20 minutos) siguiese existiendo migración del radiotrazador y esta migración tuviese influencia sobre el resultado de la SPECT-TAC, observándose en ella ganglios centinela a los que en el inicio de las imágenes planares no hubiese llegado el radiotrazador. Se consideró, a la vista de los resultados quirúrgicos, que este efecto no tuvo una influencia significativa en los resultados del estudio, aunque es posible que sucediese en algún caso.

Otro posible defecto o inconveniente metodológico en el estudio fue que el cirujano conocía el resultado de las pruebas evaluadas cuando realizaba la prueba de referencia. Al no ser el cirujano “ciego” a las pruebas de evaluadas, es posible que orientase la búsqueda hacia aquellos depósitos que observaba con mayor claridad en las imágenes SPECT-TAC. Para intentar minimizar este efecto, e igualarlo en ambas pruebas, se indicó al cirujano que buscarse todos los depósitos observados en ambas técnicas de imagen y en los casos discordantes, se indicó la localización de los depósitos de la técnica que había visualizado mayor número de ganglios centinela, con el objetivo de averiguar si realmente correspondían a ganglios centinela. También se realizó una búsqueda minuciosa de cualquier actividad radiactiva presente en el campo quirúrgico.

Otro inconveniente del estudio en nuestro medio fue que se utilizó como prueba de referencia los hallazgos de la cirugía. Estos hallazgos pueden estar influenciados por el operador, que a

pesar de contar con una dilatada experiencia en este campo, está sujeto a errores que pueden influir sobre los resultados del estudio. Los posibles errores en la medición con la sonda gammadetectora son causados por dos hechos. Uno de los posibles errores consistiría en un aumento del número de cuentas medido al realizar una mala colimación sobre el ganglio centinela e incluir parte de la actividad de otras fuentes de radiactividad como los puntos de inyección u otros ganglios cercanos. Otro de los posibles errores sería no localizar un ganglio centinela de baja actividad al no situar la sonda gammadetectora suficiente tiempo sobre él para realizar una medida. A pesar de que estos errores pudieron suceder se tomaron medidas para minimizar su influencia sobre los resultados. Se midió la actividad de todos los ganglios centinela una vez extirpados en una zona lejana de los puntos de inyección con la sonda gammadetectora orientada en sentido opuesto a los puntos de inyección. Se realizó una búsqueda minuciosa en el territorio axilar. Durante el desarrollo del estudio se introdujo una novedosa tecnología en el procedimiento. Se comenzó a utilizar una gammacámara portátil durante el desarrollo del estudio en nuestro medio. Esta gammacámara (*Sentinella S102, GEM Imaging, Valencia, España*) cuenta con un cristal de centelleo de CsI(Na) de 4 x 4 cm y permite adquirir imágenes durante el procedimiento quirúrgico. A pesar de que las mediciones de la sonda gammadetectora fueron las que orientaron todos los procedimientos quirúrgicos, se realizó una imagen tras extirpar todos los ganglios centinela en más de la mitad de las pacientes incluidas en el estudio en nuestro medio, lo que permitió validar las mediciones de la sonda gammadetectora. No obstante, hay que recordar que, aunque fueron minimizados, posibles errores de la técnica de referencia pudieron tener influencia sobre los resultados.

### 7.3.- CORRELACION ENTRE OBJETIVOS Y RESULTADOS.

El objetivo general de este trabajo fue evaluar las ventajas que la utilización de las imágenes SPECT-TAC ofrece sobre la gammagrafía planar en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, teniendo en cuenta la evidencia científica disponible y realizando un estudio prospectivo en nuestro medio.

El objetivo general se analizó en 14 objetivos específicos que se correlacionan a continuación con los resultados del trabajo.

#### 7.3.1.- REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre toda la evidencia científica disponible hasta el momento acerca de la utilidad de la SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Esta revisión sistemática tuvo 4 objetivos específicos (a, b, c y d).

*a. Localizar todos los estudios publicados en revistas médicas sobre la utilización de la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.*

Mediante las estrategias de búsqueda diseñadas fue posible localizar todos los estudios publicados sobre el tema y se pudo acceder al texto completo de cada uno de los ellos para que pudieran ser analizados. Se dispuso de toda la evidencia científica disponible en la literatura, sin restricciones para el título de la revista, los autores ni el idioma.

*b. Evaluar la utilidad de la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.*

La utilidad de la SPECT-TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela, según la literatura disponible, se puede resumir en los siguientes aspectos:

- Aporta una localización anatómica detallada de todos los ganglios centinela en cada una de las pacientes en las que es utilizada, facilitando el procedimiento quirúrgico.
- Reduce de manera importante los casos en los que la localización prequirúrgica del ganglio centinela era ineficaz, localizando ganglios centinela en entre el 40% y el 100% de los casos en los que las técnicas convencionales no son capaces.
- Identifica como depósitos no ganglionares parte de los depósitos interpretados en las imágenes convencionales como ganglios centinela. Esta situación sucede con hasta el 14% de las pacientes.
- Identifica ganglios centinela que han pasado desapercibidos en las imágenes convencionales. Entre el 14,74% y el 21,44% de los ganglios centinela solo se observan en la SPECT-TAC.
- Puede modificar la aproximación quirúrgica cuando se biopsian los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, llegando a cambiar el lugar de la incisión.

*c. Valorar la calidad metodológica de los trabajos disponibles en cuanto a la detección del ganglio centinela.*

La calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue en general buena en cuanto a la metodología empleada para comparar las imágenes planares convencionales con la SPECT-TAC.

*d. Realizar una valoración crítica de la metodología científica empleada y de los resultados de los estudios disponibles.*

Los estudios incluidos padecían de algún defecto metodológico en cuanto al protocolo quirúrgico empleado y a la definición intraoperatoria del ganglio centinela. Muchos de los estudios publicados no explican con claridad el procedimiento quirúrgico y en alguno de ellos intervienen hasta 5 equipos quirúrgicos diferentes sin que aclaren la metodología empleada. En todos los estudios la SPECT-TAC obtuvo unos excelentes resultados, no obstante las indicaciones utilizadas para realizar la SPECT-TAC provocaron mucha variabilidad en los resultados obtenidos.

### **7.3.2.- ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO PARA VALORAR LAS VENTAJAS DE LA SPECT-TAC.**

En cuanto al estudio en nuestro medio, se propusieron 8 objetivos específicos (a, b, c, d, e, f, g y h).

*a. Evaluar el número y localización de los ganglios centinela visualizados en la gammagrafía planar.*

Dos médicos nucleares experimentados valoraron el número y localización de los ganglios centinela en cada una de las 134 pacientes incluidas en el estudio. Se localizaron 206 ganglios centinela en el grupo A, con una media de 1,72 ganglios centinela por paciente. En el grupo B se localizaron 24 ganglios centinela, con una media de 1,71 ganglios centinela por paciente. Mediante las imágenes planares, no se pudo ofrecer una localización exacta de los ganglios centinela, solamente se pudo indicar que los 206 ganglios del grupo A y los 24 del grupo B se localizaban en el territorio axilar.

*b. Evaluar el número y localización de los ganglios centinela visualizados en el estudio SPECT-TAC.*

Dos médicos nucleares experimentados valoraron el número y localización de los ganglios centinela en cada una de las 134 pacientes incluidas en el estudio. Se localizaron 204 ganglios centinela en el grupo A, con una media de 1,70 ganglios centinela por paciente. Los ganglios centinela estaban localizados, 165 en el nivel I axilar, 32 en el nivel II, 5 en el nivel III y 2 interpectoriales. En el grupo B se localizaron 25 ganglios centinela, con una media de 1,79 ganglios centinela por paciente. Los ganglios centinela estaban localizados, 21 en el nivel I axilar, 2 en el nivel II y 2 interpectoriales.

*c. Evaluar el número y localización de los ganglios centinela encontrados en la cirugía.*

En el procedimiento quirúrgico, un equipo experimentado de ginecólogos localizó 207 ganglios centinela en el grupo A (media 1,73) y 25 en el grupo B (media 1,78). Los ganglios centinela del grupo A estaban localizados, 169 en el nivel I, 32 en el nivel II, 4 en el nivel III y 2 interpectorales. En el grupo B los ganglios centinela estaban localizados, 21 en el nivel I axilar, 2 en el nivel II y 2 interpectorales.

*d. Analizar la concordancia de los hallazgos de la gammagrafía planar con los hallazgos de la cirugía.*

Se pudo analizar la concordancia de los hallazgos de la gammagrafía planar con los hallazgos de la cirugía, obteniendo un porcentaje de acuerdo del 80,83% en el grupo A y 71,43% en el grupo B. El índice kappa ponderado cuadrático fue 0,73 en el grupo A y 0,82 en el grupo B. Las imágenes planares tuvieron una concordancia buena con los hallazgos quirúrgicos.

*e. Analizar la concordancia de los hallazgos de la SPECT-TAC con los hallazgos de la cirugía.*

Se pudo analizar la concordancia de los hallazgos de la SPECT-TAC con los hallazgos de la cirugía, obteniendo un porcentaje de acuerdo del 96,67% en el grupo A y 78,57% en el grupo B. El índice kappa ponderado por el método cuadrático fue 0,96 en el grupo A y 0,85 en el grupo B. La SPECT-TAC tuvo una concordancia casi perfecta con los hallazgos quirúrgicos.

*f. Analizar la concordancia de los hallazgos de la gammagrafía planar con los hallazgos de la SPECT-TAC.*

Se pudo analizar la concordancia de los hallazgos de la gammagrafía planar con los hallazgos de la SPECT-TAC, obteniendo un porcentaje de acuerdo del 83,33% en el grupo A y 92,86% en el grupo B. El índice kappa ponderado por el método cuadrático fue 0,77 en el grupo A y 0,91 en el grupo B. Las imágenes planares tuvieron una concordancia buena con los hallazgos de la SPECT-TAC.

*g. Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la gammagrafía planar para la localización de ganglios centinela en pacientes con cáncer de mama.*

La sensibilidad de las imágenes planares para la localización de ganglios centinela en el grupo A fue 92,27% y 88% en el grupo B. El valor predictivo positivo fue 92,72% en el grupo A y 91,67% en el grupo B. No fue posible calcular la especificidad y el valor predictivo negativo aunque se llegó a una aproximación gráfica.

*h. Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la SPECT-TAC para la localización de ganglios centinela en pacientes con cáncer de mama.*

La sensibilidad la SPECT-TAC para la localización de ganglios centinela en el grupo A fue 98,07% y 90% en el grupo B. El valor predictivo positivo fue 99,51% en el grupo A y 92% en el grupo B. No fue posible calcular la especificidad y el valor predictivo negativo aunque se llegó a una aproximación gráfica.

### **7.3.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO Y LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE.**

En el análisis comparativo de resultados se dividió en dos objetivos específicos (a y b).

*a. Comparar la metodología científica empleada en los estudios disponibles en la revisión sistemática y la metodología empleada en el estudio en nuestro medio.*

Se comparó la metodología científica empleada. A pesar de que los protocolos de adquisición de imágenes son similares tanto en los estudios disponibles como en el estudio en nuestro medio, existieron diferentes metodologías especialmente en la indicación para realizar imágenes SPECT-TAC, en el tipo de inyección de radiotrazador utilizado y en el procedimiento quirúrgico. Estas metodologías abarcaron la mayor parte de protocolos de inyección empleados en la práctica clínica. Con la metodología empleada en el estudio en nuestro medio, fue posible comparar la concordancia de la SPECT-TAC con los hallazgos quirúrgicos por número de ganglios encontrados, algo que no está presente en los estudios disponibles.

*b. Comparar los resultados de la SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en el estudio en nuestro medio y en los estudios encontrados en la revisión sistemática.*

Los resultados de la SPECT-TAC en nuestro medio difirieron poco respecto a los resultados de los estudios encontrados en la revisión sistemática. Se obtuvo menor porcentaje de falsos positivos y negativos de las imágenes planares, debido al protocolo de inyección empleado y a pequeñas diferencias con algunos de los estudios en el protocolo de adquisición de las imágenes planares. Con la metodología empleada se pudieron obtener excelentes resultados de concordancia de la SPECT-TAC con los hallazgos quirúrgicos, lo que puede tener implicaciones en el planteamiento futuro de la localización del ganglio centinela en nuestro medio.

## 8.- CONCLUSIONES.

La hipótesis general establecida, de que la SPECT-TAC ofrece mejor concordancia con los hallazgos quirúrgicos que las técnicas de imagen disponibles hasta el momento, se aceptó como cierta porque se cumplieron todos los requisitos propuestos para aceptarla.

Se cumplieron todos los objetivos específicos propuestos en el inicio del estudio, de lo que se derivaron las siguientes conclusiones:

- Por el momento, existen pocos estudios disponibles que analicen la utilidad de la SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Las indicaciones utilizadas para realizar la SPECT-TAC no son homogéneas en los estudios, lo que impide valorar sus resultados en conjunto.
- La calidad metodológica de los estudios disponibles es, en general, alta, aunque existen estudios con importantes deficiencias metodológicas en su desarrollo. Dentro de los estudios disponibles, la mayoría analizan la concordancia de las imágenes SPECT-TAC con las imágenes planares, no existiendo estudios que valoren la concordancia de los hallazgos de la SPECT-TAC con los hallazgos quirúrgicos utilizando una metodología de calidad alta.
- De la evidencia científica disponible hasta el momento se deduce que:
  - La SPECT-TAC aporta información anatómica clínicamente relevante para la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, especialmente en los casos con migración extraaxilar.
  - La SPECT-TAC aumenta la tasa de identificación prequirúrgica del ganglio centinela y es especialmente útil en los casos en los que las técnicas convencionales no hayan sido capaces de detectar ganglios centinela.
  - La SPECT-TAC reduce el número de falsos positivos y falsos negativos de las imágenes planares, detectando mayor número de ganglios centinela que los métodos disponibles hasta el momento, y confirmando como actividad extraganglionar parte de los depósitos interpretados como ganglios centinela mediante los métodos de imagen convencionales.
- Del estudio en nuestro medio se puede concluir que:
  - La SPECT-TAC ofrece información anatómica útil en todas las pacientes en las que es realizada.
  - La SPECT-TAC aumenta la tasa de identificación prequirúrgica localizando ganglios centinela en más de la mitad de las pacientes en las que las técnicas convencionales no consiguen detectar el ganglio centinela.

- La SPECT-TAC localiza focos de actividad extraganglionar que son interpretados como ganglios centinela en las imágenes convencionales y localiza ganglios centinela que no son visibles con los métodos convencionales. Esta información es relevante en el procedimiento quirúrgico y sucede en casos en los que las imágenes convencionales son, aparentemente, fáciles de interpretar, no pudiendo predecir en qué casos aportará esta información.
- La SPECT-TAC presenta una eficacia para detectar ganglios centinela significativamente mayor que la de los métodos convencionales. Las imágenes planares no aportan información adicional a la SPECT-TAC en ningún caso, por lo que podrían ser evitadas.
- La SPECT-TAC ofrece una concordancia casi perfecta con los hallazgos quirúrgicos, mucho mayor que la concordancia que presentan las imágenes planares convencionales. La concordancia entre la SPECT-TAC y los hallazgos quirúrgicos es tan alta que podría evitarse realizar una búsqueda minuciosa de posibles ganglios centinela en el procedimiento quirúrgico, y orientar la cirugía únicamente a los ganglios centinela detectados en la SPECT-TAC. Orientar la cirugía únicamente a estos depósitos podría reducir el tiempo de cirugía necesario para realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela y su morbilidad, al precisar menor tamaño de incisión.
- Parece existir peor concordancia de las técnicas de imagen en el subgrupo de pacientes que han recibido quimioterapia, pero el reducido tamaño muestral de este subgrupo de pacientes no permite alcanzar significación estadística, por lo que es necesario realizar futuros estudios sobre el tema.

## 9.- REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda.
- <sup>2</sup> Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004; 100:715–722.
- <sup>3</sup> Parkin DM, Bra F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden. *Globocan 2000. Int J Cancer* 2001; 94:153–156.
- <sup>4</sup> Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J Natl Cancer Inst* 1973; 1:1479-1483.
- <sup>5</sup> Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819–1827.
- <sup>6</sup> Kliewer EV, Sith KE Breast cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1154–1161.
- <sup>7</sup> Prentice RL, Kakar F, Hursting S, Sheppard L, Klein R, Kushi LH Aspects of the rationale for the women's health trial. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 802–814.
- <sup>8</sup> Balzi D, Buiatti E, Geddes M, Khlai M, Masuyer E, Parkin DM. Cancer in Italian migrant populations Summary of the results by site. *IRAC Sci Publ* 1993; 123: 193–292.
- <sup>9</sup> Bevers TB. Primary prevention of breast cancer, screening for early detection of breast cancer, and diagnostic evaluation of clinical and mammographic breast abnormalities. En: Hunt KK, Robb GL, Storm EA, Ueno NT, editors. *Breast Cancer*. New York: Springer 2008; p. 36-54.
- <sup>10</sup> De Cherney AH, Nathan L, Goodwin TH, Laufer N. editors. *Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology*. McGraw-Hill 2007.
- <sup>11</sup> Cristofanilli M, Newman L, Hortobagyi G. Breast cancer risk and management: Chemoprevention, Surgery and Surveillance. En: Steele GD, Philips TL, Chambers BA. Editors. *Atlas of Clinical Oncology: Breast Cancer*. Ontario Decker Inc. 2000.
- <sup>12</sup> Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP, The Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52:678–701.
- <sup>13</sup> Easton DF, Ford D, Bishop DT, The Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56:265–271.
- <sup>14</sup> Chlebowski RT, Col N, Winer EP, Collyar DE, Cummings SR, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002; 20:3328–3343.
- <sup>15</sup> Nielsen M, Christensen L, Andersen J. Contralateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma. *Cancer* 1986; 57:897–903.
- <sup>16</sup> Van't Veer P, Van Leer EM, Rietdijk A, Kok FJ, Schouten EG, Hermus RJJ et al. Combination of dietary factors in relation to breast cancer occurrence. *Int J Cancer* 1991; 47:649–653.
- <sup>17</sup> Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46:796–780.
- <sup>18</sup> Schatzkin A, Jones Y, Hoover RN, Taylor PR, Brinton LA, Ziegler RG et al. Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow up: study of the first national health and nutrition examination survey. *N Engl J Med* 1987; 316: 1169–1173.

- <sup>19</sup> Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs: En: World Health Organization classification of tumors, Lyon, WHO, 2001.
- <sup>20</sup> Foote FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1941; 17:491-499.
- <sup>21</sup> McDivitt RW, Hutter RVP, Foote FW, Stewart FW. In situ lobular carcinoma: a prospective follow-up study indicating cumulative patient risks. *JAMA* 1967; 201:82-86.
- <sup>22</sup> Holland R, Peterse JL, Mills RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Sem Diagn Pathol* 1994; 3:167-180.
- <sup>23</sup> Fabbri A, Carcangiu ML, Carbone A. Histological Classification of Breast Cancer. En: Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L, editors. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options*. Berlin, Springer, 2008 p. 3-12.
- <sup>24</sup> Rosen PP. *Rosen's breast pathology*. Philadelphia Lippincott-Raven, 1997.
- <sup>25</sup> Winchester DJ, Chang HR, Gravies Ta, Menck HR, Bland KL, Winchester DP A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg* 1998; 186:416-422.
- <sup>26</sup> Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain T, Durand JC, Fourquet A, Pouillart P. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; 77:113-120.
- <sup>27</sup> Soomro S, Shousha S, Taylor P, Shepard HM, Feldmann M C-erbB-2 expression in different histological types of invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1991; 44:211-214.
- <sup>28</sup> Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- <sup>29</sup> Elston CW, Ellis IO. Editors. *The breast systemic pathology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1998.
- <sup>30</sup> Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW Early-onset breast cancer histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997; 75:1318-1323.
- <sup>31</sup> Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88:860-864.
- <sup>32</sup> Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG .Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 1990; 21:333-338.
- <sup>33</sup> Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990; 65:272-276
- <sup>34</sup> Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77:697-709.
- <sup>35</sup> Ponsky JL, Gliga L, Reynolds S. Medullary carcinoma of the breast: an association with negative hormonal receptors. *J Surg Oncol* 1984; 25:76-78.
- <sup>36</sup> Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1996; 18:702-711.
- <sup>37</sup> Shousha S, Coady AT, Stamp T, James KR, Alaghadn-Zadeh J Oestrogen receptors in mucinous carcinoma of the breast: an immunohistochemical study using paraffin wax sections. *J Clin Pathol* 1989; 42:902-905.
- <sup>38</sup> Schneider JA. Invasive papillary breast carcinoma: mammographic and sonographic appearance. *Radiology* 1989; 171: 377-379.
- <sup>39</sup> Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A prognostic study. *Hum Pathol* 1999; 30:1459-1463.

- <sup>40</sup> Frable WJ, Kays S. Carcinoma of the breast. Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancers* 1968; 21:756–763.
- <sup>41</sup> Huvos AG, Lucas JC, Foote FW. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *NY State J Med* 1973; 73:1078–1082.
- <sup>42</sup> Hull MT, Warkel KA. Glycogen-rich clear cell carcinomas of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:553–559.
- <sup>43</sup> Dina R, Eusebi V. Clear cell tumors of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 175–182.
- <sup>44</sup> Lamovec J, Us-Krasovec M, Zidar A, Kljun A. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study. *Semin Diagn Pathol* 1989; 6:153–164.
- <sup>45</sup> Dalbreg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 111:313-319.
- <sup>46</sup> WHO classification. *Am J Clin Pathology* 1982; 78:806–816.
- <sup>47</sup> Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6.<sup>a</sup> ed. New York, NY: Springer Verlag; 2002.
- <sup>48</sup> González-Palacios J. Una nueva modificación en la clasificación TNM del cáncer de mama. *Rev Esp Patol* 2004; 37:247-251.
- <sup>49</sup> Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP. Editores. *AJCC Cancer Staging Atlas*. Chicago, IL. Springer. 2006.
- <sup>50</sup> Hartmann LC Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 353:229–237.
- <sup>51</sup> Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. *Breast J* 2003; 9:86–89.
- <sup>52</sup> Cuzick J. Epidemiology of breast cancer—selected highlights. *Breast* 2003; 12:405–411.
- <sup>53</sup> Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH . Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factor that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225:165–175.
- <sup>54</sup> Mettlin C, Smart CR. Breast cancer detection guidelines for women aged 40 to 49 years: rationale for the American Cancer Society reaffirmation of recommendations. *CA Cancer J Clin* 1994; 44:248–255.
- <sup>55</sup> Smart CR. Highlights of the evidence of benefit for women aged 40–49 years from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994; 74:296–300.
- <sup>56</sup> Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH III, Smart CR. Benefit of screening mammography in women age 40–49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997; 22:87–92.
- <sup>57</sup> Feig SA, Kopans DB, Sickles EA, Jackson VP, Monsees B. Rationale for annual screening mammography for women ages 40–49 years. *Breast Disease* 1998; 10:13–21.
- <sup>58</sup> The ACR and screening mammography: consensus and continued commitment. *ACR Bull* 1997; 53:4-9.
- <sup>59</sup> Feig SA, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Jackson VP, Kopans DB, Monsees B, et al. American College of Radiology Guidelines for Breast Cancer Screening. *Am J Roentgenol* 1998; 171:29–33.
- <sup>60</sup> Huynh PT, Jarolimek AM, Daye S. The false negative mammogram. *Radiographics* 1998; 18:1137–1154.
- <sup>61</sup> EURWF European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. EUREF, Gennaio 2001.
- <sup>62</sup> Perry NM Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001; 37:159–172.
- <sup>63</sup> James JJ. The current status of digital mammography. *Clin Radiol* 2004; 59:1–10.
- <sup>64</sup> American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BIRADSTM). Reston ,VA: American College of Radiology; 1998.

- <sup>65</sup> Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan, DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999; 211:845–850.
- <sup>66</sup> Feig SA. Increased benefit from shorter screening mammography intervals for women ages 40–49 years. *Cancer* 1997; 80:2035–2039.
- <sup>67</sup> Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Ragel E, Dinh C, et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking BRCA2. *Nature* 1997; 386: 804–810.
- <sup>68</sup> Lim DS, Hasty P. A mutation in mouse Rad51 results in early embryonic lethal that is suppressed by a mutation in p53. *Mol Cell Biol* 1996; 16:7133–7143.
- <sup>69</sup> Georgian-Smith D, Taylor KJ, Madjar H, Goldberg B, Merritt CR, Bokobsa J, et al. Sonography of palpable breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:211–216.
- <sup>70</sup> Taylor KJW, Merritt CR, Piccoli C, Schmidt R, Rouse G, Fornage B, et al. Ultrasound as a complement to mammography and breast examination to characterize breast masses. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28:19–26.
- <sup>71</sup> Cilotti A, Bagnolesi P, Moretti M, Gibilisco G, Bulleri A, Macaluso AM, et al. Comparison of the diagnostic performance of high-frequency ultrasound in nonpalpable lesions of the breast. *Eur Radiol* 1997; 7:1240–1244.
- <sup>72</sup> Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001; 221:641–649.
- <sup>73</sup> Van Zee KJ, Ortega-Perez G, Minnard E, Cohen MA. Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge. *Cancer* 1998; 82:1874–80.
- <sup>74</sup> Tabar L, Dean PB, Pentek Z. Galactography: the diagnostic procedure of choice for nipple discharge. *Radiology* 1983; 149:31–38.
- <sup>75</sup> Mumtaz H, Hall-Craggs M, Davidson T, Walmsley K, Thurrell W, Kissin M, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997; 169:417–424.
- <sup>76</sup> Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, et al. Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology* 1997; 202:833–41.
- <sup>77</sup> Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L, editors. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options*. Berlin, Springer, 2008.
- <sup>78</sup> Sharma V. Radiopharmaceuticals for assessment of multidrug resistance P-glycoprotein-mediated drug transport activity. *Bioconjug Chem* 2004; 15:1464–1474.
- <sup>79</sup> Withman GJ, Kushwaha AC. Mammography, magnetic resonance imaging of the breast, and radionuclide imaging of the breast. En: Hunt KK, Robb GL, Storm EA, Ueno NT, editors. *Breast Cancer*. New York: Springer 2008; p. 84-117.
- <sup>80</sup> Williams MB, Pisano ED, Schnall MD, Fajardo LL. Future directions in imaging of breast diseases. *Radiology* 1998; 206:297–300.
- <sup>81</sup> Avril N, editor. *PET clinics: Breast Cancer*. Londres. Elsevier 2005.
- <sup>82</sup> Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004; 231:305–332.
- <sup>83</sup> Minn H, Soini I. F-18 fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:535–541.
- <sup>84</sup> Kopans DS. The positive predictive value of mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:521–526.
- <sup>85</sup> Miller RS, Adelman RW, Espinosa MH, Dorman SA, Smith DH. The early detection of nonpalpable breast carcinoma with needle localization. Experience with 500 patients in a community hospital. *AmSurg* 1992; 58:193–198.

- <sup>86</sup> Jackman RJ, Burbank SH, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge, directional vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997; 204:485–488.
- <sup>87</sup> Parker SH. When is a core really a core? *Radiology* 1992; 185:641–642.
- <sup>88</sup> Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GC, Comans EF, Boom RP et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m colloidal albumin breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38:366–368.
- <sup>89</sup> Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932; 99:1670–1674.
- <sup>90</sup> Sener SF, Lee LH. Surgical management of ductal carcinoma *in situ*. En: Steele GD, Philips TL, Chambers BA. Editors. *Atlas of Clinical Oncology: Breast Cancer*. Ontario Decker Inc. 2000.
- <sup>91</sup> Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853, a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3381–3387.
- <sup>92</sup> Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340:1455–1461.
- <sup>93</sup> Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerhman L et al. Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320:822–828.
- <sup>94</sup> Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233–1241.
- <sup>95</sup> Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69:2849–2852.
- <sup>96</sup> Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22:2303–2312.
- <sup>97</sup> Hunt KK, Meric-Bernstam F, *Surgical Options for Breast Cancer*. En: Hunt KK, Robb GL, Storm EA, Ueno NT, editors. *Breast Cancer*. New York: Springer 2008; p. 198-221.
- <sup>98</sup> Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Constantino J, Poller W et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16:441–452.
- <sup>99</sup> Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Ductal Carcinoma *in situ* Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:95–102.
- <sup>100</sup> Tereffe W, Storm EA. Radiation Therapy for Early and Advanced Breast Cancer. En: Hunt KK, Robb GL, Storm EA, Ueno NT, editors. *Breast Cancer*. New York: Springer 2008; p. 272-303.
- <sup>101</sup> Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:123–128.
- <sup>102</sup> Green MC, Hortobagyi GN. Chemotherapy for breast cancer. En: Hunt KK, Robb GL, Storm EA, Ueno NT, editors. *Breast Cancer*. New York: Springer 2008; p. 346-376.
- <sup>103</sup> Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930–942.

- <sup>104</sup> Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672–2685.
- <sup>105</sup> Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100:44–52.
- <sup>106</sup> Pinder MC, Buzdar AU. Endocrine Therapy for Breast Cancer. En: Hunt KK, Robb GL, Storm EA, Ueno NT, editors. *Breast Cancer*. New York: Springer 2008; p. 412-431.
- <sup>107</sup> Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181–187.
- <sup>108</sup> Harris JR, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. New York. Lippincott-Raven. 1997.
- <sup>109</sup> Thor AD, Moore DH. Prognostic and Predictive Markers in Breast Cancer. En: Steele GD, Philips TL, Chambers BA. Editors. *Atlas of Clinical Oncology: Breast Cancer*. Ontario Decker Inc. 2000.
- <sup>110</sup> Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68:2142–2149.
- <sup>111</sup> Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic subtypes. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:334–349.
- <sup>112</sup> Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1346–1360.
- <sup>113</sup> Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992; 13:3–17.
- <sup>114</sup> Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM, Kawasaki ES, Reihnsaus E, Lynch HT, Marcus JN et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:845–855.
- <sup>115</sup> Bergh J, Norberg T, Sjogren S, Lindgren A, Holmberg L. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nature Med* 1995; 1:1029–1034.
- <sup>116</sup> Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894; 4:297-323.
- <sup>117</sup> Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations of a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77-78.
- <sup>118</sup> Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-466.
- <sup>119</sup> Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127:392-399.
- <sup>120</sup> Alex J, Weaver D, Fairbank J, Krag D. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surgical Oncology* 1993; 2:303-308.
- <sup>121</sup> Bachter R, Balda BF, Vogt H, Büchels H. Primary therapy of malignant melanoma: sentinel lymphadenectomy. *Int J Dermatol* 1998; 37:278-282.
- <sup>122</sup> Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34:1435-1440.
- <sup>123</sup> Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:538-541.
- <sup>124</sup> Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés RA. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy. En: Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p. 229-260.

- <sup>125</sup> Nieweg OE. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2347.
- <sup>126</sup> Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node?. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:169-173.
- <sup>127</sup> Taylor A, Murray D, Herda S, Vansant J, Alazraki N. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996; 21:755-758.
- <sup>128</sup> Boxen I, McCready D, Ballinger JR. Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing. *Clin Nucl Med* 2000; 25:234-236.
- <sup>129</sup> Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-398.
- <sup>130</sup> Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol* 1999; 70:126-129.
- <sup>131</sup> Efron P, Knudsen E, Hirshorn S, Copeland EM. Anaphylactic reaction to isosulfan blue used for sentinel node biopsy: case report and literature review. *Breast J* 2002; 8:396-399.
- <sup>132</sup> Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:393-398.
- <sup>133</sup> Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy—a common event. *Surgery* 2001; 130:439-442.
- <sup>134</sup> Tsopelas C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med* 2002; 43:1377-1382.
- <sup>135</sup> Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:218.
- <sup>136</sup> Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroint Endosc* 2001; 54:289-293.
- <sup>137</sup> Hanash KA, Al Zahrani H, Mokhtar AA, Aslam M. Retrograde vaginal methylene blue injection for localization of complex urinary fistulas. *J Endourol* 2003; 17:941-943.
- <sup>138</sup> Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001; 7:181-183.
- <sup>139</sup> Piñero A, Illana J, Garcia-Palenciano C, Cañizares F, Canteras M, Canadillas V, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139:1204-1207.
- <sup>140</sup> Piñero A, Illana J, Galindo PJ, Nicolás F, Parrilla P. Estudio comparativo entre el azul de isosulfán y el azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp* 2004; 75:81-84.
- <sup>141</sup> Sherman AL, Nolan JF, Allen WN. The experimental application of radioactive colloidal gold in the treatment of pelvic cancer. *Amer J Roentgen* 1950; 64:75-85.
- <sup>142</sup> Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nucl Med* 1972; 13:801-805.
- <sup>143</sup> Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph node detection- an overview. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:S36-S42.
- <sup>144</sup> Strand S-E, Bergqvist L. Radiolabeled colloids and macromolecules in lymphatic system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 1989; 6:211-238.
- <sup>145</sup> Valdés-Olmos RA, Tanis PJ, Hoafnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun* 2001; 22:579-586.

- <sup>146</sup> Tanis PJ, Van Sandick JW, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:305-311.
- <sup>147</sup> Krynycky BR, Zhang ZY, Kim CK, Lipszyc H, Mosci K, Machac J. Effect of high specific-activity sulfur colloid preparations on sentinel node count rates. *Clin Nucl Med.* 2002; 27:92-95.
- <sup>148</sup> Burton DA, Cashman JN. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy. *Br J Anaesth* 2003; 90:105.
- <sup>149</sup> Chicken DW, Mansouri R, Ell PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. *Ann R Coll Surg Eng* 2007; 89:W12-13.
- <sup>150</sup> Michel R, Hofer C. Radiation Safety Precautions for Sentinel Lymph Node Procedures. *Health Phys* 2004; 86:S35-S37.
- <sup>151</sup> Waddington W, Keshtgar M, Taylor I. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Europ J Nuc Med* 2000; 27:377-391.
- <sup>152</sup> Alazraki N, Glass E, Castronovo F, Valdés Olmos RA, Podoloff D. Procedure Guideline for Lymphoscintigraphy and the Use of Intraoperative Gamma Probe for Sentinel Lymph Node Localization in Melanoma of Intermediate Thickness 1.0. *J Nucl Med* 2002; 43:1414-8.
- <sup>153</sup> Schauer AJ, Becker W, Reiser M, Possinger K. *The Sentinel Lymph Node Concept*. New York. Springer. 2005.
- <sup>154</sup> International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Washington, DC. Elsevier. 1991.
- <sup>155</sup> Murat A, Duygun U, Acar E, Dagleoz G, Yenjay L, Zekioglu O. 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.
- <sup>156</sup> Saokar A, Braschi M, Harisinghani M. Lymphotropic nanoparticle enhanced MR imaging (LNMRI) for lymph node imaging. *Abdom Imaging.* 2006; 31:660-667.
- <sup>157</sup> Feldman AS, McDougal WS, Harisinghani MG. The potential of nanoparticle-enhanced imaging. *Urol Oncol.* 2008; 26:65-73.
- <sup>158</sup> Soong SJ, Shaw HM, Balch CM, McCarthy WH, Urist MM, Lee JY. Predicting survival and recurrence in localized melanoma: a multivariate approach. *World J Surg* 1992; 13:191-195.
- <sup>159</sup> Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 147:62-70.
- <sup>160</sup> Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2002; 137:458-461.
- <sup>161</sup> Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, van Hattum LH, Teule GJ. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg.* 1997; 21:788-972.
- <sup>162</sup> Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130:654-660.
- <sup>163</sup> Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W et al., Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma the WHO Melanoma Program experience, *Ann Surg Oncol* 2000; 7:469-474.
- <sup>164</sup> Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001; 233:250-258.
- <sup>165</sup> Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer.* 2000; 89:236-41.

- <sup>166</sup> Gershenwald J, Thompson W, Mansfield P, Lee J, Colome M, Tseng C, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17:976–983.
- <sup>167</sup> Krasnow AZ, Elgazzar AH, Kazem N. Lymphoscintigraphy. En: Elgazzar AH. Editor. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. Berlin. Springer. 2006.
- <sup>168</sup> Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:455–459.
- <sup>169</sup> Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21:728–733.
- <sup>170</sup> Ross GL, Shaolib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and Adoption of a Multicenter Trial Protocol. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:406-410.
- <sup>171</sup> Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:86S-89S.
- <sup>172</sup> Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg*. 2002; 89:604-608.
- <sup>173</sup> Saha S, Bilchik A, Wiese D, Espinosa M, Badin J, Ganatra BK, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique--a multicenter trial. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:94S-98S.
- <sup>174</sup> Bilchik AJ, Saha S, Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL. Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:82S-85S.
- <sup>175</sup> Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2191–2194.
- <sup>176</sup> Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002; 168:76–80.
- <sup>177</sup> Gardiner RA, Fitzpatrick JM, Constable AR, Cranage RW, O'Donoghue EP, Wickham JE. Human prostatic lymphoscintigraphy. A preliminary report. *Br J Urol* 1979; 51:300–303.
- <sup>178</sup> Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, et al. R. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int* 2003; 70:303–310.
- <sup>179</sup> Weckermann D, Wawroschek F, Harzmann R. Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy? *Eur Urol* 2005; 47:45–50.
- <sup>180</sup> Sherif A, De La Torre M, Malmström PU, Thörn M. Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. *J Urol*. 2001; 166:812-815.
- <sup>181</sup> Tanis PJ, Horenblas S, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE. Feasibility of sentinel node lymphoscintigraphy in stage I testicular cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:670-673.
- <sup>182</sup> Ansink AC, van Tinteren H, Aartsen EJ, Heintz AP. Outcome, complications and follow-up in surgically treated squamous cell carcinoma of the vulva 1956-1982. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991; 42:137-43.
- <sup>183</sup> Loar PV 3rd, Reynolds RK. Sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:69-74.
- <sup>184</sup> Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:997-1004.

- <sup>185</sup> Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99:206-214.
- <sup>186</sup> Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2008; 6:53.
- <sup>187</sup> Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 94:61-66.
- <sup>188</sup> van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92:89-92.
- <sup>189</sup> Minamiya Y, Ogawa J. The current status of sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11:67-72.
- <sup>190</sup> Krupnick AS, Kreisel D, Hope A, Bradley J, Govindan R, Meyers B. Recent advances and future perspectives in the management of lung cancer. *Curr Probl Surg*. 2005; 42:540-610.
- <sup>191</sup> De Corti F, Dall'Igna P, Bisogno G, Casara D, Rossi CR, Foletto M, et al. Sentinel node biopsy in pediatric soft tissue sarcomas of extremities. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:51-54.
- <sup>192</sup> Luaces Rey R, Fernández Alba J, Martín R, García Rozado A, Paradela S, Robles O, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: report of seven cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13:390-394.
- <sup>193</sup> Stárek I, Koranda P, Zbořil V, Mrzena L. Sentinel lymph node biopsy in parotid gland carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2006; 31:203-4.
- <sup>194</sup> Sheff JS, Macdougall DB. Unusual case of porocarcinoma of the foot with no clinically evident dermatologic manifestations. *J Foot Ankle Surg*. 2005; 44:412-414.
- <sup>195</sup> Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg*. 2007; 245:452-461.
- <sup>196</sup> Ollila SW, Stitzenberg KB Breast cancer sentinel node metastases: histopathologic detection and clinical significance. *Cancer Control* 2001; 8:407-14.
- <sup>197</sup> 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; 88:608-614.
- <sup>198</sup> Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg*. 2002; 183:23-27.
- <sup>199</sup> Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, Köberle-Wührer R, Knauer M, Kreienberg R, et al. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28:705-710.
- <sup>200</sup> Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd, Fey JV, Thaler HT, Borgen PI, et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9:654-662.
- <sup>201</sup> Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9:745-753.
- <sup>202</sup> Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg*. 2003; 138:482-487.
- <sup>203</sup> Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:546-553.

- <sup>204</sup> Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2003; 89:648-652.
- <sup>205</sup> Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29:341-350.
- <sup>206</sup> Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, Baas P, de Vries J, Dolsma WV, et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:1018-1024.
- <sup>207</sup> Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol*. 2005; 92:23-31.
- <sup>208</sup> Barranger E, Dubernard G, Fleurence J, Antoine M, Darai E, Uzan S. Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 92:17-22.
- <sup>209</sup> Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4312-4321.
- <sup>210</sup> Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:599-609.
- <sup>211</sup> Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; 88:2540-2545.
- <sup>212</sup> Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1266-1272.
- <sup>213</sup> Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J* 2003; 9:374-379.
- <sup>214</sup> Mamounas EP. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am* 2003; 83:931-942.
- <sup>215</sup> Krag DN, Julian T. Expert perspectives: update on NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection for clinically node-negative breast cancer. *Breast Dis Year Book Q* 13:113-114.
- <sup>216</sup> Paganelli G, Trifiro G, Gentilini O, Intra M, Viale G, Veronesi U. Sentinel Node Detection in Pre-Operative Axillary Staging. En: Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L, editors. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options*. Berlin, Springer, 2008. p 83-98.
- <sup>217</sup> Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bowman D, Dey J, Visscher D. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94:1383-1390.
- <sup>218</sup> Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hooke LW, Tan LK, Cody HS, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003; 197:529-535.
- <sup>219</sup> Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:7-10.
- <sup>220</sup> Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Pöstlberger S, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006; 24:3374-3380.

- <sup>221</sup> Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186:275-283.
- <sup>222</sup> Ollila DW, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy using isosulfan blue dye. *Breast Dis* 1998; 8:297-300.
- <sup>223</sup> Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:272-277.
- <sup>224</sup> Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patients eligibility. *Am Surg* 1999; 65:493-499.
- <sup>225</sup> Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifirò G et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:159-163.
- <sup>226</sup> Joshi MG, Lee AK, Loda M, Camus MG, Pedersen C, Heatley GJ et al. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer* 1996; 77: 490-498.
- <sup>227</sup> Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138:91-99.
- <sup>228</sup> Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1348-1351.
- <sup>229</sup> Keleher A, Wendt III R, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulphur colloid. *Breast J* 2004; 10:492-495.
- <sup>230</sup> Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* . 2004; 22:1055-1062.
- <sup>231</sup> Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Singletary SE et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer*. 2006; 107:1440-1447.
- <sup>232</sup> Boughey JC, Cormier JN, Xing Y, Hunt KK, Meric-Bernstam F, Babiera GV et al. Decision analysis to assess the efficacy of routine sentinel lymphadenectomy in patients undergoing prophylactic mastectomy. *Cancer*. 2007; 110:2542-50.
- <sup>233</sup> McLaughlin SA, Stempel M, Morris EA, Liberman L, King TA. Can magnetic resonance imaging be used to select patients for sentinel lymph node biopsy in prophylactic mastectomy? *Cancer*. 2008; 112:1214-1221.
- <sup>234</sup> Port ER, Fey J, Gemignani ML, Heerdt AS, Montgomery LL, Petrek JA et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2002; 195:167-72.
- <sup>235</sup> Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:2209-2214.
- <sup>236</sup> Nieweg OE, Estourgie SH, van Rijk MC, Kroon BB. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 2004; 87:153-156.
- <sup>237</sup> Celliers L, Mann GB. Alternative sites of injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *ANZ J Surg*. 2003; 73:600-604.
- <sup>238</sup> Lin KM, Patel TH, Ray A, Ota M, Jacobs L, Kuvshinov B et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg*. 2004; 199:561-566.
- <sup>239</sup> Martin RC, Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Akhurst T et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery*. 2001; 130:432-8.

- <sup>240</sup> McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg*. 2001; 233:676-687.
- <sup>241</sup> Pivoski SP, Olsen JO, Young DC, Clarke J, Burak WE, Walker MJ et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:1412-1421.
- <sup>242</sup> Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V 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; 25:3664-3669.
- <sup>243</sup> Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006; 106:4-16.
- <sup>244</sup> Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg*. 2001; 233:51-59.
- <sup>245</sup> Ozmen V, Cabioglu N. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: current controversies. *Breast J*. 2006; 12:S134-S142.
- <sup>246</sup> Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:935-941.
- <sup>247</sup> Lamonica D, Edge SB, Hurd T, Proulx G, Stomper PC.. Mammographic and clinical predictors of drainage patterns in breast lymphoscintigrams obtained during sentinel node procedures. *Clin Nucl Med* 2003; 28:558-564.
- <sup>248</sup> Klauber-DeMore N, Van Zee KJ, Linkov I, Borgen P, Cody HS 3rd. Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193:547-555.
- <sup>249</sup> Wouters MW, van Geel AN, Menke-Pluijmers M, de Kanter AY, de Bruin HG, Verhoog L, et al. Should internal mammary chain (IMC) sentinel node biopsy be performed? Outcome in 90 consecutive non-biopsied patients with a positive IMC scintigraphy. *Breast*. 2008; 17:152-158
- <sup>250</sup> Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer, long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:717-20.
- <sup>251</sup> Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:924-928.
- <sup>252</sup> Cranenbroek S, van der Sangen MJ, Kuijt GP, Voogd AC.. Diagnosis, treatment and prognosis of internal mammary lymph node recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:271-5.
- <sup>253</sup> Rutgers EJ. Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *J Clin Oncol*. 2008; 26:698-702.
- <sup>254</sup> Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, Bongers V, Ruitenberg HJ, Perre CI, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: A cohort study. *Ann Oncol* 2009; 20:41-48.
- <sup>255</sup> Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2008; 206:261-268.
- <sup>256</sup> Krag D. Why perform randomized clinical trials for sentinel node surgery for breast cancer? *Am J Surg* 2001; 182:411-413.

- <sup>257</sup> Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg.* 2004; 139:648-651.
- <sup>258</sup> Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg.* 2001; 136:1059-1063.
- <sup>259</sup> Carreras JL, Sopena R, Llamas JM, Caballero E. Editores. *Aplicaciones clínicas de la SPECT cerebral.* Barcelona: Masson 1994.
- <sup>260</sup> Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med.* 2003; 33:205-218.
- <sup>261</sup> Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. *J Nucl Med.* 2007; 48:78S–88S.
- <sup>262</sup> von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology.* 2006; 238:405–422.
- <sup>263</sup> O'Connor MK, Kemp BJ. Single-photon emission computed tomography/computed tomography: basic instrumentation and innovations. *Semin Nucl Med.* 2006; 36:258–266.
- <sup>264</sup> Pelizzari CA, Chen GTY, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. Accurate three-dimensional registration of CT, PET and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:20-26.
- <sup>265</sup> Hasagawa BH, Stebler B, Rutt BK, Martinez A, Gingold EL, Barker CS et al: A prototype high-purity germanium detector system with fast photon counting circuitry for medical imaging. *Med Phys* 1991; 18:900-999.
- <sup>266</sup> Tang HR, Da Silva AJ, Matthay KK, Price DC, Huberty JP, Hawkins RA, et al: Neuroblastoma imaging using a combined CT scanner – scintillation camera and 131I- MIBG. *J Nucl Med* 2001;42:237-247.
- <sup>267</sup> Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M et al: Gamma camera-mounted anatomical x-ray tomography: technology, system characteristics and first images. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:619-627.
- <sup>268</sup> Chang L. A method for attenuation correction in radio-nuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1978; 25:638–643.
- <sup>269</sup> Gullberg GT. Innovative design concepts for transmission CT in attenuation-corrected SPECT imaging. *J Nucl Med* 1998; 39:1344-1347.
- <sup>270</sup> Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2942–2953.
- <sup>271</sup> Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K et al. SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2008; 49:1305-1319
- <sup>272</sup> Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med.* 2005; 46:1356–1367.
- <sup>273</sup> Römer W, Nomayr A, Uder M, Bautz W, Kuwert T. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *J Nucl Med.* 2006; 47:1102–1106.
- <sup>274</sup> Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, et al. Impact of 131I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31:1435–1442
- <sup>275</sup> Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 2007; 48:1084–1089.
- <sup>276</sup> Gross MD, Avram A, Fig LM, Rubello D. Contemporary adrenal scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34:547–557.

- <sup>277</sup> Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, et al. SPECT/CT hybrid imaging with <sup>111</sup>Inpentetate in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59:565–573.
- <sup>278</sup> Dondi M, Fagioli G, Salgarello M, Zoboli S, Nanni C, Cidda C. Myocardial SPECT: what do we gain from attenuation correction (and when)? *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 48:181–187.
- <sup>279</sup> Masood Y, Liu YH, Depuey G, Taillefer R, Araujo LI, Allen S, et al. Clinical validation of SPECT attenuation correction using x-ray computed tomography-derived attenuation maps: multicenter clinical trial with angiographic correlation. *J Nucl Cardiol*. 2005; 12:676–686.
- <sup>280</sup> Goetze S, Brown TL, Lavelly WC, Zhang Z, Bengel FM. Attenuation correction in myocardial perfusion SPECT/CT: effects of misregistration and value of reregistration. *J Nucl Med*. 2007; 48:1090–1095.
- <sup>281</sup> Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, et al. Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1059–1067.
- <sup>282</sup> Hayashi M, Deguchi J, Utsunomiya K, et al. Comparison of methods of attenuation and scatter correction in brain perfusion SPECT. *J Nucl Med Technol*. 2005; 33:224–229.
- <sup>283</sup> Sulkin TV, Cousens C. SPECTCT cerebral perfusion scintigraphy; is the low dose CT component of diagnostic value? *Clin Radiol*. 2008; 63:289–298.
- <sup>284</sup> Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Nieweg OE. SPECT-CT and real-time intraoperative imaging: New tools for sentinel node localization and radioguided surgery? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1-5.
- <sup>285</sup> Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: Implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008; 54:885-890.
- <sup>286</sup> van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Kroon BB, Nieweg OE. The hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer. *World J Surg* 2008; 32:1930-1934.
- <sup>287</sup> van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Kroon BB, Rutgers EJ, Nieweg OE. The hidden sentinel node and SPECT/CT in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:6-11.
- <sup>288</sup> Mucientes Rasilla J, Farge Balbín L, Cardona Arboniés J, Moreno Elola-Olaso A, Delgado-Bolton R, Izarduy Pereyra L, et al. [SPECT-CT: A new tool for localisation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients]. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27:183-190.
- <sup>289</sup> Beneder C, Fuechsel FG, Krause T, Kuhn A, Mueller MD. The role of 3D fusion imaging in sentinel lymphadenectomy for vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 109:76-80.
- <sup>290</sup> Bilde A, von Buchwald C, Therkildsen MH, Mortensen J, Kirkegaard J, Charabi B, et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope* 2008; 118:408-414.
- <sup>291</sup> Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: Results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008; 53:118-125.
- <sup>292</sup> Wagner A, Kermer C, Zettinig G, Lang S, Schicho K, Noebauer I, et al. Validity of sentinel lymph node (SLN) detection following adjuvant radiochemotherapy (RCT) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6:655-660.
- <sup>293</sup> van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BB, Hoefnagel CA. The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *J Nucl Med* 2007; 48:1756-1760.
- <sup>294</sup> Tsujino Y, Kusatake K, Kaneko S, Yamamoto Y, Furumura M, Morita E. Fusion of single-photon emission computed tomography and computed tomography images of sentinel lymph nodes in extramammary paget's disease of the scrotum. *J Dermatol* 2007; 34:712-715.

- <sup>295</sup> Covarelli P, Tomassini GM, Simonetti S, Messina S, Cini C, Petrina A, et al. The single-photon emission computed tomography/computed tomography: A new procedure to perform the sentinel node biopsy in patients with head and neck melanoma. *Melanoma Res* 2007; 17:323-328.
- <sup>296</sup> Kushner DM, Connor JP, Wilson MA, Hafez GR, Chappell RJ, Stewart SL, et al. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer--a detailed evaluation and time analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 106:507-512.
- <sup>297</sup> Warncke SH, Mattei A, Fuechsel FG, Z'Brun S, Krause T, Studer UE. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. *Eur Urol* 2007; 52:126-132.
- <sup>298</sup> Nomori H, Ikeda K, Mori T, Shiraishi S, Kobayashi H, Iwatani K, et al. Sentinel node identification in clinical stage ia non-small cell lung cancer by a combined single photon emission computed tomography/computed tomography system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:182-187.
- <sup>299</sup> Roarke MC, Ram P, Nguyen BD. Utility of SPECT/CT in preoperative planning for sentinel lymph node biopsy in melanoma and head/neck carcinoma: Three illustrative cases. *Clin Nucl Med* 2007; 32:464-465.
- <sup>300</sup> Fukuda M, Egawa M, Imao T, Takashima H, Yokoyama K, Namiki M. Detection of sentinel node micrometastasis by step section and immunohistochemistry in patients with prostate cancer. *J Urol* 2007; 177:1313-1317.
- <sup>301</sup> Maza S, Taupitz M, Taymoorian K, Winzer KJ, Rückert J, Paschen C, et al. Multimodal fusion imaging ensemble for targeted sentinel lymph node management: Initial results of an innovative promising approach for anatomically difficult lymphatic drainage in different tumour entities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:378-383.
- <sup>302</sup> Mar MV, Miller SA, Kim EE, Macapinlac HA. Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. *J Nucl Med Technol* 2007; 35:10-16.
- <sup>303</sup> Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S, Hundt I, Alber M, Frey B, et al. Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:347-355.
- <sup>304</sup> Lerman H, Lievshitz G, Zak O, Metser U, Schneebaum S, Even-Sapir E. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007; 48:201-206.
- <sup>305</sup> Gallowitsch HJ, Kraschl P, Igerc I, Hussein T, Kresnik E, Mikosch P, et al. Sentinel node SPECT-CT in breast cancer. Can we expect any additional and clinically relevant information? *Nuklearmedizin* 2007; 46:252-256.
- <sup>306</sup> Husarik DB, Steinert HC. Single-Photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med* 2007; 37:29-33.
- <sup>307</sup> Krengli M, Ballarè A, Cannillo B, Rudoni M, Kocjancic E, Loi G, et al. Potential advantage of studying the lymphatic drainage by sentinel node technique and SPECT-CT image fusion for pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1100-1104.
- <sup>308</sup> Keski-Säntti H, Mätzke S, Kauppinen T, Törnwall J, Atula T. Sentinel lymph node mapping using SPECT-CT fusion imaging in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:1008-1012.
- <sup>309</sup> Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J, Marving J, Hamilton Therkildsen M, Kirkegaard J, et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:1096-1103.
- <sup>310</sup> Lucignani G. Sentinel lymph node biopsy: Vision, multicentre trials, professional and technological synergy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1238-1241.
- <sup>311</sup> Khafif A, Schneebaum S, Fliss DM, Lerman H, Metser U, Ben-Yosef R, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:874-879.

- <sup>312</sup> Sherif A, Garske U, de la Torre M, Thörn M. Hybrid SPECT-CT: An additional technique for sentinel node detection of patients with invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2006; 50:83-91.
- <sup>313</sup> Ishihara T, Kaguchi A, Matsushita S, Shiraishi S, Tomiguchi S, Yamashita Y, et al. Management of sentinel lymph nodes in malignant skin tumors using dynamic lymphoscintigraphy and the single-photon-emission computed tomography/computed tomography combined system. *Int J Clin Oncol* 2006;11:214-220.
- <sup>314</sup> Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med* 2006; 47:957-967.
- <sup>315</sup> Kim W, Menda Y, Willis J, Bartel TB, Graham MM. Use of lymphoscintigraphy with SPECT/CT for sentinel node localization in a case of vaginal melanoma. *Clin Nucl Med* 2006; 31:201-202.
- <sup>316</sup> Essner R, Belhocine T, Scott AM, Even-Sapir E. Novel imaging techniques in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15:253-283.
- <sup>317</sup> Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: The role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:329-337.
- <sup>318</sup> Zhang WJ, Zheng R, Wu LY, Li XG, Li B, Chen SZ. [Clinical application of sentinel lymph node detection to early stage cervical cancer]. *Ai Zheng* 2006; 25:224-228.
- <sup>319</sup> Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, Hundt I, Hennenlotter J, Anastasiadis AG, et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection--a novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49:280-285.
- <sup>320</sup> Terada A, Hasegawa Y, Goto M, Sato E, Hyodo I, Ogawa T, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck* 2006; 28:114-120.
- <sup>321</sup> Thomsen JB, Sørensen JA, Grupe P, Krogdahl A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: Validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta Radiol* 2005; 46:569-575.
- <sup>322</sup> Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S, Eichhorn K, Glocker S, Hundt I, et al. Intensity modulated radiotherapy for high risk prostate cancer based on sentinel node SPECT imaging for target volume definition. *BMC Cancer* 2005; 5:91.
- <sup>323</sup> Kizu H, Takayama T, Fukuda M, Egawa M, Tsushima H, Yamada M, et al. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *J Nucl Med Technol* 2005; 33:78-82.
- <sup>324</sup> Maza S, Taupitz M, Wegner T, Muehler M, Zander A, Munz DL. Precise localisation of a sentinel lymph node in a rare drainage region with SPECT/MRI using interstitial injection of <sup>99m</sup>Tc-nanocolloid and superparamagnetic iron oxide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:250.
- <sup>325</sup> Wagner A, Schicho K, Glaser C, Zettinig G, Yerit K, Lang S, et al. SPECT-CT for topographic mapping of sentinel lymph nodes prior to gamma probe-guided biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32:343-349.
- <sup>326</sup> Lopez R, Payoux P, Gantet P, Esquerré JP, Boutault F, Paoli JR. Multimodal image registration for localization of sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:1497-1504.
- <sup>327</sup> Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 2003; 44:1413-1420.
- <sup>328</sup> Lerch H, Jigalin A, Gasthaus K, Kunze K, Mainusch O, Lehmann P. Three-Dimensional localization of sentinel lymph nodes using combined emission and transmission SPECT data. *Clin Nucl Med* 2003; 28:1-4.
- <sup>329</sup> Kretschmer L, Altenvoerde G, Meller J, Zutt M, Funke M, Neumann C, et al. Dynamic lymphoscintigraphy and image fusion of SPECT and pelvic ct-scans allow mapping of aberrant pelvic sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2003; 39:175-183.

- <sup>330</sup> Schillaci O, Danieli R, Manni C, Simonetti G. Is SPECT/CT with a hybrid camera useful to improve scintigraphic imaging interpretation? *Nucl Med Commun* 2004; 25:705-710.
- <sup>331</sup> Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:25.
- <sup>332</sup> Bowker, AH. A test for symmetry in contingency tables. *Journal of the American Statistical Association*, 1948; 43:572-574.
- <sup>333</sup> McNemar, Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*, 1947; 12:153-157.
- <sup>334</sup> Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20:37-46.
- <sup>335</sup> Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174.
- <sup>336</sup> Takahashi Y, Murase K, Mochizuki T, Higashino H, Sugawara Y, Kinda A. Evaluation of the number of SPECT projections in the ordered subsets-expectation maximization image reconstruction method. *Ann Nucl Med* 2003;17:525-530.
- <sup>337</sup> Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349:1668-1669.
- <sup>338</sup> Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Tran KN, et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:450-454.
- <sup>339</sup> Mar MV, Dickinson RL, Erwin WD, Wendt RE. Optimal (57)Co flood source activity and acquisition time for lymphoscintigraphy localization images. *J Nucl Med Technol* 2008; 36:82-87.
- <sup>340</sup> Krynycky BR, Sata S, Zolty I, Kim CK, Knesaurek K. Reducing exposure from 57co sources during breast lymphoscintigraphy by optimizing energy windows and other suggested enhancements of acquisition and the display of images. *J Nucl Med Technol* 2004; 32:198-205.
- <sup>341</sup> Teal CB, Slocum JP, Akin EA, Kelly TA. Correlation of lymphoscintigraphy with the number of sentinel lymph nodes identified intraoperatively in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2005; 190:567-569.
- <sup>342</sup> Shoher A, Diwan A, Teh BS, Lu HH, Fisher R, Lucci A. Lymphoscintigraphy does not enhance sentinel node identification or alter management of patients with early breast cancer. *Curr Surg* 2006; 63:207-212.
- <sup>343</sup> Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Bardou VJ, Martino M, Hassan-Sebbag N, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: Is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med* 2003; 44:1232-1237.
- <sup>344</sup> Mucientes Rasilla J, Cardona Arboniés J, Delgado Bolton RC, Izarduy Pereyra L, Salazar Andría G, Prieto Soriano A, et al. SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma. *Rev Esp Med Nucl* 2009 (en prensa).
- <sup>345</sup> Bass SS, Cox CE, Salud CJ, Lyman GH, McCann C, Dupont E, et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192:9-16.
- <sup>346</sup> Moffat FL, Gulec SA, Sittler SY, Serafini AN, Sfakianakis GN, Boggs JE, et al. Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: Technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:746-755.
- <sup>347</sup> Krausz Y, Ikeda DM, Jadvar H, Langleben D, Birdwell R, Strauss HW. Non-Visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun* 2001; 22:25-32.

- 
- <sup>348</sup> Wang L, Yu JM, Wang YS, Zuo WS, Gao Y, Fan J, et al. Preoperative lymphoscintigraphy predicts the successful identification but is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2215-2220.
- <sup>349</sup> Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Does failure to visualize a sentinel node on preoperative lymphoscintigraphy predict a greater likelihood of axillary lymph node positivity? *J Am Coll Surg* 2007; 205:66-71.
- <sup>350</sup> Beitsch PD, Clifford E, Whitworth P, Abarca A. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J* 2001; 7:219-223.
- <sup>351</sup> Wu CT, Morita ET, Treseler PA, Esserman LJ, Hwang ES, Kuerer HM, et al. Failure to harvest sentinel lymph nodes identified by preoperative lymphoscintigraphy in breast cancer patients. *Breast J* 2003; 9:86-90.
- <sup>352</sup> Ruiz Rodríguez J, Moreno Elola A, Román Santamaría JM, Cabrera Martín MN, Delgado Bolton RC, Aguilar Oliván A, et al. Resultados de la punción periaerolar intradérmica en la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama. Resultados de la fase de validación. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Zaragoza, 27–30 Octubre, 2004.
- <sup>353</sup> Bybel B, Brunken RC, DiFilippo FP, Neumann DR, Wu G, Cerqueira MD. SPECT/CT imaging: Clinical utility of an emerging technology. *Radiographics* 2008; 28:1097-1113.