

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Física y de Rehabilitación.

Hidrología Médica



TESIS DOCTORAL

**Incidencia de linfedema en cáncer de mama precoz.
Diferencias entre biopsia selectiva de ganglio centinela y
linfadenectomía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carolina de Miguel Benadiba

Directores

Enrique Varela Donoso

María Eugenia Rioja Martín

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Física y de Rehabilitación. Hidrología Médica



**“INCIDENCIA DE LINFEDEMA EN CÁNCER DE MAMA
PRECOZ. DIFERENCIAS ENTRE BIOPSIA SELECTIVA DE
GANGLIO CENTINELA Y LINFADENECTOMÍA”**

CAROLINA DE MIGUEL BENADIBA

MADRID, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Física y de Rehabilitación. Hidrología Médica



Tesis Doctoral

**“INCIDENCIA DE LINFEDEMA EN CÁNCER DE MAMA
PRECOZ. DIFERENCIAS ENTRE BIOPSIA SELECTIVA DE
GANGLIO CENTINELA Y LINFADENECTOMÍA”**

CAROLINA DE MIGUEL BENADIBA

DIRECTORES:

Prof. ENRIQUE VARELA DONOSO y Prof^a. MARÍA EUGENIA RIOJA MARTÍN

MADRID, 2015

A todos aquellos que han hecho posible esta tesis.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, y de una manera muy especial, quiero agradecer al Doctor Jerónimo Maqueda Blasco, Director de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de salud Carlos III de Madrid por el tiempo, el apoyo y el interés que ha demostrado en esta tesis. Su confianza y el ánimo para seguir adelante con este proyecto han hecho posible que llegara a su fin. Su colaboración ha sido imprescindible en la realización del método estadístico y de los resultados. Pero sobre todo, gracias por su desinteresado ofrecimiento, su paciencia, su disponibilidad, su generosidad y su ejemplo.

Al Dr. Antonio Álvarez Badillo, profesor del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad Complutense de Madrid. Su experiencia y conocimiento en la elaboración de tesis y su interés y dedicación a la investigación han posibilitado que este trabajo salga adelante. Sus orientaciones y consejos han sido fundamentales para conseguir acabar este proyecto.

A mis directores de Tesis: la Dra. María Eugenia Rioja, especialista en Medicina Nuclear del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Ramón y Cajal, por proporcionarme la base de datos de las pacientes, y por ayudarme a solventar todas mis dudas.

Al Dr. Enrique Varela Donoso, Profesor Titular del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad Complutense de Madrid, con quien comparto el interés por la patología del linfedema desde hace años.

Su apoyo y ayuda han sido inestimable desde el principio hasta el fin de la realización de esta tesis.

A mis compañeras Pilar Sánchez Tarifa y M^a José Lillo González por su impulso y colaboración.

A todas las personas del Servicio de Rehabilitación y de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Ramón y Cajal, que me han apoyado y alentado, y que han colaborado en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con linfedema,

tanto médicos de las diferentes Especialidades, como fisioterapeutas y auxiliares.

A mi enfermera y amiga Elvira Molina Hernando, por su aliento diario y su apoyo incondicional.

A todos mis residentes del Hospital Ramón y Cajal, en especial a María Marín López de Abajo y Astrid Teixeira Taborda, a quienes he sabido transmitir mi pasión por el linfedema y que han participado en múltiples estudios preliminares sobre esta patología, que han posibilitado esta tesis.

A las pacientes de este estudio por su paciencia y consentimiento.

A mi padre Aniceto, que hizo de mí una persona persistente y luchadora, y a mi madre, Perla, que supo transmitirme desde chiquitita el amor por el estudio, premiando cada logro conseguido y estimulándome siempre a seguir adelante.

A mis hijos, Daniel y Alejandro, a quién he querido proporcionar un medio donde más que respuestas se fomentan las preguntas.

A Juanma, por tantas y tantas cosas.

Y, por último, y muy especialmente, a Pepo, su alma estará siempre entre los renglones de esta tesis.

“Cuestionar, preguntar, discutir y debatir”

Carolina de Miguel Benadiba

RESUMEN

El linfedema es una patología crónica, infradiagnosticada e infratratada, secundaria a los tratamientos del cáncer de mama. Es una enfermedad crónica, cuyos efectos inciden en la calidad de vida del paciente de forma importante.

El cáncer de mama precoz se define como una enfermedad localizada en la mama, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales y con ausencia de enfermedad metastásica a distancia. El término se basa en el hecho de que el CMP es potencialmente curable y los pacientes con enfermedad metastásica a distancia no lo son.

OBJETIVO E HIPÓTESIS

En el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama precoz, la biopsia selectiva del ganglio centinela se ha convertido en un componente diagnóstico esencial y es en la actualidad el procedimiento de elección para la estadificación axilar.

Esta técnica es una herramienta fundamental que puede reducir la necesidad de una segunda intervención quirúrgica en las pacientes con un ganglio centinela negativo.

La frecuente aparición de linfedema en el miembro afecto tras la cirugía del cáncer de mama y las limitantes consecuencias derivadas del mismo, justifican la necesidad de profundizar en el estudio de su incidencia, para poder ofrecer a las pacientes las diferentes técnicas que se aplican en el tratamiento.

El conocimiento de estas técnicas y sus consecuencias sobre el miembro superior, nos servirán para orientar la necesidad de futura rehabilitación y la planificación de las necesidades terapéuticas que requieran según el tipo de tratamiento aplicado.

Esta tesis pretende describir la incidencia de aparición de linfedema en una población objeto de estudio de 158 pacientes, 78 sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela sólo y 80 a biopsia selectiva del ganglio centinela más linfadenectomía.

El objetivo fue medir causalidad entre factores de riesgo y el linfedema.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza un estudio de estudio observacional retrospectivo de cohorte, en el que se hace una comparación de la frecuencia del linfedema entre dos poblaciones, una de las cuales está expuesta a un determinado factor de exposición o factor de riesgo (la linfadenectomía) al que no está expuesta la otra. El estudio comparativo se realiza en pacientes tratadas en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid en enero de 2009, con un seguimiento de 5 años hasta diciembre de 2014.

Analizamos la edad, el lado, las lesiones cutáneas previas, la localización incisión, las complicaciones tras la cirugía, la quimioterapia neoadyuvante y la adyuvante, la utilización de taxanos, la radioterapia, la hormonoterapia, la incidencia de linfedema, el grado de linfedema, el tratamiento aplicado para el linfedema, las metástasis en el ganglio centinela, la anatomía patológica del tumor, la mortalidad, el tipo de cirugía, la reconstrucción mamaria y el estadio tumoral. Además, se hace un análisis de los costes del tratamiento del linfedema.

RESULTADOS

La incidencia de linfedema fue 13,8% en las pacientes sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela y de 43,6% en las sometidas a linfadenectomía.

El riesgo de incidencia de linfedema fue superior en aquellas pacientes que presentaron macrometástasis (43,8%) y cuyo estadiaje era de III A (50%).

No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de linfedema y el tipo de carcinoma.

La aparición de linfedema se asoció de forma estadísticamente significativa con haber recibido tratamiento quimioterápico, en especial con los taxanos.

El desarrollo de linfedema no se asoció ni con el tipo de cirugía, ni con la reconstrucción quirúrgica de la mama.

Se asoció también de forma estadísticamente significativa con la radioterapia de pared torácica, no asociándose con ningún otro tipo de radioterapia.

La hormonoterapia no tuvo significación estadística en la aparición del linfedema.

El análisis ajustado identificó dos factores como predictores de la aparición de la aparición de linfedema, la realización de una linfadenectomía y el tratamiento mediante quimioterapia con taxanos adyuvantes.

Del análisis comparativo de esta serie de pacientes se obtiene que la biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica que tiene menor incidencia de linfedema que la linfadenectomía.

CONCLUSIONES

La incidencia de linfedema que se ha objetivado tras la realización de la BSGC fue del 13,8%, mientras que la presentada tras la ALND supuso un 43,6%.

Los dos factores de riesgo observados para la predicción del desarrollo del linfedema en el cáncer de mama precoz, fueron la linfadenectomía y la administración de taxanos como quimioterapia adyuvante.

Se debe insistir en la evaluación y seguimiento prospectivos de todas las pacientes con cáncer de mama precoz, independientemente del tratamiento específico al que sean sometidas, con la finalidad de proporcionar educación terapéutica, seguimiento y tratamiento precoz, para evitar las repercusiones tanto físicas como sobre la calidad de vida pues la educación terapéutica y el tratamiento prospectivo en estas pacientes ha demostrado ser eficaz y coste efectivo.

ABSTRACT

Lymphoedema is an underdiagnosed and undertreated chronic pathology that appears as a side effect of breast cancer's treatment, It's a chronic disease whose effects have a great impact in the quality of life of the patients.

Early breast cancer can be defined as a localized disease in the breast, with or without regional lymph nodes affectation and without distant metastatic disease. The term "Early Breast Cancer" is used for the disease which can be cured in contrast to distant metastatic disease which can not.

OBJETIVES AND HYPOTHESIS

The selective sentinel lymph node biopsy is an essential component for the diagnosis in the early breast cancer and the gold standard procedure for the axillar staging. This technic is a fundamental tool that can reduce the need for a second surgery in patients with negative sentinel lymph node.

The frequent development of lymphedema in affected side after breast cancer surgery and the consequences that derive from it justify the need of further study of its incidence. This way, better treatment can be offered to the patients.

The knowledge of these techniques and the consequences for the upper limb of their application are helpful to plan a future rehabilitation program and other therapeutic needs according to the applied treatment.

This thesis describes the incidence of development of lymphedema in a sample of 158 patients, 78 of them treated with only selective sentinel lymph node and 80 of them treated with selective sentinel lymph node biopsy plus lymphadenectomy.

This study aims to explore the causality between risk factors and lymphedema.

MATERIAL AND METHODS

In order to compare the incidence of lymphedema amongst two different populations the author carried out a retrospective observational cohort study,

the members of one the groups were affected by a risk factor (lymphadenectomy) whereas the members of the other were not. The study involves patients treated in Hospital Ramón y Cajal during January 2009-December 2014.

Age, side, previous skin injuries, incision localization, complications, use of taxane, neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy, radiotherapy, hormonotherapy, sentinel node metastasis, anatomopathology of tumor, mortality, surgery kind, breast reconstruction and tumor stage have been analyzed. An analysis of cost of lymphedema treatment has also been included.

RESULTS

The incidence of lymphedema was 13.8% in patients with selective sentinel node biopsy and 43.6% in patients with lymphadenectomy.

The risk of incidence of lymphedema was higher in patients who have macro metastasis (43.8%) and whose stage was IIIA (50%).

There was no evidence of statistically significant relation between development of lymphedema and the kind of carcinoma.

The development of lymphedema has not been related with the type of surgery nor with breast reconstruction surgery.

A statistically significant association was found with thoracic wall radiotherapy, and not with any other kind of radiotherapy.

The hormonotherapy has not been statistically associated in a statistically with the development of lymphedema.

Two factors were identified as predictors of the development of lymphedema through adjusted analysis: lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy with taxanes.

Lower incidence of lymphedema has been found by comparative analysis in patients with selective sentinel node lymph biopsy versus patients with lymphadenectomy.

CONCLUSIONS

The incidence of lymphoedema we have objectified after the performance of a BSGC was of a 13,8% while after an ALND was of a 43,6%.

The two observed predictor risk factors for early breast cancer lymphoedema development were lymphadenectomy as well as the use of taxanes as adjuvant chemotherapy.

It is important to focus in the necessity of carrying out an assessment and prospective follow-up of all patients suffering from early breast cancer, independently of the specific kind of treatment they will receive. This is with the aim of providing therapeutic education as well as patient follow-up and early treatment for avoiding all physical and quality of life repercussions, because therapeutic education and prospective treatment in these patients have demonstrated to be effective and cost-effective

ABREVIATURAS

ALND: Linfadenectomía axilar

AP: Anatomía patológica

ARM (*en inglés Axillary Reverse Mapping*) Asignación axilar inversa

BSGC Biopsia selectiva de ganglio centinela

Ca: Cáncer

Cm: centímetro

CM: Cáncer de mama

CMF: ciclofosfamida, metrotexate, 5-fluorouracilo

CMP: Cáncer de mama precoz

DLM: Drenaje linfático manual

GC: Ganglio centinela

HT: Hormonoterapia

IC: Intervalo de confianza

IHQ: Inmunohistoquímica

LF: Linfedema

MMSS: Miembros superiores

MT: Mastectomía

MTX: Metástasis

NHC: Número de historia clínica

N: Número de pacientes

Nº: Número

OR: Odds Ratio

QT: Quimioterapia

QX: Cirugía

RHB: Rehabilitación

RR: Riesgo relativo.

RT: Radioterapia

TFC: terapia física descongestiva compleja

TNM: Estadío tumoral

TTO: Tratamiento

% Por ciento

> Mayor

< Menor

≥ Mayor o igual

≤ Menor o igual

± Más- menos

~ Aproximadamente

χ^2 Chi cuadrado

\$: Dólar

€: Euro

FACT-B: "the Functional Assessment of Cancer Therapy questionnaire with breast cancer and arm function subscales"

LBCQ: "the Lymphedema and Breast Cancer Questionnaire"

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN.....	1
I.1	Cáncer de mama. Epidemiología y factores de riesgo	1
I.2	Clínica y diagnóstico	6
I.3	Clasificación y estadificación del cáncer de mama	8
I.4	Factores pronósticos y predictivos	17
I.5	Tratamiento del cáncer de mama precoz	28
I.6	Biopsia selectiva del ganglio centinela	38
I.7	Linfedema	43
I.8	Costes comparativos del tratamiento tradicional vs tratamiento prospectivo del linfedema. Proyecto de telemedicina para pacientes con cáncer de mama.	65
I.9	Rehabilitación	73
II	JUSTIFICACIÓN. EXPERIENCIA EN LINFEDEMA Y TRAYECTORIA	75
III	HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	77
IV	OBJETIVOS.....	78
IV.1	Objetivos principales	78
IV.2	Objetivos secundarios.....	78
V	METODOLOGÍA.....	79
V.1	Método general.....	79
V.2	Descripción de las técnicas quirúrgicas utilizadas.....	80
V.3	Metodología en la valoración/cuantificación/tratamiento del linfedema	82
V.4	Población objeto de estudio	86
V.5	Descripción de las variables	89
V.6	Análisis estadístico:	91
V.7	Aspectos éticos	93

V.8	Estrategia de búsqueda	93
VI	RESULTADOS.....	95
VI.1	Descripción de la muestra.....	95
VI.2	Análisis de los grupos “BSGC” Y “BSGC + ALND”	118
VI.3	Factores determinantes del linfedema:	134
VI.4	Estimación del riesgo relativo.....	145
VI.5	Análisis ajustado por factor determinante.	146
VII	. DISCUSIÓN	149
VII.1	Estimación del riesgo relativo.....	150
VII.2	Análisis ajustado por factor determinante.	150
VII.3	Análisis de las variables más relevantes.	151
VII.4	Incidencia de linfedema.....	151
VII.5	Resultados de la cirugía axilar	152
VII.6	Resultados de la cirugía mamaria	156
VII.7	Resultados de la quimioterapia: Impacto de la QT sobre el LF	157
VII.8	Resultados de la hormonoterapia.	160
VII.9	De los resultados de la Radioterapia: Impacto de la RT sobre el linfedema	160
VII.10	Costes:.....	164
VIII	CONCLUSIONES.....	167
IX	ANEXOS	169
IX.1	Relación de Ilustraciones	169
IX.2	Relación de Tablas	169
IX.3	Relación de Gráficos.....	172
X	BIBLIOGRAFÍA	174

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cáncer de mama. Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de mama (CM) es la patología oncológica más común en las mujeres de todo el mundo y una de las principales causas de muerte entre las mujeres de mediana edad en los países desarrollados. Más del 99% de los casos ocurre en mujeres.

Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres, después de las enfermedades cardiacas.¹

En los últimos años, se han logrado importantes mejoras en el diagnóstico precoz y en el tratamiento del cáncer del CM, que han repercutido en una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad.

Su incidencia presenta una tendencia creciente, de manera que en la actualidad es una prioridad para la comunidad sanitaria. Se diagnostican más de 300.000 nuevos casos al año en Europa. En la mujer española, es el cáncer más frecuente, supone un 29% de todos los cánceres. En el año 2012 se diagnosticaron 25.215 CM.

Aunque la mortalidad por CM ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres. En 2012 fallecieron 6075 mujeres por CM en España. La tendencia de la mortalidad por cáncer en España es a disminuir.²

La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años.

La supervivencia media relativa del CM tras cinco años es del 89.2% de forma global. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la

supervivencia. La supervivencia en el estadio I es de más del 98% y en cambio en los estadios III la supervivencia desciende al 24%.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) que es el organismo especializado para el cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha publicado el informe GLOBOCAN 2012 con los datos del año 2012. Estos datos son los más actualizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia (1,3 y 5 años) y mortalidad por cáncer de Este estudio supone una valiosa visión de lo que representa la carga del cáncer en el mundo, con información de población adulta (mayor de 15 años), con datos globales de la población, pero también por países y regiones del mundo, según sexo, y con predicciones hasta dentro de 20 años (calculadas considerando el envejecimiento y el crecimiento de la población).

Ofrece una importante información sobre el cáncer, también en particular para España, considerando una población de 46.771.000 habitantes, que vamos a analizar con detalle en este Informe de El Cáncer en España 2014.

Según los últimos datos publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) el 31 de enero de 2014, **los tumores fueron la segunda causa de muerte** en ambos sexos responsables de 27,5 de cada 100 defunciones.

La primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio (30,3) y la tercera posición la ocupan las enfermedades del sistema respiratorio (11,7).¹

Por sexo, **los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres** (con una tasa de 296,3 fallecidos por cada 100.000) y la **segunda causa en mujeres** (con 180,0).

En el **Informe de Salud 2013 sobre Indicadores de la OECD** (Organization for Economic Co-operation and Development) aporta datos sobre cambios en las tasas de mortalidad por cáncer entre 1990 y 2011, y en particular para España indica que se ha producido un descenso del 13% que se encontraría en la media de los países de la OECD, pero que es muy inferior a otros países europeos o a USA (23%).²

Según datos de la Asociación Española contra el Cáncer:

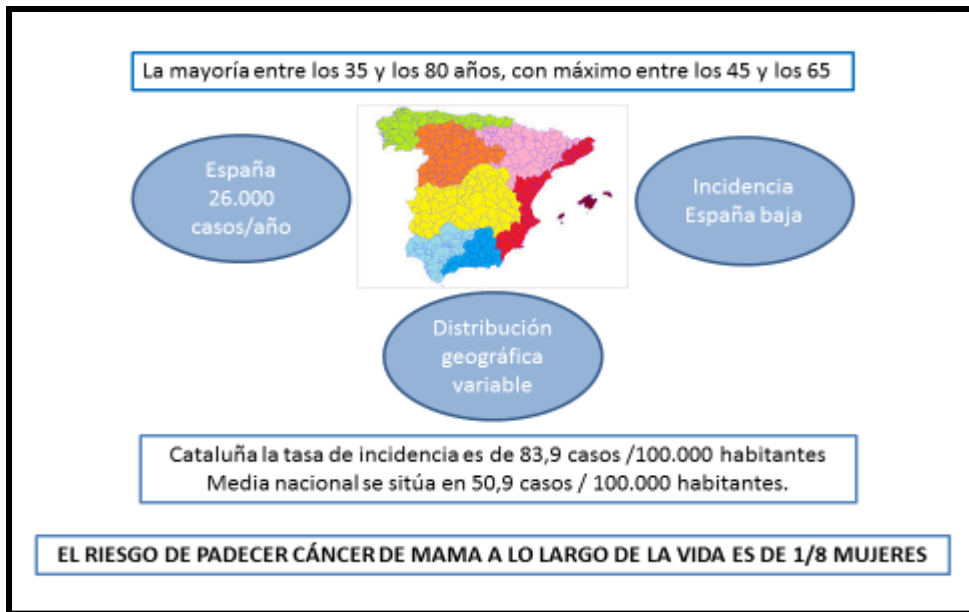


Ilustración 1. Riesgo de cáncer de mama en la población española³

Los 5 cánceres más frecuentes en España en 2012 han sido los siguientes:

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

Tabla 1. Frecuencia de cáncer en España²

Analizando la Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en España en 2012 en ambos sexos en los tumores más frecuentes, el cáncer con una mayor incidencia es el colorrectal (15%), el que produce una más alta mortalidad es el cáncer de pulmón (20,6%), y el que tiene una prevalencia a 5 años más alta es el cáncer de mama (17,9%).

Analizando sólo la población de mujeres: la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años es para el cáncer de mama 29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente.

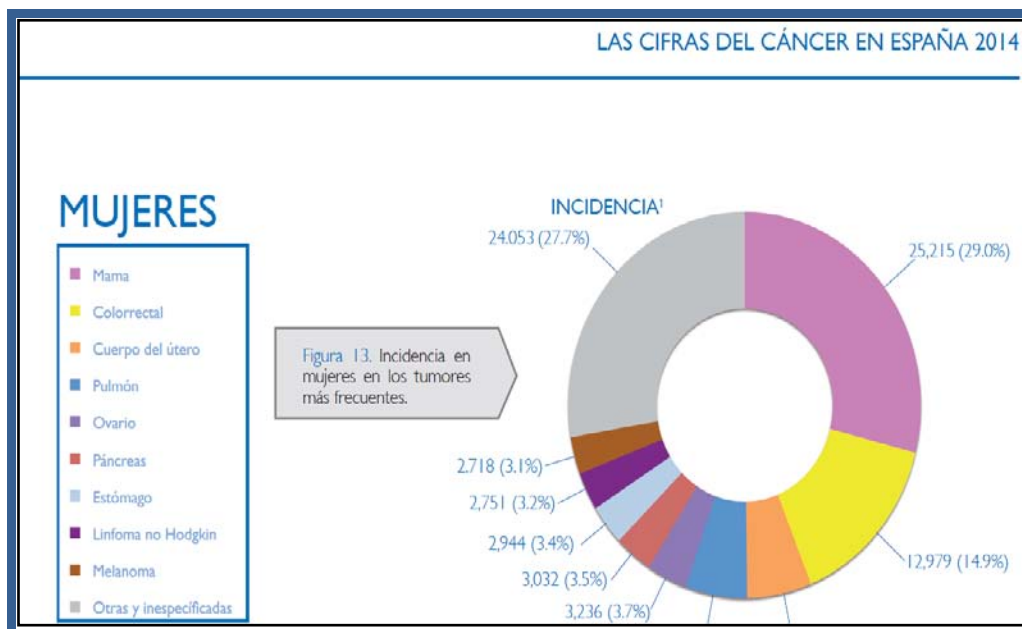


Gráfico 1. Incidencia en mujeres de los tumores más frecuentes

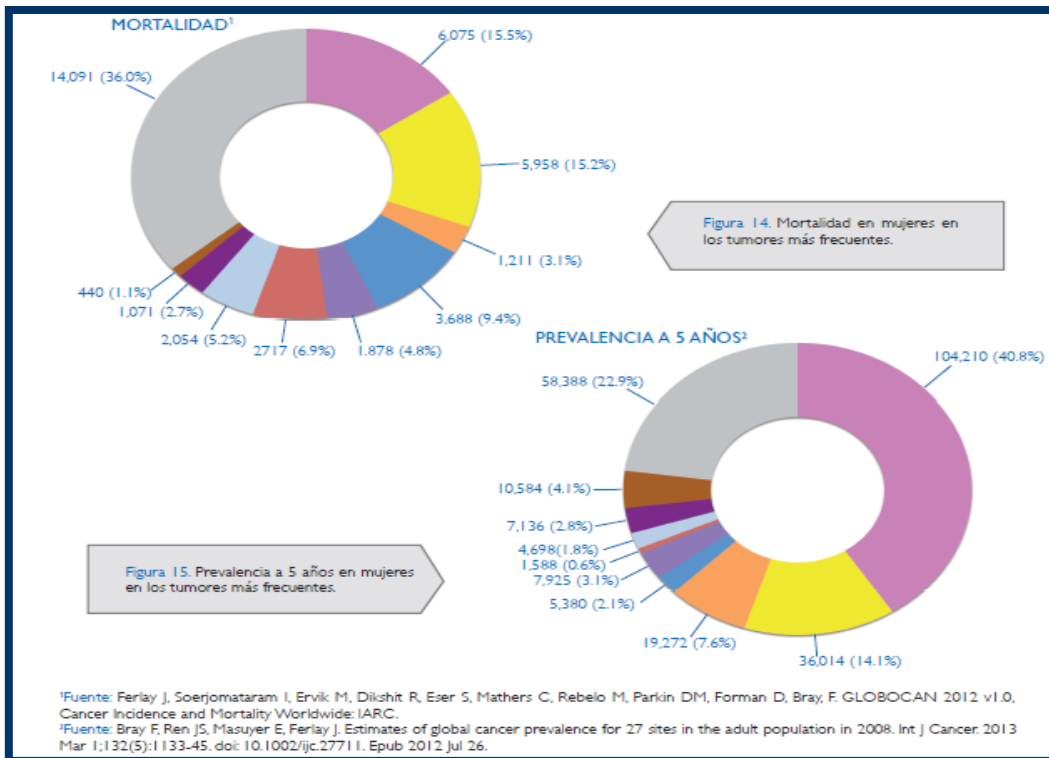


Gráfico 2. Mortalidad en mujeres en los tumores más frecuentes. Prevalencia a 5 años en mujeres en los tumores más frecuentes

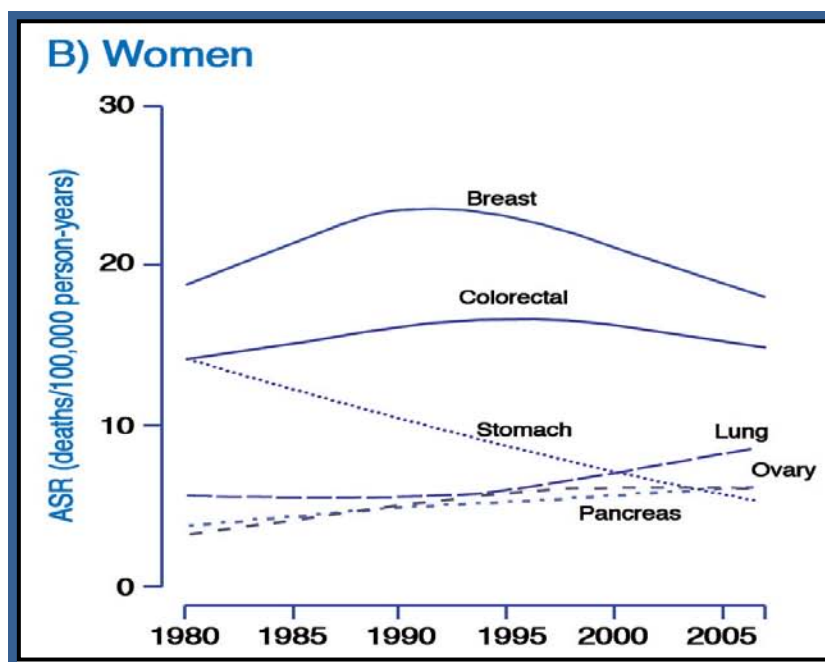


Gráfico 3. Curvas de la tendencia de mortalidad por tipos de cáncer en España 1980-2007¹

La tasa de supervivencia de cinco años es el porcentaje de personas que sobrevive al menos cinco años una vez detectado el cáncer, excluidas las personas que mueren por otras enfermedades. Si el cáncer se encuentra solo

en la mama, la tasa de supervivencia relativa de cinco años de personas con cáncer de mama es del 99 %. Si el cáncer se ha diseminado hacia los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia de cinco años es del 84 %. Si el cáncer se ha diseminado a una parte distante del cuerpo, la tasa de supervivencia de cinco años es del 24 %. Alrededor del 5 % de las mujeres tienen cáncer metastásico cuando se les diagnostica cáncer de mama por primera vez.¹

I.2 Clínica y diagnóstico

Los estadios iniciales del CM suelen ser asintomáticos. El diagnóstico inicial suele ser clínico, asociado con frecuencia a la palpación de un nódulo mamario indoloro.

En ocasiones aparecen cambios de color y tirantez en la piel de la zona afectada y signos locales como la retracción de la piel o del pezón, la presencia de secreción sanguinolenta por el pezón, su ulceración y el dolor local. El edema y el enrojecimiento son signos de tumoración avanzada.

Cuando se detecta una masa a la exploración física de la mama, se debe realizar un estudio mamográfico y si es conveniente, ecográfico y por resonancia magnética para determinar sus características, y practicar una punción.

Actualmente no se dispone de ningún sistema de prevención primaria para la población general, por lo que resulta fundamental la prevención secundaria mediante los programas de cribado. La mamografía ha demostrado ser el método de elección en el diagnóstico precoz del cáncer de mama.⁴

Las campañas de cribado permiten detectar tumores con un tamaño menor, no apreciables a la exploración clínica o palpables por la paciente. La detección de estos casos precoces ha permitido ofrecer un tratamiento curativo a pacientes totalmente asintomáticas.

Entre las recomendaciones de los diferentes organismos internacionales para el CM, la autoexploración mamaria no ha demostrado utilidad en el descenso de la mortalidad. La realización de una mamografía bienal para mujeres entre los 50 y los 69 años es lo más aconsejado, y en el caso de las mujeres entre 40-50 años, recomiendan individualizar la realización de pruebas de cribado valorando los antecedentes oncológicos, las preferencias de la paciente y el balance riesgo/beneficio.^{5,6,7,8,9} Entre los 70-74 años no existe suficiente evidencia que avale ninguna recomendación, aunque la tendencia actual es continuar con el cribado bienal.¹⁰

El diagnóstico de CM se realiza mediante técnicas de imagen, fundamentalmente mamografía, y por el análisis del tejido afectado (diagnóstico histológico y molecular). Es necesaria también la determinación de afectación locorregional ganglionar y el estudio de extensión a distancia⁴.

Existen varios modos de obtener muestras de tejido para el análisis histológico de la mama. Los más comunes son la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia por punción con aguja gruesa (BAG) y la biopsia quirúrgica. Cada tipo de biopsia tiene sus indicaciones, ventajas e inconvenientes.

El diagnóstico del CM debe incluir la valoración del estado de receptores hormonales y de la sobreexpresión del oncogen HER-2.

Una vez determinada la naturaleza del proceso y la valoración de la invasión metastásica regional a ganglios axilares, se realiza un estudio de extensión para determinar la presencia de metástasis a distancia.

La determinación de los marcadores tumorales no parece tener una gran utilidad en el estudio basal de la paciente.

I.3 Clasificación y estadificación del cáncer de mama

Una vez realizado el estudio de extensión debe procederse a la estadificación de la enfermedad en base a la clasificación TNM propuesta por la UICC (Union for International Cancer Control) y que se presenta en la Tabla 2 en su 7a Edición.¹¹

Desde su primera edición en 1977, se ha actualizado en diferentes ocasiones hasta la séptima edición, la última publicada, en 2010.

El sistema TNM es uno de los sistemas de estadificación de cáncer de mayor uso. Este sistema ha sido aceptado por la Union for International Cancer Control (UICC), y por el American Joint Committee on Cancer, AJCC.^{12,13,14}

La mayoría de los establecimientos médicos usan el sistema TNM como método principal al dar algún informe sobre el cáncer. El sistema TNM se basa en el tamaño o extensión del tumor primario (**T**), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (**N**) cercanos, y la presencia de metástasis (**M**) o de tumores secundarios que se formen por la diseminación de las células cancerosas a otras partes del cuerpo. Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor primario y el grado de diseminación del cáncer.

1.3.a Clasificación de la T

<i>T_X</i>	<i>No se puede evaluar el tumor primario</i>
<i>T₀</i>	<i>No existe prueba de tumor primario</i>
<i>T_{is}</i>	<i>Carcinoma in situ</i>
<i>T_{is}</i>	Carcinoma ductal in situ
<i>T_{is}</i>	Carcinoma lobulillar in situ
<i>T_{is}</i>	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar
<i>T₁</i>	<i>El tumor mide ≤ 20 mm en su diámetro mayor</i>
<i>T_{1mi}</i>	El tumor mide ≤ 1 mm en su diámetro mayor
<i>T_{1a}</i>	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor
<i>T_{1b}</i>	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
<i>T_{1c}</i>	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
<i>T₂</i>	<i>El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor</i>
<i>T₃</i>	<i>El tumor mide > 50 mm en su diámetro mayor</i>
<i>T₄</i>	<i>Cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o a piel (ulceración o nódulos cutáneos)</i>
<i>T_{4a}</i>	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales
<i>T_{4b}</i>	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), los cuales no satisfacen el criterio de carcinoma inflamatorio
<i>T_{4c}</i>	Ambos, T4a y T4b
<i>T_{4d}</i>	Carcinoma inflamatorio

Tabla 2. Clasificación del T. Fuente: adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7.^a edición 2010

1.3.b Clasificación de la N

1- Axilares.

Nivel I (base): ganglios hasta el borde externo del músculo pectoral menor.

Incluye los ganglios intramamarios

Nivel II (intermedios): ganglios entre los bordes interno y externo del músculo pectoral menor. Incluye los ganglios interpectoriales: Rotter

Nivel III (vértice): ganglios por dentro del borde interno del pectoral menor

2- Infraclavicular o subclavicular

3- Mamarios internos: ganglios en los espacios intercostales a lo largo del borde del esternón

4- Supraclavicular homolateral

Los ganglios cervicales y mamarios internos contralaterales son considerados metástasis a distancia (M1)

El Comité TNM de la UICC propone en su 6a Edición que el estudio del ganglio centinela puede ser empleado para la clasificación patológica. Si no hay vaciamiento axilar asociado por tratarse de un ganglio centinela negativo deben emplearse las siguientes siglas:

pNx (sn) Ganglio centinela no determinado

pN0 (sn) Ganglio centinela sin metástasis

pN1 (sn) Ganglio centinela con metástasis

Tabla 3: Clasificación anatómica de la N

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
	CLASIFICACIÓN CLÍNICA
Nx	No se pueden valorar los ganglios regionales
N0	Ausencia de metástasis linfática regional
N1	Metástasis ipsilateral axilar movable
N2	
N2	Metástasis ipsilaterales niveles i y ii axilares fijos
N2B	Afectación mamaria interna sin ganglios axilares
N3	
N3a	Metástasis axilares infraclaviculares (grado iii) ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios mamaria interna ipsilaterales y axilares
N3c	Metástasis ipsilaterales supraclaviculares
	CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA
pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
pN0	Sin evidencia histológica de metástasis en ganglios regionales
pN0 (i-)	Sin evidencia histológica e inmunohistoquímica (IHC)
pN0 (i+)	Presencia de células tumorales ≤ 0,2 mm mediante H-E o IHC
pN0 (mol-)	Ausencia histológica y molecular de metástasis
pN0 (mol+)	Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos
pN1	Micrometástasis
pN1mi	Micrometástasis (> 0,2 mm y/o más de 200 células, pero < 2,0 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares y al menos una de ellas > 2 mm
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis-macrometástasis del ganglio centinela sin detección clínica
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios axilares y mamaros internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios axilares o afectación mamaria interna clínicamente sin afectación axilar
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos uno > 2 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos de mamaria interna detectados clínicamente sin afectación ganglios axilares
pN3	
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios axilares (al menos uno > 2 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado iii)
pN3b	Metástasis en > 3 ganglios axilares y mamaros internos detectados clínicamente, o > 3 ganglios axilares o afectación de cadena mamaria interna (micrometástasis-macrometástasis ganglio centinela) sin detección clínica
pN3c	Metástasis linfática supraclavicular ipsilateral

Tabla 4. Clasificación clínica y patológica de la N. Fuente: adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7.^a edición 2010

1.3.c Clasificación de la M

Metástasis a distancia (M)	
Mx	No evaluadas.
M0	No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia
cM0 (+)	No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos ganglios no regionales ($\leq 0,2$ mm)
M1	Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente o por medios histológicos $> 0,2$ mm

Tabla 5. Clasificación de la M. Fuente: adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7.^a edición 2010

1.3.d Estadificación del cáncer de mama precoz.

La definición de cáncer de mama precoz (CMP) se basa en la estadificación.

El tratamiento y el pronóstico del cáncer de mama dependen en gran medida del estadio (etapa del desarrollo) en que se encuentra el tumor. ^{1,15}

La estadificación se basa en el tamaño del tumor y en su extensión a los ganglios linfáticos regionales o a otras partes del cuerpo. Muchas veces no se sabe la extensión hasta después de la cirugía y del análisis del patólogo.

El CM se disemina por el cuerpo de tres maneras: a través del tejido, invadiendo el tejido normal que lo rodea, a través del sistema linfático y a través de la sangre, invadiendo venas y capilares por la circulación a otros lugares del cuerpo.

El sistema TNM atendiendo al tamaño el tumor (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M) permite estadificar la enfermedad:

Estadio 0 o carcinoma in situ: lobulillar o intraductal

Estadio I. El tumor mide menos de 2cm y no se ha diseminado fuera de la mama.

Estadio II. Incluye cualquiera de los siguientes:

-El tumor mide menos de 2cm pero ha afectado a ganglios linfáticos de la axila.

-El tumor mide de 2 a 5cm (con o sin diseminación ganglionar axilar).

-El tumor mide más de 5cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos axilares.

Estadio III. Localmente avanzado. A su vez se divide en:

Estadio IIIA. Incluye los siguientes: El tumor mide menos de 5cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares de forma palpable o a los ganglios situados detrás del esternón.

El tumor mide más de 5cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o a los ganglios situados detrás del esternón.

Estadio IIIB. Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de mama.

Estadio IIIC. Es un tumor de cualquier tamaño con:

Afectación de más de 10 ganglios axilares.

Afectación de ganglios axilares y de ganglios situados detrás del esternón.

Afectación de ganglios situados por debajo o por encima de la clavícula.

Estadio IV. El tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Tabla 6. Estadificación del CM

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

Tabla 7. Clasificación del cáncer de mama basado en criterios TNM de la American Joint Committee on Cancer classification (adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7.a edición, 2010).

Debido a las campañas de cribado masivo del CM, el diagnóstico de la enfermedad se realiza de forma más temprana, que en términos de estadificación suponen un incremento en la proporción de tumores no invasivos, de tamaños T1 y de pacientes N0.

La definición de cáncer de mama precoz (CMP) no es homogénea en la literatura.

Se define el CMP como un tumor de no más de 5 cm de diámetro, ya sea con ganglios axilares no palpables o palpable pero no fijos y sin evidencia de metástasis a distancia.

Esto corresponde a los tumores T1-2, N0-1, M0 como los define la International Union Against Cancer (UICC).

Para la UICC y la AJCC el CMP corresponde a los estadios I, Ila y I Ib. En este grupo se incluyen los tumores en estadio I: T1N0M0; en estadio Ila: T0 N1; T1N1 y T2N0M0 y estadio I Ib T2N1, T3 N0 M0.

Para el National Cancer Institute USA el CMP es aquel que no se disemina más allá de la mama o de los ganglios axilares e incluye los estadios I, IIA, IIB y IIIA del cáncer de mama.

Para la Guía de Práctica Clínica del Cancer Research UK, el CMP es aquel circunscrito a la mama o a los ganglios axilares del mismo lado del cuerpo.¹⁶

1.3.e Clasificación histológica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto la siguiente clasificación:¹⁷

Grado de invasión	Tipos histológicos	Subtipos histológicos
1) Lesiones invasivas	Carcinoma ductal infiltrante	Ductal clásico Medular Papilar Tubular Mucinoso o coloide
	Carcinoma lobulillar infiltrante	
2) Lesiones no invasivas	Carcinoma ductal in situ	Comedoniano Sólido Cribiforme Papilar Micropapilar
	Carcinoma lobulillar in situ	
	Enfermedad de Paget de la mama (Tis Paget)	
3) Otras lesiones tumorales mamarias	Cistoadenoma Phyllodes	
	Linfoma primario de la mama	
	Angiosarcoma	

Tabla 8. Tipos histológicos de cáncer de mama y grado de invasión

1) Lesiones invasivas:

Forman un grupo de tumores epiteliales malignos que invaden los tejidos adyacentes y tienen una marcada tendencia a metastatizar.

Se dividen en ductal infiltrante y lobulillar infiltrante, con un gran número de variantes morfológicas y con tipos histológicos diferentes.

Dentro de las lesiones invasivas por frecuencia tenemos:

- *Carcinoma ductal infiltrante convencional (75% - 80%)*
- *Carcinoma lobulillar infiltrante (5-15%)*
- *Carcinoma medular (1-5%)*
- *Carcinoma coloide o mucinoso (1.6%)*
- *Carcinoma tubular (2%)*

Carcinoma ductal infiltrante

Es la lesión invasiva más frecuente. Agrupa diversos tipos histológicos en función de las características específicas de sus células atípicas. Tiene varias formas de presentación. En el carcinoma ductal infiltrante clásico las células se agrupan en nidos y cordones pluricelulares, sin que existan necrosis centrales extensas.

Carcinoma lobulillar infiltrante

Supone entre el 5%-15% de las lesiones mamarias invasivas y es con frecuencia multicéntrico y bilateral.

2) Lesiones no invasivas:

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 de invadir el estroma adyacente.

Existen dos tipos de carcinoma in situ: ductal y lobulillar.

Carcinoma lobulillar no infiltrante o carcinoma lobulillar in situ.

Suele aparecer de forma casual asociado a otras anomalías mamográficas. Es clínicamente negativo y habitualmente se diagnostica al realizar una biopsia por otra sospecha.

Se caracteriza por ser una lesión no palpable, sin expresión macroscópica, generalmente multifocal y con capacidad de progresión.

Raramente se convierte en cáncer invasor pero aumenta el riesgo de padecer CM tanto en la mama de la lesión como en la contralateral.

Carcinoma ductal in situ, Carcinoma intraductal o ductal no infiltrante.

Este tipo está compuesto un grupo heterogéneo de lesiones premalignas, habitualmente no palpables y asintomáticas. En la mamografía se pueden identificar como foco de microcalcificaciones.

Hay células anómalas en el revestimiento de un conducto. No es una lesión invasiva pero si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma infiltrante o invasor.

- 3) Los demás tipos histológicos son poco frecuentes y no entraremos a describirlos.

I.4 Factores pronósticos y predictivos

El CM constituye un heterogéneo grupo de enfermedades que varía en morfología, biología, comportamiento y respuesta al tratamiento.¹⁸

La evolución del CM es heterogénea. El curso evolutivo de la enfermedad puede ser muy lento con una expectativa de vida similar a la población general o a veces, mostrarse muy agresivo, con crecimiento y extensión metastásica rápida, comprometiendo la supervivencia de la paciente.

El diagnóstico definitivo de CM lo establece la AP al observar células malignas bajo el microscopio, a partir de la muestra remitida por el cirujano. Estos factores van a determinar el riesgo de recaída o diseminación de la enfermedad.

Los factores pronósticos son aquéllos que reflejan la agresividad del tumor y que van a determinar su historia natural y la evolución de la enfermedad, de

manera independiente al tratamiento adyuvante sistémico que se aplique. De esta forma seleccionan a las pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante.

Un factor predictivo es cualquier medida que predice la respuesta a un tratamiento específico. Los factores predictivos pueden identificar el mejor tratamiento para una paciente concreta.

Hay factores que pueden ser pronóstico y predictivos a la vez.

La mayoría de los factores pronósticos dependen de las características anatomopatológicas del tumor pero algunas dependen de la propia paciente como son la edad y el estado menopáusico.

Entre los factores pronósticos reconocidos o convencionales, denominados así porque presentan una completa implantación, se describen la edad de la paciente, el tamaño tumoral, el tipo histológico, la expresión de receptores de estrógeno y progesterona, el grado de diferenciación histológico, la invasión vascular y linfática, la sobreexpresión al oncogén HER-2 y, considerado el más importante de todos, la afectación ganglionar.

Entre los factores pronósticos reconocidos, pero sin una completa implantación, se describen el índice de proliferación celular Ki67, la angiogénesis, la expresión génica y la presencia de células tumorales circulantes o de células tumorales diseminadas. Otros factores son el P53 y el BRCA 1 y 2.

1.4.a Edad

La edad en el diagnóstico, y el estado menopáusico, son factores pronósticos controvertidos. Parece que tienen peor pronóstico las mujeres premenopáusicas, sobre todo en menores de 35 años ya que suelen tener una biología tumoral más agresiva.

Diferentes estudios han encontrado una asociación con mejor o peor pronóstico e incluso una ausencia de asociación. Encontramos dos grandes estudios que

han analizado detalladamente este aspecto y han concluido que las pacientes con edad inferior a 35 años tienen un peor pronóstico.^{19 20}

1.4.b Afectación ganglionar

La supervivencia está en función de número de ganglios afectados. La presencia de invasión metastásica en la axila es la variable pronóstica más importante. De esta forma, el número de ganglios afectados es el factor pronóstico independiente más importante, y cuanto mayor es el número de ganglios afectados, mayor es el riesgo de tener una recaída. La ausencia de metástasis axilares se asocia a un mejor pronóstico.^{21, 22}

El análisis de los ganglios linfáticos de la axila es fundamental puesto que se considera el primer sitio de extensión del tumor.

Tanto la mortalidad como la probabilidad de recurrencia aumentan a medida que aumenta el número de ganglios axilares afectados. De una manera global, las enfermas con metástasis axilares tienen una probabilidad de recaída de la enfermedad del 63 % si no reciben tratamiento adyuvante.²³ La supervivencia a 5 años de pacientes con axila negativa es de 80% mientras en que N3 es del 30%.

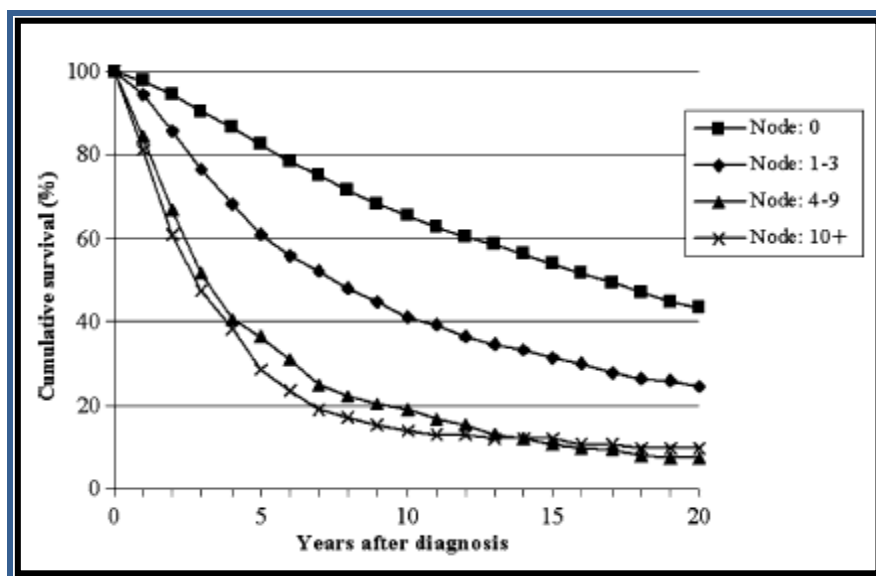


Gráfico 4. Supervivencia acumulada según la afectación ganglionar²⁴

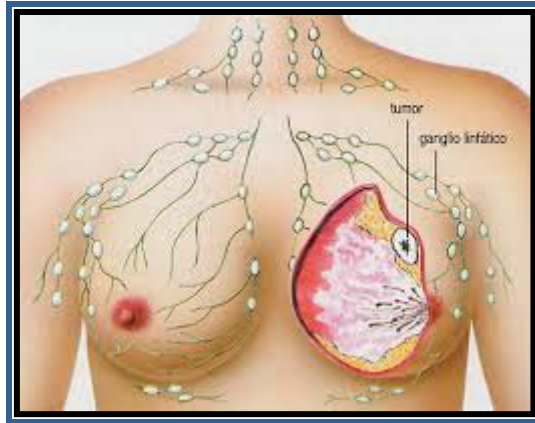


Ilustración 2. Sistema linfático mamario

La linfadenectomía (ALDN) de como mínimo diez ganglios se preconizaba hasta hace algunos años como sistema de estadiaje axilar. En la actualidad la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) permite conservar la mayoría de los ganglios axilares y es una técnica validada y aceptada como procedimiento diagnóstico. Permite un análisis más detallado de uno o pocos ganglios, y es menos agresiva, al evitar la ADLN completa y sus consecuencias en caso de negatividad.²⁵

1.4.c Tamaño tumoral

Tras la afectación ganglionar axilar es el factor más relevante, de manera que en su ausencia el tamaño tumoral se asocia con una mayor probabilidad de recidiva a distancia. Tiene muy buena correlación con la incidencia de metástasis ganglionares y tasa de supervivencia, especialmente en N0. Cuanto mayor sea el tumor más riesgo tiene de recidiva existe. El tamaño tumoral se considera un factor pronóstico independiente.²⁶

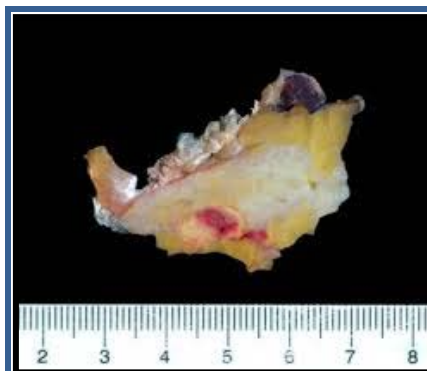


Ilustración 3. Tamaño tumoral

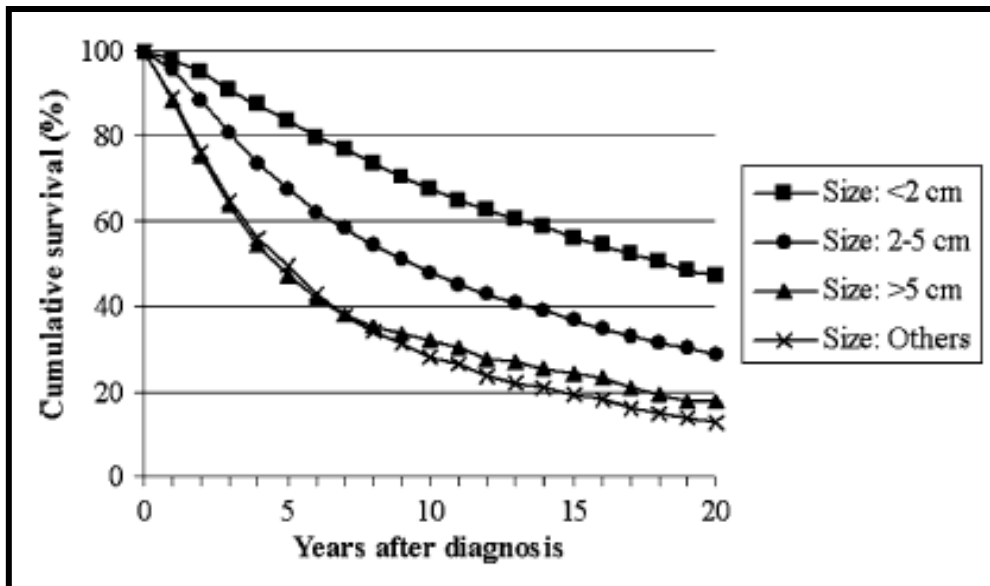


Gráfico 5. Supervivencia acumulada según tamaño tumoral

En lesiones de un tamaño inferior a 1 cm el riesgo de recurrencia es de 10-12% a 20 años. Cuando el tamaño tumoral es inferior a 2 cm tienen un riesgo de 25% a 30 años. El riesgo se incrementa a 35% en tamaños entre 2 y 3 cm, 45% entre 3 y 4 cm y 50% entre 4 y 5 cm.^{27, 28}

1.4.d Grado de diferenciación histológica

Es también un factor importante, de forma a menor diferenciación del tumor, peor pronóstico.

Describe el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor. Las que son más diferenciadas (grado I), son más maduras y menos agresivas en oposición a las menos diferenciadas (grado III).

De los diferentes sistemas de gradación de la diferenciación histológica, probablemente la escala de Scarff-Bloom-Richardson sea la más consolidada.²⁹ La modificación de de Elston-Ellis de esta escala para CM, se denomina sistema o escala de Nottingham.

Ha sido aceptado como la más reproducible entre observadores, y adoptado por los programas de cribado del CM del National Health Service en Inglaterra, así como por la "Association of Director of Anatomic and Surgical Pathology "de

EEUU. Esta escala ha sido revisada y varios estudios han mostrado su valor pronóstico independiente.^{26, 30, 31}

Se evalúan tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, y utilizando un sistema de asignación numérica del 1 al 3, para cada uno de estas características, que al final se suman para obtener un valor. Hay tres grados posibles:

Puntuación total = 3–5: G1 (grado bajo o bien diferenciado)

Puntuación total = 6–7: G2 (grado intermedio o moderadamente diferenciado)

Puntuación total = 8–9: G3 (grado alto o escasamente diferenciado)

1.4.e Receptores hormonales

Es un factor predictivo y también un factor pronóstico. La expresión de los receptores hormonales se ha asociado a una menor agresividad a la vez que a una buena respuesta a la terapia hormonal. Se asocian a mejor pronóstico

Los receptores hormonales son proteínas que se encuentran en el núcleo de muchas células del epitelio glandular de la mama y en las células que componen el tumor. Se identifican dos tipos de receptores hormonales: los de estrógeno y los de progesterona, que modulan el efecto de dichas hormonas. Son marcadores de diferenciación celular y acostumbran a estar presentes en la mayoría de tumores bien diferenciados que presentan un bajo índice de proliferación.

Por otro lado, en ausencia de afectación ganglionar axilar, la no expresividad de estos receptores se ha asociado a un mayor riesgo de metástasis.³²

Existe una relación directa entre la actividad del tratamiento con el grado de positividad de los receptores estrogénicos. Los tumores con baja expresividad

de receptores hormonales tienen escasa probabilidad de responder a los tratamientos hormonales.³³

1.4.f Sobreexpresión del her-2

Este receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano tiene valor pronóstico y predictivo. Es un protooncogén localizado en el brazo grande del cromosoma 17

Es clave para el crecimiento y la división normal de las células, por lo que su expresión anormal está vinculada a procesos cancerosos. Se ha convertido en un importante marcador y diana de tratamiento oncogénico, especialmente del CM.³⁴

Se sobreexpresa en aproximadamente 25-30% de las pacientes con CM y está asociado a una incrementada actividad biológica del tumor. Los tumores con sobreexpresión de HER-2 son indicativos de una evolución desfavorable del CM. Estos tumores presentan generalmente una forma más agresiva de cáncer, además de una mayor resistencia a tratamientos convencionales. Existe por ejemplo una gran probabilidad de resistencia al tratamiento endocrino con tamoxifeno. Sin embargo, son pacientes que responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el dominio extracelular del receptor Her2, aumentando la tasa de supervivencia de las pacientes.

Las pacientes con sobreexpresión de Her2 tienen peor pronóstico aunque este factor se ha modificado enormemente desde la utilización del trastuzumab, que parece que es capaz de revertir este mal pronóstico. En adyuvancia, el beneficio parece obtenerse en todos los subgrupos sobre todo en aquellas pacientes con afectación ganglionar.³⁵

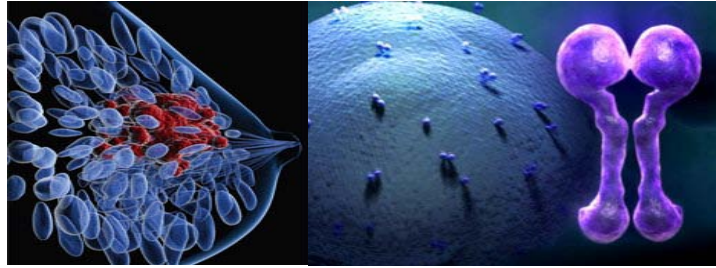


Ilustración 4. Imagen de HER2

1.4.g Invasión vascular y linfática

Esta invasión a los vasos sanguíneos y linfáticos es una variable a tener en cuenta en las pacientes que no presentan afectación axilar.³⁶ La capacidad de invadir de los vasos linfáticos, dará lugar en función de la agresividad y del tiempo, a la diseminación de células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis en los ganglios linfáticos.

1.4.h Tipo histológico

El tumor de tipo ductal es el tipo histológico más frecuente (80%) seguido del lobulillar. De manera conjunta alcanzan un 90 %.

El restante 10% comprenden un grupo heterogéneo de tumores, muchos de ellos de tipo histológico favorable como los subtipos tubular, papilar, mucinoso (coloide) y con alguna controversia el tipo medular.^{37, 38}

1.4.i Índices de proliferación (Ki67)

De los nuevos factores pronósticos, el antígeno Ki-67 es un marcador de proliferación celular que se muestra como un factor pronóstico independiente.

En el Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen 2013, ya se incluye el nivel de expresión de Ki67 como marcador fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares del CM.

El panel inmunohistoquímico nos permite establecer subtipos tumorales y es útil en el comportamiento tumoral y en el seguimiento de las pacientes.

La mayoría de los estudios actuales buscan relacionar fenotípicamente estos subtipos con los factores clásicos utilizados en el CM. La intención es tener

mayor precisión en el pronóstico de la enfermedad, y predecir el comportamiento frente a los tratamientos adyuvantes de una manera más certera.³⁹

El índice de proliferación de células cancerígenas es una medida de la velocidad de crecimiento del tumor, cuanto más índice de proliferación Ki-67 más rápido se dividen las células y esto supondrían un mal pronóstico.

Actualmente el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido.⁴⁰ Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre qué niveles de Ki67 son considerados de peor pronóstico y a que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores. Sin embargo, estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia⁴¹. En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de Ki67 se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar.⁴²

1.4.j BRCA 1 y 2

El BRCA1 y el BRCA2 son genes humanos que producen proteínas supresoras de tumores. Estas proteínas ayudan a reparar el ADN dañado y, por lo tanto, tienen el papel de asegurar la estabilidad del material genético de las células.

Su mutación supone la pérdida de esta supresión.

Las mutaciones en el BRCA1 y en el BRCA2 suponen casi de 20 a 25% de los cánceres de mama hereditarios y cerca de 5 a 10% de todos los CM pueden tener una mutación de la línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2. El riesgo estimado de por vida de CM en las mujeres con mutaciones en BRCA1 y BRCA2 oscila entre 40 y 85%.^{43, 44}

Además, tienden a presentarse a una edad más joven que los no hereditarios.

El gen BCRA1 se localiza en el cromosoma 12. Sus mutaciones se heredan de forma autosómica dominante y se ha asociado a cáncer de mama, ovario, próstata y colon. Se ha estimado que las pacientes portadoras de mutaciones en este gen tienen una probabilidad de hasta un 80% de desarrollar un CM a lo largo de su vida.

El gen BCRA2 se localiza en el cromosoma 13. Sus mutaciones se asocian a mayor probabilidad de neoplasia de mama y de ovario.

Se conoce la existencia de mayor riesgo de padecer CM en algunas familias sin que pueda determinarse asociación a las mutaciones de BCRA. Este riesgo aumenta según el grado de parentesco, la edad de aparición en el familiar y la afectación en ambas mamas.

Existen además otros factores pronóstico biológicos y moleculares pendientes de validación como.

1.4.k TP53

La positividad del P53 se comporta como factor de mal pronóstico independiente. La mutación del gen supresor TP53 se observa entre el 20%-30% de los CM, y se asocia a un pronóstico adverso, y en algunos estudios a resistencia al tratamiento quimioterápico.

Hoy en día se considerada un factor pronóstico del CM y es recomendable incluirla entre las determinaciones inmunohistoquímicas que se deben realizar en la anatomía patológica (AP) del tumor.

1.4.l Perfil genético

El desarrollo de técnicas más sofisticadas permite analizar los genes de cada CM y realizar una clasificación molecular. Esto se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad.

Estos estudios genéticos con *microarrays* de cDNA demuestran que los CM son una entidad extremadamente heterogénea, y se podrían subclasificar en 5 grupos, según sus diferentes perfiles de expresión genética (dos subtipos de

carcinomas de células lumbinales: A y B; un subtipo de células epiteliales basales basal-like, el fenotipo HER2 positivo, y los tumores con fenotipo de "células normales".

Los tumores lumbinales tiene receptores hormonales positivos, los HER2 expresión de HER2 y los basal like o triple negativos no expresan ni receptores hormonales ni HER2.

El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like el de peor pronóstico.

No obstante, existen estudios que sugieren que los carcinomas con un fenotipo de células basales (que se caracterizan por el perfil inmunohistoquímico "triple negativo" para receptores de estrógeno y progesterona y HER-2, grado histológico III y curso clínico agresivo) y los carcinomas HER2 positivos, tienen peor pronóstico, con supervivencias a 10 años de 54.6%, si los comparamos con el resto, de carcinomas, que muestran un mejor pronóstico, con una supervivencia a 10 años del 94.5%.⁴⁵

Las aplicaciones prácticas de esta subclasificación, por el momento dependen de la realización de estudios que demuestren, si se puede realizar una nueva taxonomía de CM según su perfil genético, la definición de índices pronósticos, la predicción de la respuesta al tratamiento antitumoral y la identificación de nuevas dianas terapéuticas moleculares.⁴⁶

En la actualidad se están obteniendo resultados de estudios europeos multicéntricos, que prueban que existen carcinomas de mama N0, con un genotipo constituido por 76 genes que pueden identificar a las pacientes que desarrollarán metástasis en los próximos 5 años.⁴⁷ Es decir el perfil genético de los CM, seguramente condicionará el futuro del pronóstico de estos tumores, ya que permitirá estratificar mejor a las pacientes, en los ensayos clínicos y en la evaluación de los nuevos tratamientos dirigidos contra nuevas dianas terapéuticas.⁴⁸

Como resumen de los factores pronósticos y predictivos reseñar que la estadificación ganglionar, el tamaño tumoral y el grado de diferenciación histológica continúan siendo los factores pronósticos más importantes. El HER 2 y los receptores hormonales tienen un valor predictivo bien establecido. La supervivencia a 5 años es prácticamente del 100% en el estadio I y de aproximadamente 20% en el estadio IV.

I.5 Tratamiento del cáncer de mama precoz

El CM tiene una alta capacidad de producir metástasis a distancia, y por ello debe ser considerado como una enfermedad sistémica.

El tratamiento del CMP es multidisciplinar (abarca varias especialidades) y se fundamenta en tres pilares principales: la cirugía, la terapia sistémica y la radioterapia. Estos pilares son fundamentales para la supervivencia de la paciente.

Establecido el diagnóstico de CM, se deben ofrecer las distintas posibilidades terapéuticas con la paciente, y de forma conjunta y personalizada, elegir la mejor opción de tratamiento. Algunas veces estas decisiones no pueden tomarse hasta después de la intervención quirúrgica.

Hoy en día disponemos de múltiples estrategias terapéuticas con diferentes alternativas que pueden combinarse en diferentes secuencias durante el tratamiento. Cada una de las distintas estrategias está dirigida a diferentes momentos evolutivos de la enfermedad.

En los países desarrollados, el CMP tiene una supervivencia a largo plazo de más del 80% en aquellas pacientes sometidas a TTO. Este TTO contempla tanto la QX mamaria, ya sea mastectomía o cirugía conservadora, como la terapia sistémica (QT, HT, terapia dirigida), o la RT local.⁴⁹

El TTO del CMP siempre incluye la extirpación quirúrgica del tumor mamario y de algunos ganglios linfáticos axilares.

La terapia sistémica y la RT local pueden mejorar significativamente la posibilidad de supervivencia a largo plazo, en función del estadio de la enfermedad y del subtipo biológico del tumor.

En algunas pacientes no se precisa nada más que QX. La terapia sistémica incrementa los beneficios de la cirugía como único tratamiento^{50, 51} e incluye la hormonoterapia (tamoxifeno e inhibidores de aromatasas), la quimioterapia y la terapia dirigida o terapéutica diana como el trastuzumab.^{52, 53}

1.5.a Tratamiento quirúrgico

Suele ser el primer paso. Hay dos posibles tratamientos quirúrgicos: la mastectomía o el tratamiento conservador.

En la mastectomía (también llamada cirugía radical) se extirpa la mama que contiene el tumor. En función de la técnica quirúrgica puede ser:

- **Mastectomía simple:** se extirpa la mama y un número de ganglios linfáticos axilares.
- **Mastectomía radical modificada:** (Técnica de Madden) se extirpa la mama que contiene el tumor, incluyendo el revestimiento de los músculos pectorales y la mayoría de los ganglios linfáticos axilares pero conserva los músculos pectorales.⁵⁴
- **Mastectomía radical (tipo Halsted):** se extirpa la glándula mamaria y los músculos pectorales. Se asocia a una ALND y a la extirpación de los dos músculos pectorales o sólo del pectoral menor (técnica de Patey). Es más agresiva y cada vez menos utilizada por las secuelas que ocasiona.

La decisión sobre el tipo de cirugía, se toma teniendo en cuenta varios factores. Por una parte, las características del tumor (su tamaño, su localización o si es o no multicéntrico, es decir si hay o no más de un foco de tumor) y por otra los deseos de la paciente. Es una decisión consensuada entre la paciente y el cirujano.

La tendencia actual es a la conservación de la mama y la axila, para evitar los efectos secundarios. La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela permite evitar la linfadenectomía ALND cuando el ganglio centinela es negativo.

En caso de realizar una mastectomía, se puede considerar la reconstrucción de la mama. Hay diferentes tipos de cirugías oncológicas para el CM, que se puede hacer en el momento de la mastectomía o diferidas, y que se realizan con el propio tejido de la paciente o mediante el uso de implantes.

El tratamiento quirúrgico conservador focaliza la cirugía en el tumor pero preserva la mama. Este tipo de tratamiento se puede aplicar a las pacientes con tumores de pequeño tamaño (no superior a 4 cm). La posibilidad de realizar esta QX conservadora depende de varios factores, como la localización del tumor, el tamaño tumoral y de la mama o los deseos de la paciente.

Hay varias modalidades de Qx conservadora:

- La **tumorectomía** consiste en la extirpación del tumor con unos márgenes de seguridad de tejido sano.
- La **segmentectomía** se define como la extirpación de un "segmento" mamario, incluyendo la tumoración, con márgenes libres de entre 1 - 2 cm y que debe llegar hasta la aponeurosis del pectoral mayor. Se denomina también **mastectomía parcial o segmentaria**.
- La **cuadrantectomía** implica la extirpación de todo el cuadrante donde se localiza el tumor. Habitualmente se extraen también los ganglios linfáticos axilares.

Como en el caso de la mastectomía, en la cirugía de la axila debe valorarse la posibilidad de realizar la BSGC, y en caso contrario efectuar la ALND.

Tras la QX mamaria conservadora, debe completarse el tratamiento con radioterapia con objeto de eliminar las células neoplásicas que pudieran quedar.

La QX de la mama, como ocurre en la mayoría de las intervenciones quirúrgicas, no está exenta de complicaciones y de efectos secundarios

adversos, que pueden presentarse con mayor o menor frecuencia tras la intervención. A veces pueden suponer un problema que altera la calidad de vida de las pacientes.

El dolor es una de las complicaciones más frecuentes, habitualmente en la zona de la intervención. La cicatriz quirúrgica otro efecto secundario que puede ocasionar prurito, dolor y alteraciones estéticas, y que dependerá del tipo de incisión realizada. También pueden aparecer alteraciones sensitivas locales como la disminución de sensibilidad o acorchamiento de la zona de la intervención, que es uno de los síntomas más frecuentes tras la QX. Esta pérdida de sensibilidad suele mejorar con el tiempo y suele desaparecer, aproximadamente, un año después de la cirugía.

El seroma es un acumulo de líquido en la zona de la cicatriz, de consistencia blanda a la palpación y ligeramente molesta. Puede ser necesario drenarlo cada cierto tiempo mejorar los síntomas. Suele desaparecer unos meses después de la QX sin dejar secuelas.

La limitación de movilidad del hombro y el linfedema en el miembro superior homolateral a la cirugía son otras de las complicaciones. Este último, es el problema más importante a tener en cuenta por la elevada morbilidad que ocasiona, con una elevada incidencia en función de los tratamientos aplicados.

1.5.b Tratamiento complementario sistémico

El tratamiento complementario sistémico se ha fundamentado tradicionalmente en la hormonoterapia y en la quimioterapia. Recientemente existen nuevos fármacos biológicos y terapias dirigidas que se han incorporado al tratamiento adyuvante del CM en algunos subgrupos de pacientes.

La terapia sistémica se administra vía intravenosa o vía oral, y se distribuye por todo el organismo. Este tipo de terapia se utiliza tanto en el CMP (como tratamiento adyuvante) como en la enfermedad diseminada o metastásica.

Incluso, descartada la enfermedad a distancia mediante pruebas complementarias, pueden existir células tumorales diseminadas en otros órganos, que pueden ser responsables de la recurrencia en el tiempo.

La decisión sobre la indicación de la terapia sistémica adyuvante depende del riesgo de diseminación que tiene el tumor.

Los esquemas actuales de tratamiento distinguen grupos de riesgo, que se valoran en función de los factores pronósticos como la edad de la paciente, el tamaño tumoral, el grado histológico, la inmunohistoquímica y la afectación ganglionar.

Los grupos de bajo riesgo y de riesgo intermedio podrían beneficiarse de un tratamiento sólo con HT e incluso, a veces descartar el tratamiento adyuvante.

En algunas ocasiones, también se puede plantear la realización de test genéticos para ayudar a la toma de decisiones sobre la necesidad o no de quimioterapia adyuvante. Estos test ayudan a determinar el riesgo de recurrencia basándose en el perfil genético del tumor y se utilizan fundamentalmente en pacientes con tumores sin afectación ganglionar, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo.

Hoy sabemos que existe un amplio grupo de pacientes que no se va a beneficiar de la **quimioterapia**. Por ello, en la actualidad los esfuerzos se dirigen a identificarlas mediante el estudio de sus firmas genéticas, con plataformas como Mammaprint^{55, 56} y Oncotype^{57, 58}, aunque su elevado coste ha dificultado su generalización en la práctica diaria.

La QT puede ser neoadyuvante y/o adyuvante en función de que se aplique antes o después de la QX. Hay varios esquemas de tratamiento quimioterápico adyuvante, la mayoría son combinaciones de fármacos que pueden incluir antraciclinas y en ocasiones taxanos.

Los esquemas de **tratamiento quimioterápico adyuvante** actuales tienen su base en los estudios de la década de 1970, en los que se demostraron los

beneficios de la combinación CMF (ciclofosfamida, metrotexate, 5-fluorouracilo) por parte de los grupos de trabajo del Instituto de Cáncer de Milán y del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)⁵⁹. Con posterioridad en 1985 el EBCTCG realizó un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados publicados al respecto ^{60, 61}. Se demostró que las antraciclinas obtenían un beneficio superior al CMF y en los años 90, la introducción de los taxanos en combinación con antraciclinas consiguió mejorar los resultados, convirtiéndose en el estándar de tratamiento en pacientes con o sin afectación ganglionar ⁶².

La **QT neoadyuvante** se utiliza fundamentalmente en tumores localmente avanzados, es decir, que por su tamaño o por sus características no son operables de entrada y se utiliza también para disminuir el tamaño del tumor y hacer posible una cirugía radical. En caso de que la paciente no desee una QX radical, se puede utilizar para disminuir el tamaño del tumor y así hacer factible la cirugía conservadora.

Además, esta opción de tratamiento puede darnos más información sobre el comportamiento del tumor frente a la QT y si es o no sensible a ella. Si el tumor desaparece completamente con la QT, y no se ven células tumorales en la AP, se considera un factor de muy buen pronóstico a largo plazo.

Por ello, cuando se administra QT neoadyuvante, es recomendable marcar el tumor con algún material radiopaco para que el cirujano no tenga dificultades para la extirpación, en caso de que el tumor disminuya mucho de tamaño o desaparezca.

Con respecto al tratamiento utilizado, los fármacos son básicamente los mismos que para la quimioterapia adyuvante y en el caso de tumores HER2 positivos debe considerarse añadir trastuzumab.

En los últimos años ha adquirido importancia la selección del tratamiento adyuvante basada no sólo en las características pronósticas de la paciente, sino también en las características biológicas del tumor. Así, el tratamiento hormonal en función de la expresividad de receptores estrogénicos y progesterogénicos, y

más recientemente el tratamiento con trastuzumab adyuvante en las pacientes con sobreexpresión de HER-2.

La **hormonoterapia** se utiliza como terapia adyuvante, es decir como tratamiento que se aplica después del tratamiento principal (cirugía, en el caso de CMP) para aumentar la posibilidad de curación.⁶³

La HT ha demostrado eficacia en las pacientes cuyos tumores expresan receptores hormonales, de manera independiente a su edad y afectación axilar, o a la administración de quimioterapia previa. Por el contrario, no se ha observado ningún beneficio en las pacientes con receptores negativos. Aproximadamente el 70% de los CM tienen receptores de estrógeno.^{64, 65}

También están indicados en CM avanzado o metastásico con receptores de hormonas positivos.⁶⁶

Con respecto al tipo de tratamiento hormonal, es importante tener en cuenta si la mujer es o no postmenopáusica y si ha recibido tratamiento hormonal previo.⁶⁷

Para mujeres premenopáusicas, una opción es el tratamiento con tamoxifeno, un antiestrógeno que tiene su acción en las células de la mama. Otra opción consiste en bloquear los ovarios con tratamiento médico, quirúrgico o con radioterapia para conseguir que la mujer se comporte como postmenopáusica y poder ser tratada como tal.

Para las mujeres postmenopáusicas, el tratamiento hormonal se basa en el uso de inhibidores de la aromatasa. Son medicamentos que bloquean la producción de la transformación de los andrógenos de las glándulas suprarrenales en estrógenos y han pasado a ser el estándar de tratamiento, ya sea en secuencia tras 2 años de tamoxifeno, o como agente único durante 5 años.

Son de administración oral y entre ellos destacan: el anastrozol, el letrozol y el exemestano.

El exemestano, ha demostrado ser más eficaz que tamoxifeno, en la prevención de la recidiva del CM en mujeres jóvenes que también reciben tratamiento postquirúrgico para suprimir el funcionamiento ovárico.⁶⁸

Parece que el tratamiento con exemestano combinado con supresión de la función ovárica reduce el riesgo de cualquier tipo de cáncer invasivo en 28%, y reduce el riesgo de recidiva de CM invasivo en 34%, en comparación con el tratamiento de tamoxifeno combinado con supresión del funcionamiento ovárico.

Habitualmente el tratamiento hormonal se da al finalizar la QT y suele durar 5 años.

Un capítulo importante e innovador en el tratamiento del CM es el tratamiento con terapias dirigidas o diana. Este tipo de terapias han evolucionado mucho en los últimos años, pero aún queda mucho camino por recorrer.

Las terapias dirigidas intentan ser más selectivas y por tanto más eficaces y menos tóxicas que la QT convencional, que es un tratamiento poco específico (muchos de los efectos secundarios de la a QT se deben a que actúa sobre las células que se reproducen rápidamente, tanto tumorales como sanas).

La aparición del trastuzumab ha marcado un punto de inflexión en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama Her2 positivo tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia o en el tratamiento para la enfermedad metastásica. Es un anticuerpo que bloquea el receptor celular de Her2 en las células tumorales. Puede utilizarse en combinación con quimioterapia.

Sólo es útil si el tumor tiene la expresión aumentada de la proteína Her2 y no está indicado en pacientes que no sobreexpresan Her2. Suele administrarse durante un año.

El lapatinib también se utiliza en mujeres con tumores Her2 positivos, y es activo en tumores que no responden al tratamiento con trastuzumab, o en tumores que inicialmente respondieron pero que luego dejaron de hacerlo.

El bevacizumab es otro anticuerpo monoclonal que actúa impidiendo el desarrollo de vascularización tumoral. Se ha mostrado activo en varios tipos de tumores entre ellos el de mama en combinación con la QT.

El tratamiento también va a variar en función del estadio clínico. En los estadios I, II, IIIA se realizará QX conservadora o mastectomía más BSGC.

Se asocia QT adyuvante si los factores de riesgo lo aconsejan. Habitualmente la QT adyuvante se da de forma intravenosa en ciclos y dura entre 4-6 meses, dependiendo del esquema elegido. Los esquemas más comunes incluyen antraciclinas (doxorrubicina o epirrubicina) y taxanos (paclitaxel o docetaxel).

La RT adyuvante se administra si se hizo QX conservadora o las características del tumor así lo aconsejan.

La HT adyuvante se aplica si el tumor es dependiente de hormona.

El Trastuzumab adyuvante si es Her2 positivo. Se puede administrar a la vez que la RT y que algunos esquemas de QT y durante la HT.

Hay una gran variedad de agentes activos en CM (antraciclinas, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, cisplatino, eribulina) y la decisión sobre qué fármaco o combinación de ellos se va a utilizar va a depender de varios factores: si se ha utilizado o no previamente quimioterapia y durante cuánto tiempo, si la paciente tiene alguna enfermedad que limite el uso de algún fármaco por sus efectos secundarios, de la edad de la paciente, de su estado general puesto que hay tratamientos más o menos agresivos o de si la afectación por el tumor está produciendo muchos síntomas y se necesita una rápida actuación del tratamiento.

En cuanto a la duración del tratamiento, tampoco hay un número de ciclos definidos y va a depender de la respuesta al tratamiento y de la tolerancia al mismo.

Tras completar el tratamiento para estadios precoces, las pacientes deben realizar un seguimiento apropiado cada 4-6 meses los 5 primeros años y

posteriormente de forma anual. Además de la exploración física, se debe realizar una mamografía anual de ambas mamas.

Si el tratamiento incluye el tamoxifeno, debe hacerse una revisión ginecológica anual (asociación con un aumento del riesgo de cáncer de útero).

Si el tratamiento incluye inhibidores de la aromatasa, debe incluir un estudio de osteoporosis para valorar la pérdida de masa ósea que pueden favorecer estos fármacos.

1.5.c Tratamiento complementario con radioterapia

La RT es un tratamiento local que intenta erradicar de las células tumorales en el volumen de tejido diana. Se usa como tratamiento adyuvante o como tratamiento paliativo. Se basa en el uso de rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir células tumorales o impedir que crezcan.

La RT se aplica después del tratamiento conservador sobre el lecho tumoral (RT pared) y sobre la mama conservada (RT mamaria). En los casos de afectación ganglionar axilar, especialmente cuando el número de ganglios afectados es superior a 4, se debe realizar radioterapia sobre las cadenas ganglionares (RT axilar) para disminuir el riesgo de recurrencia local.

En la QX conservadora la RT se utiliza como terapia local (adyuvante), para eliminar las posibles células tumorales que hayan podido quedar tras la cirugía. A veces se indica tras una mastectomía con el mismo fin, o tras la ALND para completar el tratamiento de la axila cuando hay un cierto número de ganglios afectados. Las indicaciones de RT tras mastectomía y ALND son: tumores de más de 4 cm, tumores próximos al borde quirúrgico o si existe afectación ganglionar.

La RT puede ser de varios tipos. En la radioterapia externa la radiación se aplica en el área donde está el tumor y la radioterapia interna o braquiterapia, se utiliza una sustancia radiactiva sellada en agujas, alambres o catéteres que se colocan en la zona tumoral. Se pueden combinar varias de ellas si es necesario.⁶⁹

I.6 Biopsia selectiva del ganglio centinela

La BSGC está considerada hoy en día como el estándar en el abordaje de la axila clínicamente negativa (ausencia de ganglios palpables).⁷⁰

El ganglio centinela (GC) es el ganglio que recibe el flujo linfático directamente de un tumor sólido invasor, flujo que luego progresa hacia ganglios linfáticos secundarios y terciarios.

A pesar de que anatómicamente el sistema linfático constituye una red vascular más o menos compleja, desde el punto de vista funcional se produce un determinado orden direccional en el flujo tumoral eferente que se traduce en una "progresión ordenada" de las metástasis linfáticas tumorales cuando se inicia la invasión a distancia.

Por definición, si se produce una diseminación linfática, este GC será el ganglio en la cadena que albergará los primeros implantes metastásicos; en otras palabras, es capaz de predecir la histología de diseminación ganglionar global. Por tanto, su localización y consiguiente biopsia selectiva nos permitiría prescindir del vaciamiento linfático convencional en caso de negatividad histológica.

La circulación linfática de la mama tiende a acompañar a sus principales vasos sanguíneos, es decir, el axilar y el mamario interno, y en menor proporción a las ramas perforantes de los vasos intercostales.

Existen 3 niveles de ganglios linfáticos axilares, el nivel 1 es el nivel más bajo y cercano a la mama. El nivel 2 se encuentra en la zona inmediatamente superior, debajo del músculo pectoral mayor y el nivel 3 incluye los ganglios linfáticos más altos, situados por encima de este músculo.

La ALDN estándar se realiza mediante la disección de ganglios linfáticos axilares del nivel 1 y 2.

La biopsia selectiva del ganglio centinela se aplica en el CM desde los años 90.⁷¹

La BSGC se basa en el estado del primer ganglio de drenaje del tumor, y es

fiable para predecir la afectación del resto de los ganglios axilares. Puede haber uno o más ganglios centinela. A partir del año 2000, ha sustituido a la ALND como método de estadificación axilar.

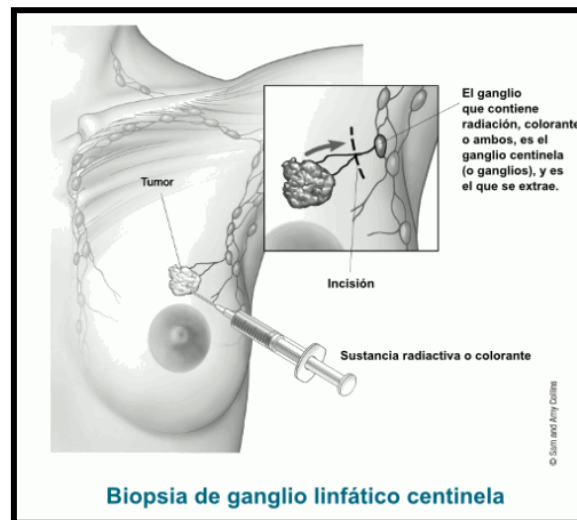


Ilustración 5. BSGC Tomada de la página oficial de la American Cancer Society

Consiste en la inyección de azul de metileno o una sustancia radioactiva (llamada marcador) en el tumor o en la zona peritumoral. Los primeros ganglios linfáticos que se tiñen de azul o retienen el marcador se denominan ganglios linfáticos centinela. Una vez localizado/s, se extirpa/n durante la cirugía para ser analizado/s en ese instante.

El tipo de QX prevista para el tratamiento de la lesión mamaria es totalmente independiente de la BSGC, pudiéndose tratar de una mastectomía o de una Qx conservadora. El rastreo y la detección quirúrgica del GC, mediante una sonda de detección portátil, se realiza preferiblemente por un médico especialista en Medicina Nuclear experto que se desplaza al quirófano.

El GC se puede analizar intraoperatoriamente y la detección de una macrometástasis en el análisis peroperatorio del GC determina la ALND en el mismo acto quirúrgico. Si el ganglio linfático no presenta afectación tumoral, no será necesaria la ALDN.

En la actualidad, algunos centros han incorporado la técnica molecular de cuantificación de la citoqueratina 19 denominada OSNA (One-step nucleic acid

amplification)⁷². Esta técnica permite el análisis intraoperatorio del ganglio centinela y analiza la totalidad de ganglios durante el procedimiento quirúrgico, evitando que la paciente deba volver a someterse a una nueva cirugía para realizar el vaciamiento axilar si el análisis postoperatorio diera positivo. Es un método más preciso y sensible que el tradicional y los resultados están disponibles en 30 minutos aproximadamente.

La efectividad de la técnica de la BSGC se ha demostrado tras la publicación de diversos ensayos clínicos iniciados en la década de 1990 en Estados Unidos y en Europa, que comparan la BSGC con la ALDN. Entre ellos, el NSABP-B-32 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-32)^{73, 74}, y el ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance)⁷⁵

La BSGC en el CM es una técnica bien establecida que ha sido validada en numerosos estudios. Muestra gran fiabilidad, al identificar el 98% de los GC. Es una técnica segura, con una incidencia de reacciones alérgicas menor del 1% y del 1,25% de necrosis de la piel.^{76, 77}

Existen múltiples trabajos que describen su capacidad diagnóstica en términos de exactitud y sensibilidad. Se ha realizado un metaanálisis que confirma la validez de la técnica, con una sensibilidad global de 0,91 (IC 95%:0,89-0,93)⁷⁸

Otra ventaja de la BSGC es su valor como instrumento de reestadificación, ya que se consiguen reconversiones de N0 a N1 en un porcentaje considerable de pacientes, debido a la presencia de GC centinela en localizaciones atípicas y a la detección de micrometástasis, de manera que, en realidad puede considerarse superior a la ALND como factor de estadificación.^{70, 79}

En 1995, Giuliano et al⁸⁰ demostraron la capacidad de la estadificación axilar en el CM mediante BSGC. En ese estudio se compararon prospectivamente dos grupos, el primero en pacientes sometidas a ALND y el segundo a BSGC. La frecuencia de metástasis axilares fue del 29% en el grupo de ALND y del 42% en el grupo de BSGC. La diferencia más importante se observó en la aparición

de micrometástasis (< 2mm), que fue del 3% en el primer grupo y del 16% en el segundo.

Esta capacidad de re-estadificar a las pacientes mediante el GC también fue confirmada por otros autores como Schreiber⁸¹ que mostró una relación inversa con el tamaño tumoral, de manera que fue mucho más importante en los tumores pequeños (T1). Este hecho también fue remarcado por Dowlatshahi.⁷⁰

Además, con la información disponible hoy en día, sabemos que la detección de micrometástasis en el GC es importante en relación a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Se ha visto con los nuevos avances técnicos en AP del GC que la tasa de aparición de micrometástasis en el GC es significativa. Respecto al significado pronóstico de la micrometástasis axilar, la mayoría de series publicadas demuestran un impacto pronóstico estadísticamente significativo tras su determinación en el CM.^{82, 83}

La detección de micrometástasis linfáticas aporta información válida sobre el fenotipo invasor del tumor mamario, información que debe tenerse en cuenta en el momento de proponer el tratamiento complementario.

Varios autores plantean si se podría evitar la ALND tras la detección de micrometástasis en el GC, al menos en las pacientes con tumores de pequeño tamaño.^{84, 85}



Ilustración 6. Linfedema miembro superior

La recidiva axilar en pacientes sometidas a esta técnica es menor del 1% y similar a la de las pacientes tratadas con ALND. Los fracasos de la técnica se relacionan con factores que dependen del paciente (obesidad, edad avanzada), del cirujano y de las características tumorales (tumores en cuadrantes altos).

La técnica de la BSGC permite una actitud menos invasiva y, por tanto, presenta menor morbilidad comparada con la ALND.

Sin embargo, la ALND puede estar asociada con una importante morbilidad en cuanto a dolor, parestesias, disminución de la amplitud de movimiento del hombro, lesión de la vena axilar, formación de seroma, infección, y linfedema.

El linfedema es el efecto secundario principal a largo plazo de la ALND. La extirpación de los ganglios linfáticos puede bloquear el drenaje del miembro superior, causando acúmulo de líquido linfático en el miembro.

Un porcentaje elevado (entre 30% y 60%) de las mujeres sometidas a una ALND padece linfedema, siendo este porcentaje mucho menor en BSGC. La bibliografía alude a que sea más común si la radiación se administra después de la cirugía.

Hoy en día las lesiones vasculares o del plexo nervioso del miembro superior afecto son excepcionales. Los efectos secundarios locales del tratamiento axilar son como en cualquier cirugía, dolor, sangrado, hinchazón e infecciones.

Por ello la implementación de la BSGC lleva asociado una sustancial mejora en la calidad de vida de las pacientes.^{86, 87}

Otro avance importante es la incorporación sistemática de la ecografía axilar en los protocolos de estudio de BSGC que evita la realización de una BSGC en 14-17% de las pacientes.^{88, 89, 90}

Permite detectar la afectación axilar clínicamente no evidente. Los signos ecográficos sospechosos de metástasis son el engrosamiento cortical, la alteración de la grasa hiliar y/o del flujo vascular cortical no hiliar y la relación del diámetro longitudinal/transverso menor de 1,5 ofreciendo una apariencia

redondeada del ganglio.⁹¹ El engrosamiento cortical se ha mostrado como el principal factor predictivo en la afectación metastásica.^{92, 93}

No menos relevante es la influencia de la ecografía axilar sobre los resultados de la propia técnica de la BSGC. La determinación de los ganglios denominados 'bloqueados' por la ocupación de la metástasis en su seno pueden impedir la llegada del trazador y desviarlo hacia otro linfático, con la posibilidad de detectar un falso ganglio centinela y un probable resultado falso negativo.^{94, 95, 96.}

I.7 Linfedema

La definición de LF sigue siendo un tema de debate, el umbral preciso que debe utilizarse para definir clínicamente el LF significativo es aún incierto.

Los estudios publicados en cuanto a la definición de umbrales para diagnosticar el LF tienen una variabilidad significativa, que hace que sea difícil comparar los resultados.

Varias organizaciones de oncología y LF han creado diferentes sistemas de clasificación con la finalidad de ayudar a los clínicos en la cuantificación del LF.^{97, 98, 99,100}

Los tratamientos del CM han mejorado la supervivencia de las pacientes pero no debemos olvidar su asociación con efectos adversos sustanciales.

Las secuelas relacionadas con los tratamientos del CM de mama, cobran especial importancia debido a la elevada prevalencia en nuestro medio de esta patología y a la alta supervivencia actual de las pacientes que la padecen.

El LF es una de las secuelas en la extremidad superior, producida por el acumulo de fluido en el espacio intersticial. Provoca una alteración de las capacidades funcionales del miembro superior afecto y puede afectar a la esfera psicosocial y a la calidad de vida de la paciente.

La QX axilar y el número de ganglios extirpados contribuyen considerablemente a la incidencia y la gravedad del LF. En la ALND, varios estudios han demostrado una correlación entre el número de ganglios extirpados y la severidad del LF.¹⁰¹

Según los estudios existentes, tras la ALND axilar, casi el 50% de las pacientes padecerá un LF, sin embargo, mediante la técnica de la BSGC, el riesgo se reduce sustancialmente.

La RT adyuvante de la mama o de los ganglios linfáticos (axilar) también puede aumentar el riesgo de LF en estas pacientes, que varía según las series entre el 9 % y el 40 %.

La gestión del LF requiere un enfoque multidisciplinar para minimizar los efectos en la calidad de vida del paciente.

1.7.a Anatomía del sistema linfático

El sistema linfático está compuesto por vasos linfáticos superficiales y profundos que recogen la linfa de la piel, tejido celular subcutáneo, músculo, hueso y otras estructuras.

La linfa está compuesta por agua, proteínas, restos celulares, toxinas, y otras macromoléculas. El sistema linfático está diseñado para drenar este líquido y devolverlo a la circulación intravascular.

Cuando este drenaje se ve comprometido, se produce el linfedema

En la mama existen tres sistemas linfáticos de interconexión, el dérmico, el subcutáneo, y el del parénquima de los vasos linfáticos, que viajan a lo largo de las rutas sanguíneas de la mama.^{102, 103}

El drenaje primario es a la axila, existiendo sólo una pequeña proporción del drenaje linfático a los sitios extra-axilares (mamaria interna, infraclavicular, y los ganglios linfáticos supraclaviculares).

1.7.b Fisiopatología del linfedema

El LF es el acumulo de líquido linfático en el espacio intersticial que va a provocar el aumento de volumen de la extremidad, acompañado de sensación de pesadez.

En el LF se produce un desequilibrio entre la tasa de filtración microvascular de capilares y vénulas y la del sistema de drenaje linfático.

Las anomalías vasculares que pueden contribuir a la aparición de LF incluyen la vasodilatación y/o la angiogénesis (aumentan el flujo vascular que no puede ser compensado por los vasos linfáticos existentes). La obstrucción venosa también puede provocar edema.¹⁰⁴

El LF puede ser el resultado de un defecto intrínseco de los vasos linfáticos (linfedema primario) o de daños causados a los vasos linfáticos o a los ganglios (linfedema secundario). El secundario es la forma más frecuente, y por lo general está producida por la obstrucción o interrupción de los vasos linfáticos debido a la cirugía, la radiación, el trauma o la infección (por lo general la filariasis).¹⁰⁵

En nuestro medio, el LF secundario a los tratamientos oncológicos son los más frecuentes.

En el CM el LF puede ser el resultado de la compresión del tumor o de la obstrucción de los vasos linfáticos, pero casi siempre está causada por los tratamientos del CM tales como la QX y la RT.¹⁰⁶

La obesidad es uno de los factores de riesgo conocido asociado al desarrollo de LF secundario a los tratamientos oncológicos, pero el mecanismo de acción aún no se ha dilucidado.¹⁰⁷

1.7.c Cáncer de mama y linfedema

En el desarrollo del LF pueden influir factores relacionados con las diferentes características genéticas de los pacientes. Estudios recientes han identificado

polimorfismos en múltiples genes que podrían estar asociados con el desarrollo del LF.^{108, 109}

La diseminación metastásica a la axila se produce en aproximadamente el 30 % de los pacientes con CM en el momento del diagnóstico y hoy en día es el factor pronóstico más importante. El estado de los ganglios linfáticos es el predictor más potente de la supervivencia en pacientes con CM.^{110, 111, 112}

Pero no sólo es importante para el pronóstico, sino que también proporciona información para determinar la necesidad y tipos de tratamiento adicional como la QT, la HT y la RT.

Las tasas de aparición del LF variarían según sea BSGC o ALND.

La literatura actual sugiere que la utilización de BSGC disminuye la morbilidad asociada a la ALND. La incidencia de LF después de la ALND puede sobrepasar el 50 %.^{113, 114, 115, 116, 117, 118}

En series retrospectivas que comparan ambas técnicas, el riesgo de LF asociado a la BSGC es menor que con linfadenectomía y parece deberse a que se eliminan menos ganglios linfáticos.^{119, 120, 121, 122, 123, 124}

El LF del miembro superior afecto, puede exacerbarse por la RT adyuvante que suelen recibir estas pacientes después de la cirugía conservadora o de la mastectomía. Para algunos autores, cuando se realiza RT axilar regional, el riesgo de LF aumenta.^{125, 126}

Varios estudios han examinado la incidencia de LF tras la RT axilar, siendo el riesgo de LF mayor en las mujeres tratadas con ADLN y RT adyuvante en la axila, (entre un 9 y un 40 %).¹¹⁶ Las pacientes que reciben RT axilar sin ALND tienen un riesgo mucho más bajo de LF.^{127, 128}

Además, el riesgo de LF en pacientes que se someten únicamente a tratamiento QX, sin QX axilar o RT axilar, es de aproximadamente 0 %.¹²⁹

El hallazgo principal de la revisión sistemática realizada por Lee¹³⁰ sobre los factores pronósticos en pacientes sometidos a RT y QX, fue constatar que

existen alteraciones en el miembro superior después de la QX del CM y de la RT. La prevalencia de estas alteraciones varían considerablemente entre los estudios, el LF apareció como máximo en uno de cada tres pacientes, hasta dos de cada tres pacientes presentó dolor y limitación de movilidad de hombro y uno de cada cuatro pacientes presentó debilidad en el brazo. No obstante indican que la identificación de factores pronósticos resultó difícil debido a la falta de estudios que informasen de los resultados de forma independiente para cada variable pronóstica. Destacan que, a pesar de estas deficiencias, la calidad de vida fue alta en estos pacientes. Otros autores señalan los factores predictores independientes de LF fueron el tipo de RT, la obesidad, la QT sistémica y el número de ganglios disecados.

En otros estudios, los factores predisponentes para el desarrollo del LF después del tratamiento del CM son la edad, el peso, las infecciones, las enfermedades preexistentes cardiovasculares y la técnica quirúrgica usada.^{131, 132}

Otros investigadores no han validado estos hallazgos.^{119, 133}

La fisiopatología del LF inducido por la RT no ha sido establecida por completo, pero se cree que está relacionada con la fibrosis que produce en los ganglios linfáticos que causaría una constricción de los canales linfático.¹²⁹

En todos estos estudios analizados, hay que tener en cuenta que la incidencia del LF varía en función de la definición clínica y de los métodos de evaluación. Parece también que el LF aumenta con los años transcurridos después del tratamiento.^{133, 134}

1.7.d Clínica y diagnóstico del LF:

El LF se manifiesta clínicamente en la extremidad afecta en forma de hinchazón, a veces asociado a deformidad, dolor y deterioro funcional.^{135, 136, 137}

Se ha visto en estudios funcionales que el drenaje de los vasos linfáticos superficiales y profundos suele estar interrumpido en el LF, dando lugar a la formación de colaterales superficiales con flujo retrógrado a los vasos linfáticos de la piel (reflujo dérmico).

La linfa extravasada se acumula típicamente en el tejido subcutáneo y en la piel y no afecta a la musculatura más profunda. Las proteínas y los glicosaminoglicanos en el líquido intersticial retenido estimulan la producción de colágeno, que conduce al engrosamiento de la piel y a la fibrosis del tejido celular subcutáneo.¹³⁸

Además, el LF se asocia con una probabilidad 70 veces mayor de riesgo de celulitis, debido probablemente a las alteraciones causadas por el compromiso del sistema linfático en el transporte de las células inmunológicas.¹³⁹

Las infecciones más frecuentes en estos pacientes, son las bacterianas por estreptococo y las infecciones fúngicas.¹⁴⁰

El diagnóstico se basa en una detallada historia clínica y en la exploración física minuciosa del brazo afecto. Los cambios físicos que se producen incluyen aumento del grosor del brazo, aumento del grosor de los pliegues cutáneos y fóvea.

Medición del linfedema

Existen diferentes herramientas para medir y cuantificar el LF, algunas objetivas, y otras subjetivas para médicos y pacientes. Las diferencias entre ellas y los criterios inconsistentes, contribuyen a la amplia variación en los reportes de incidencia de esta patología. Por ello, es difícil predecir con precisión el riesgo de LF asociado a los tratamientos del CM.

Además, las muestras pequeñas, la falta de estudios prospectivos, la falta de fiabilidad de varios de ellos y las diferencias en el seguimiento, hacen difícil comparar los resultados obtenidos.¹⁴¹

La definición de una herramienta precisa y reproducible, con la cual poder medir y cuantificar el LF clínicamente, tendría un impacto significativo en millones de sobrevivientes de cáncer.

Herramientas objetivas de medida

La herramienta objetiva ideal para medir el LF tendría que ser eficiente, fácil de usar, no invasiva, poco costosa, higiénica, fiable y adaptable a cualquier parte del organismo afecto de linfedema.^{142, 143}

Además, debe poderse aplicar con facilidad en la clínica y usarse de forma prospectiva para mediciones seriadas. También debe diferenciar el miembro dominante y los cambios en el índice de masa corporal.

La cuantificación del volumen del LF es fundamental en la valoración y en el seguimiento clínico.¹⁴⁴ Es importante la medición inicial preoperatoria para poder hacer el seguimiento del paciente.¹⁴¹

Dos de los métodos más utilizados para valorar el volumen de la extremidad afecta de LF son el **desplazamiento de agua y la medición de los perímetros.**

El desplazamiento del agua, según el principio de Arquímedes, es un método que ha demostrado ser más válido y fiable que la medida de los perímetros, pero es molesto y difícil de llevar a cabo en la práctica diaria. Este método es sensible y específico para cuantificar el volumen del miembro afecto y las herramientas que se necesitan para su implementación clínica son baratas.^{141,}

¹⁴⁵

Proporciona una precisa medición volumétrica global, pero el desplazamiento del agua no puede ser utilizado para el LF localizado a un segmento de la extremidad, ni tampoco en el postoperatorio inmediato, o si existen ulceraciones cutáneas.

La medición de perímetros se realiza mediante medidas circunferenciales con cinta métrica. Es un método sencillo de utilizar en la consulta, permite la localización del LF y su control evolutivo.



Ilustración 7. Medición de volumen por desplazamiento de agua



Ilustración 8. Medición de volumen por circimetría

Algunos autores definen la presencia de un edema cuando existe una diferencia superior a 1,5-2 cm en los perímetros de dos puntos simétricos en ambas extremidades. Sin embargo, se considera actualmente el indicador más sensible para el diagnóstico una diferencia de volúmenes del 10 % entre las dos extremidades, si bien puede existir LF en diferencias menores. Por lo tanto, es importante poder valorar y si es posible, cuantificar este volumen.^{146, 147}

La medición de múltiples circunferencias desde un punto fijo es, según Mortimer¹⁴⁸, un método fiable y reproducible. En la extremidad superior, deben realizarse mediciones y compararlas con la extremidad contralateral.

Se toman en determinados puntos anatómicos a lo largo de la extremidad, pero estos puntos de medición varían de un autor a otro. Se aconseja tomar las siguientes referencias basadas en el grupo de expertos de la Academia de Medicina Canadiense que publicaron una guía clínica para el manejo y tratamiento del cáncer de mama.^{149, 150}

Se toman cuatro medidas con las referencias siguientes: al nivel de las articulaciones metacarpofalángicas, muñeca, 10 cm distal al epicóndilo y 15 cm

proximal al mismo. Se consideraría aumento de volumen cualquier medición superior a 2 cm con respecto a la extremidad contralateral.

Estas mediciones permiten realizar un seguimiento de los cambios centimétricos en el tamaño de la circunferencia del miembro en un determinado punto o calcular el volumen de la extremidad. Se suele usar una cinta métrica flexible, inextensible que son baratas y fáciles de obtener.

El cálculo del volumen total es la suma de cada volumen (basándose en la asimilación al cilindro) siendo éste igual a:

$$\text{Volumen} = \text{perímetro}^2 / \pi$$

Sin embargo, esta herramienta tiene un alto grado de variabilidad inter e intraobservador.¹⁰⁸ Es el método con más errores potenciales, como son la presión de la cinta métrica sobre los tejidos blandos o el posicionamiento incorrecto, y requieren un entrenamiento para realizar la técnica de forma correcta.¹⁵¹

Además, las ecuaciones usadas para calcular el volumen del miembro están basadas en una simplificación de la anatomía, presumiendo que cada uno de los puntos medidos tiene una circunferencia cilíndrica.

Otro método objetivo de medición es la **perimetría**. El perómetro es un instrumento optoelectrónico no invasivo que utiliza la luz infrarroja para cuantificar el volumen del miembro. Este instrumento permite obtener la medida optoelectrónica del volumen de la extremidad.

La medición se basa en la interrupción de los haces de radiaciones infrarrojas por la extremidad, colocada horizontalmente dentro del marco. Calcula automáticamente el volumen de la extremidad, a intervalos de unos 2 mm.

Los datos se integran en un ordenador, obteniendo una medida del volumen que se ha mostrado, probablemente, como el método más fiable para medir los cambios de volumen de la extremidad.^{152, 153}

Permite localizar las anomalías anatómicas regionales del miembro.¹⁵⁴

Es además higiénica, ya que no requiere contacto con la extremidad.

La impedanciometría bioeléctrica es una técnica no invasiva que se basa en la medición de la resistencia de un segmento corporal al paso de una corriente eléctrica de baja intensidad, es decir la impedancia. Esta teoría asume que el fluido intra y extra celular actúa como una red de resistencias. Según la frecuencia utilizada, se podrá estudiar diferentes fluidos.

La impedancia de una extremidad se normaliza con la del lado sano y este ratio se compara.^{155,156}

Hay diferentes estudios comparativos sobre los sistemas de medición.

Armer y Stewart, en la Universidad de Missouri han evaluado el LF secundario al CM mediante la utilización de 4 criterios diagnósticos distintos: el cambio de volumen del brazo de 200-mL medido por perimetría, el cambio de volumen del brazo del 10% medido por perimetría, la diferencia de 2 cm en la circunferencia, y síntomas referidos por el paciente de pesadez y edema. Realizaron un estudio de cohortes con 221 pacientes con estadio I a IV de CM que recibieron una amplia gama de tratamientos. La prevalencia de LF al año del tratamiento varió en función de la técnica de medida utilizada. Fue de 42% para cambios en el volumen del brazo de 200-mL (95% CI, 31%-53%), de 21% para 10% de cambio en volumen del brazo (95% CI, 12%-30%), de 70% para las diferencias en la circunferencia del brazo (95% CI, 60%-79%), y de 40% para pacientes con síntomas (95% CI, 30%-59%). Estas incidencias diferían significativamente. Estos autores concluyeron que el criterio más conservador para definir LF fue un 10% en el cambio en el volumen del brazo, mientras que el criterio más liberal fue un cambio de 2 cm en la circunferencia del brazo.

En otro estudio comparativo entre perimetría, desplazamiento de agua y medidas circunferenciales, se incluyeron 80 pacientes y se utilizaron cada una de las técnicas para calcular los volúmenes relativos del brazo.¹⁵⁷ Se vio que las

medidas circométricas dan lugar a las mediciones de volumen más grande, mientras que las del desplazamiento de agua dan los volúmenes más pequeños.

Deltombe compara desplazamiento de agua, circunferencia del brazo y perimetría en 30 pacientes con CM. Concluyen que las medidas, tanto circunferenciales como por el desplazamiento de agua, mostraron una fiabilidad mayor intra que interobservador, y recomiendan que el mismo individuo debe ser quien realice las mediciones seriadas en un paciente dado. También encuentran que la perimetría tiene la más alta fiabilidad y es la más eficiente de las herramientas disponibles.¹⁵⁸

Se están realizando esfuerzos para desarrollar un conjunto de criterios que puedan ser utilizados por todos los investigadores para futuros ensayos clínicos sobre el LF.

Herramientas subjetivas de medida

Hay estudios que refieren que los síntomas subjetivos de LF, son precursores de los objetivos.^{159, 160}

Estas herramientas subjetivas deben utilizarse en pacientes en los cuales el LF provoca un impacto significativo en la calidad de vida.¹⁶¹

Se han desarrollado múltiples herramientas para cuantificar los síntomas subjetivos como "the Functional Assessment of Cancer Therapy questionnaire with breast cancer and arm function subscales" (FACT-B Version 4), "the Lymphedema and Breast Cancer Questionnaire" (LBCQ), y "the Morbidity Cribado Tool".^{162, 163, 161}

La prevalencia de LF basada en estas herramientas vario con un rango entre 5% a 26,3%, sin diferencia significativa en los síntomas entre los pacientes con y sin LF.

En cuanto a la evaluación de los síntomas, en un trabajo de Armer¹⁶⁴, los investigadores trataron de determinar la validez predictiva y discriminatoria de un cuestionario de síntomas de LF para predecir hallazgos objetivos. Utilizaron

la herramienta LBCQ, que consta de 19 ítems con diferentes síntomas. Los 2 factores que mostraron ser más predictivo del LF objetivo fueron expresados por los pacientes como "pesadez en el pasado año" y "hinchazón ahora." y los síntomas que resultaron ser más predictivos de LF objetivos fueron la pesadez, el edema y el entumecimiento.

El 95% de los pacientes expresaron que el GLCQ era fácil de entender y de responder.

Stout¹⁵⁴, estudió los síntomas precoces del LF y evidenciaron que la evaluación seriada del volumen de la extremidad, puede ser una herramienta clínicamente importante de evaluación en la detección precoz del LF.

Avances en detección de linfedema por imagen

Aunque aún en desarrollo, las técnicas de imagen para la visualización de la circulación linfática periférica, nos pueden ofrecer una nueva forma de detección de la interrupción linfática antes de que los signos de LF se hagan visibles.

Linfoescintigrafía

Es la técnica de imagen tradicional y estándar para la obtención de imágenes de los vasos linfáticos.

Aunque de uso extendido, esta técnica tiene una serie de características que limitan su uso en la investigación, como el uso de un trazador radiactivo; la relativamente pobre resolución espacial, que limita la visualización de los pequeños linfáticos, y un prolongado tiempo de realización que restringe la obtención de las imágenes de bombeo linfático.

El radiofármaco es el tecnecio 99, que permite determinar cambios funcionales y morfológicos en el sistema linfático, y proporciona una evaluación cualitativa y cuantitativa de LF. Ha demostrado ser el método diagnóstico más utilizado y seguro para el LF cuando no se conoce su etiología. También es eficaz para distinguir LF de causas no linfáticas, del edema venoso o del lipedema.¹⁶⁵

La ventaja específica de linfoescintigrafía es el identificar las vías de drenaje linfático, el reflujo dérmico, los canales linfáticos colaterales, el número de ganglios linfáticos, y los tiempos de eliminación del radiofármaco.¹⁶⁶

Además, los cambios que se observan, pueden ayudar en la evaluación de los resultados de las intervenciones terapéuticas. La sensibilidad de esta técnica según los informes varía de 73 % a 97 % con una especificidad del 100 %.¹⁶⁷

Los resultados varían entre los diferentes estudios clínicos porque no hay consenso respecto al tipo de radiotrazador utilizado, al lugar de la inyección, y al uso de imágenes estáticas o dinámicas.¹⁶⁸

Infrarrojo con fluoresceína (en inglés Near-Infrared Fluorescence Imaging)

En esta última década, esta técnica de imagen se ha desarrollado como método no invasivo, para proporcionar imágenes in vivo y directa de los linfáticos.

Permite la visualización in vivo de la propulsión contráctil del linfático y por ello, puede utilizarse en el diagnóstico precoz del LF, en la evaluación de la función linfática y en la respuesta al tratamiento del LF.¹⁶⁸

SPECT /TAC o tomografía computarizada de emisión monofotónica (en inglés single photon emission computed tomography)

Es una técnica médica de tomografía que utiliza rayos gamma. Es muy parecida a una radiografía, pero utiliza una cámara sensible a los rayos gamma y no a los rayos X. Cada una de las imágenes que se obtienen es bidimensional, pero pueden combinarse muchas imágenes tomadas desde distintas posiciones alrededor del paciente para obtener una imagen tridimensional. Esta imagen tridimensional puede después manipularse informáticamente para obtener secciones dimensionales del cuerpo en cualquier orientación. La SPECT utiliza los rayos gamma que producen isótopos radioactivos como el tecnecio 99m. Estos isótopos se introducen en el cuerpo humano como parte de moléculas biológicamente activas.

En un estudio comparativo de la capacidad de obtención de imágenes linfáticas del SPECT / TAC frente a la linfogammagrafía realizado por Baulieu¹⁶⁹ que demostró que el SPECT / TAC podría ser utilizado para categorizar las anomalías morfológicas de los vasos linfáticos y que también localiza y define la extensión anatómica del reflujo dérmico con mayor precisión que la linfogammagrafía.

Esta técnica se ha utilizado clínicamente para identificar el ganglio centinela en pacientes con procesos oncológicos.¹⁷⁰

Los estudios en curso están investigando el uso de SPECT / TAC para guiar la RT y así evitar la irradiación los ganglios linfáticos no afectados que drenan las extremidades.¹⁷¹

Resonancia Magnética Nuclear

La linfangiografía asociada con la resonancia magnética, es una técnica en la que se inyecta subcutáneamente un contraste a base de gadolinio y se visualizan las imágenes mediante resonancia magnética.

Lu¹⁷² estudió a 40 pacientes con LF a los que se les realizó una resonancia magnética con linfografía. Comparando con la extremidad no afectada, se visualizó en la extremidad con LF, un gran número de vasos linfáticos dilatados con una apariencia de cuentas y áreas de reflujo dérmico.

Asignación axilar inversa (ARM) (*en inglés Axillary Reverse Mapping*)

El ARM fue presentado por Klimberg en 2008 y es una técnica modificada de mapeo de los ganglios linfáticos para identificar el ganglio centinela preservando al mismo tiempo el funcionamiento de los linfáticos de las extremidades superiores con la finalidad de reducir al mínimo el riesgo de linfedema.^{173, 174} Disminuye la probabilidad de interrupción de los vasos linfáticos.

Se inyecta el colorante azul de isosulfan intramuscular, en la cara interna del miembro superior ipsilateral para identificar los canales linfáticos.

Cada paciente tiene distintos canales linfáticos en la mama y en las extremidades superiores. Estas variaciones individuales en el drenaje linfático del brazo, ponen a los linfáticos en riesgo de lesión durante la cirugía de los ganglios linfáticos axilares.

La ARM añadida a la técnica de BSGC y ADLN define además la axila y puede ser útil para prevenir el LF.

Varios otros estudios con muestras pequeñas han demostrado la viabilidad de la ARM, pero el beneficio en la reducción de la incidencia de LF aún está por determinar.^{175, 176}

1.7.e Clasificación y estadiaje del linfedema

Se han desarrollados diferentes sistemas de estadificación del LF.

El más usado es el de la **Sociedad Internacional de Linfología**.¹⁷⁷

ESTADIO	SIGNOS Y SINTOMAS
ISL ESTADÍO 0	Estado de inflamación subclínica no evidente a pesar de transporte linfático deteriorado. Esta etapa puede existir durante meses o años antes de que el edema se haga evidente.
ISL ESTADÍO I	Representa el inicio precoz de la enfermedad en la que hay acumulación de tejido líquido que disminuye/desaparece con la elevación de la extremidad afecta. El edema puede ser depresible en este momento
ISL ESTADÍO II	Ila: La elevación de un miembro por sí sola rara vez reduce el linfedema y la depresión del edema con fóvea todavía es manifiesta Iib: Consistencia tisular duro-elástica. No deja fóvea ya que la fibrosis del tejido es cada vez más evidente
ISL ESTADÍO III	El tejido es duro (fibrosis) y la depresión con fóvea está ausente. Aparecen cambios tróficos en la piel como engrosamiento, hiperpigmentación, aumento de pliegue, depósitos grasos y papilomatosis.

Tabla 9. Estadiaje linfedema según la Sociedad Internacional de Linfología

1.7.f Tratamiento del LF

El tratamiento del LF asociado al CM puede abordarse desde diferentes enfoques que incluyen la educación terapéutica, la terapia física compleja, la terapia compresiva y los ejercicios terapéuticos.

Escuela de linfedema

Consiste en clases de educación terapéutica informativas orientadas a pacientes y familiares. Se deben tratar aspectos esenciales como consejos para la prevención de LF, medidas de autocuidado y factores de riesgo para el desarrollo de LF.

La instauración de las escuelas de LF permite al paciente obtener mayor información sobre los factores desencadenantes o agravantes de LF y minimizar el riesgo limitando el uso de prácticas no deseables.

Terapia física descongestiva compleja (TFC)

La terapia física descongestiva compleja (TFC), constituye el protocolo óptimo de tratamiento para los pacientes con LF, e implica el uso de drenaje linfático manual (DLM), vendajes diarios, cuidado de la piel, ejercicio y compresión externa.

La TFC consta de dos fases, la fase I, de tratamiento de choque o agudo en un entorno ambulatorio, tiene una duración media de 4 semanas y consta de un programa de drenaje linfático manual, vendaje, ejercicio, y cuidado de la piel y de las uñas y la fase II, o fase de mantenimiento, que consiste en la autogestión domiciliaria por parte del paciente o de su familia e implica un continuo cuidado de la piel, ejercicio, auto-masaje, y el uso de una manga de compresión con o sin guante durante el día. A veces se asocia el autovendaje nocturno.

En una revisión sistemática¹⁷⁸ se identificaron 26 estudios de TFC publicados entre 2004 y 2011, incluyendo 9 ensayos clínicos aleatorizados, que demostraron que la TFC disminuyó el volumen del miembro y mejoró en general la calidad de vida.

Sin embargo, otro ensayo clínico aleatorizado reciente¹⁷⁹, con 103 mujeres que padecían un LF tras CM, un grupo recibió como tratamiento únicamente una prenda de compresión y otro con TFC con DLM diario y vendaje inelástico. No obtuvieron diferencias significativas en el volumen del miembro entre los 2 grupos en 6 semanas. Las mujeres que fueron tratadas con prendas de compresión tenían una disminución media del volumen de la extremidad del 29%, mientras que las mujeres tratadas con DLM y vendaje inelástico tuvieron una disminución del 22%. Los resultados son sorprendentes teniendo en cuenta que las prendas de compresión elásticas están diseñadas sólo como terapia de mantenimiento.

Drenaje linfático manual

Consiste en un ligero masaje con la finalidad de estimular los vasos linfáticos del tronco y del brazo contralateral inicialmente, para después trabajar el brazo afecto, desde el extremo proximal al distal, intentando drenar y evacuar la linfa estancada.

Estas técnicas deben ser realizadas por fisioterapeutas específicamente bien entrenados en estos tratamientos. Las técnicas de DLM especializado requieren unos 45 minutos de duración diaria y se aplican durante 20 sesiones.

No existen estudios con buen nivel de evidencia que demuestren la eficacia del DLM en el tratamiento del LF. No obstante, en diferentes documentos de consenso se incluye como parte de la primera fase de la TFC para el tratamiento del LF tanto de miembro superior como inferior, acompañándose de ejercicios, prendas de compresión y cuidados de la piel.

Un reciente metaanálisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados (un total de 566 pacientes)¹⁸⁰ sobre DLM como tratamiento en la prevención del LF en CM, informó que el DLM no era beneficioso para la prevención del LF postoperatorio. En la mayoría de los estudios se utiliza el método Vodder de DLM.

La significativa heterogeneidad en la definición y medición objetiva del LF entre los ensayos clínicos, hace difícil su definición universal.

Existe una gran variabilidad en los diferentes estudios en cuanto a las definiciones de LF, y en cuanto a las diferencias entre las extremidades afectadas y no afectadas para diagnosticar el LD, variando del 3 % a 20 %.

Tan¹⁸¹ utilizó imágenes con infrarrojo-fluoresceína en pacientes con LF tras CM para evaluar los vasos linfáticos en ambos miembros. Vieron un aumento medio de la velocidad de contracción del sistema linfático después del DLM de un 23% en el miembro afecto y de un 25% en el normal. Refieren que el DLM mejora de forma inmediata la función linfática tanto en el miembro con LF como en el sano.

Vendaje y compresión

La terapia compresiva incluye vendajes compresivos, prendas de presión, dispositivos con gradiente de presión, y dispositivos de compresión neumática para movilizar la linfa y evitar el aumento de volumen.

La compresión es la piedra angular del tratamiento del LF y la prenda de contención es el pilar principal de ésta terapia.

Su indicación principal es en el tratamiento a largo plazo del linfedema instaurado, como único tratamiento o formando parte de la terapia física compleja. También se usan de forma preventiva.

La compresión externa se utiliza con dos finalidades: intentar reducir la formación del edema y ayudar a vaciar el exceso de líquido linfático ya acumulado en el miembro.

El tratamiento diario mediante vendaje compresivo inelástico, se utiliza en las fases iniciales del LF, con la intención de reducir el volumen del miembro hasta el máximo que se pueda, para después colocar una prenda de compresión.

Realizando una revisión sistemática¹⁸² acerca de varias intervenciones para tratar el LF tras CM, se han identificado 14 estudios con 658 mujeres tratadas

con DLM, presoterapia neumática, prendas de compresión, ejercicios terapéuticos, autodrenaje o combinación de varias de ellas.

El vendaje como única terapia fue eficaz en la reducción del volumen del miembro superior; sin embargo, no se ha podido identificar la mejor combinación de tratamientos debido a la heterogeneidad en la población de pacientes, en las medidas de resultados, en el seguimiento y en los protocolos de tratamiento.

La evidencia sobre el uso de las prendas de presión es limitada pero consistente.

Se deben usar diariamente y se puede esperar una estabilización o una leve mejoría del LF.

La presoterapia normalmente se utiliza diariamente durante un periodo entre 30 minutos y varias horas, y debe asociarse a otras formas de tratamiento manual. Se debe tener precaución en cuanto a su uso por el posible daño potencial de la vascularización. Está contraindicada en insuficiencia cardiaca congestiva, infección activa y trombosis venosa profunda.

Algunos estudios sugieren que no son eficaces para la mejora de la extremidad edematosa.

No existen estudios de calidad metodológica que demuestren la eficacia de la presoterapia, faltan estudios que establezcan un buen nivel de evidencia para su uso como parte del tratamiento del LF; No obstante basándonos en diferentes revisiones sistemáticas y documentos de consenso se puede recomendar su uso dentro de la TFC.

Ejercicio

Los ejercicios terapéuticos activos son un complemento habitual de los programas de prevención del LF y forman parte del tratamiento del mismo dentro de TFC. Se basan en el principio de que la contracción muscular puede actuar como mecanismo de bombeo extrínseco del sistema linfático; Además el

ejercicio activa el sistema simpático y éste a su vez aumenta el tono de vasos linfáticos y venosos.

El ejercicio en pacientes con LF sigue actualmente siendo un tema de controversia en la literatura.^{183, 184}

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha publicado recientemente la guía de práctica clínica para "Estilos de Vida Saludables" para alentar a los supervivientes del cáncer a lograr y mantener un estilo de vida saludable.

En este documento, los pacientes con LF se clasifican en el grupo de "riesgo moderado " en cuanto a los efectos adversos inducidos por el ejercicio. Las recomendaciones para pacientes con riesgo moderado, incluyen una evaluación médica previa al inicio del ejercicio y la consideración de derivar a un entrenador especialista en ejercicios.¹⁸⁵

Esta guía NCCN, recomienda la compresión para pacientes con LF durante el ejercicio y la evaluación periódica para despistaje de aumentos de volumen. Sólo debe hacerse entrenamiento de fuerza en la extremidad afecta si el LF es estable y no ha requerido tratamiento en los últimos tres meses.

Una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2004 y 2010 incluye 19 estudios¹⁸³ que abordan el uso de ejercicios de resistencia, aeróbicos, u otros tipos de ejercicio, en pacientes con CM que, o bien ya tenían, o estaban en riesgo de desarrollar LF. Los resultados de esta revisión indican que el ejercicio, realizado bajo supervisión adecuada, puede ser seguro para estas pacientes y no aumenta el riesgo de LF, ni exacerba los síntomas. Algunos autores recomiendan los ejercicios acuáticos.

Estos ejercicios deben ser individualizados y se recomienda que se realicen con el brazo vendado. Idealmente, estos ejercicios son enseñados por los fisioterapeutas para continuar mediante autogestión en domicilio del paciente.

Dada la importancia del ejercicio para la Calidad de vida y como parte integrante de una vida saludable debemos fomentarlo desde las Unidades de Linfedema mediante programas adaptados bajo supervisión médica.

Se requiere una mayor investigación para establecer protocolos consensuados en cuanto a frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de ejercicio.

Cirugía

En estos últimos años, la cirugía ha cobrado importancia como opción de tratamiento para pacientes con LF refractario a la TFC. Las diversas opciones de tratamiento quirúrgico para el LF incluyen la liposucción, la anastomosis linfovenosa y la transposición ganglionar.

Sin embargo, aún no se demostrado la verdadera eficacia del abordaje quirúrgico en esta población.¹⁸⁶

La liposucción, se introdujo como un medio para reducir el volumen del miembro, eliminando el exceso de tejido adiposo después de haber eliminado previamente todo el exceso de líquido de la extremidad.

Una revisión sistemática identificó 6 estudios que investigaron el uso de la liposucción para el tratamiento del LF.

Entre los pacientes con LF de la extremidad superior, la reducción media del volumen después de la liposucción fue del 94,7% (rango 18% -123%).^{187,188,189}

Sin embargo, la mayoría de los pacientes que se sometieron a una liposucción continuaron usando prendas de compresión después de la cirugía.

La microcirugía de reconstrucción linfática ha mostrado ser prometedora como una opción quirúrgica de bajo riesgo para el tratamiento del LF. Este procedimiento, debe ser realizado por un cirujano plástico con formación especial en microcirugía e implica la creación de las anastomosis linfovenosas.

Estas anastomosis linfovenosas tienen como ventaja, ser un procedimiento quirúrgico poco invasivo y que, por lo general, sólo requiere una noche de

ingreso. Los diferentes estudios existentes de estas anastomosis, reportan reducciones de volumen entre 2% y 97%.

La técnica de transposición ganglionar se realiza con un ganglio linfático vascularizado que se extrae de cualquier parte del cuerpo y se transfieren al miembro edematoso.

Hay varios estudios que informan de los resultados después de la transposición ganglionar. Varían entre un aumento del 13 % a una disminución del 64% del volumen del miembro con respecto a la situación prequirúrgica.^{190, 191}

Los buenos resultados van ligados a la aplicación precoz del tratamiento, estadios I y II con poco tiempo de evolución y que la técnica sea realizada por cirujanos expertos.

Todos los expertos coinciden en que el tratamiento quirúrgico debe acompañarse los 6 primeros meses de tratamiento rehabilitador.

Además, el número de complicaciones post-operatoria es escasa, pero el seguimiento es aún corto y hacen falta estudios a más largo plazo para confirmar la eficacia de los mismos.

Medidas farmacológicas

Incluyen antibióticos para el tratamiento de infecciones, benzopironas, flavonoides, diuréticos, entre otros.⁵⁵

Las Benzopironas, y dentro de ellas la cumarina, se han usado ampliamente en Europa para el tratamiento del LF, aunque no hayan sido aprobados por la US Food and Drug Administration. Hoy en día prácticamente no se utilizan.

En un ensayo clínico realizado por Casley-Smith,¹⁹² la cumarina fue administrada para determinar si se producía disminución de LF y observaron una disminución significativa en la cantidad media de edema en las extremidades superiores de los pacientes que recibieron cumarina.

Sin embargo, Loprinzi¹⁹³ no encontró diferencia significativa en los volúmenes de los brazos a los 6 y 12 meses en pacientes con CM tratados con 200 mg por vía oral de cumarina dos veces al día durante 6 meses.

Los diuréticos no han demostrado beneficio significativo en el tratamiento del linfedema.

I.8 Costes comparativos del tratamiento tradicional vs tratamiento prospectivo del linfedema. Proyecto de telemedicina para pacientes con cáncer de mama.

Se está intentando desarrollar un sistema de vigilancia prospectiva para el manejo del LF en nuestras pacientes con CM del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, mediante una plataforma de Telemedicina, que se espera pueda implantarse en breve.

Los estudios demuestran que el LF puede revertir en estadios iniciales y se puede prevenir la progresión utilizando un modelo de **prevención secundaria con asesoramiento preoperatorio y vigilancia posterior** sobre todo en el primer año postquirúrgico, permitiendo identificar y tratar el LF en su inicio, evitando estadios avanzado y con ello tratamientos más costosos.

La fase de mantenimiento es crucial para mantener la reducción de volumen obtenida en la fase intensiva y si no se siguen las instrucciones de esta fase será el factor primario que contribuye a la pérdida de lo obtenido en la fase anterior. La ganancia de volumen desembocará en severas complicaciones, especialmente fibrosis, infecciones, dolor y pérdida de movilidad del miembro superior.

1.8.a Coste del tratamiento del linfedema

Hay pocos estudios en España para conocer el coste y la efectividad del tratamiento.

González Viejo, en el año 2001,¹⁹⁴ evaluó a 258 pacientes con una edad media de 57 años, afectas de LF secundario a intervención quirúrgica por CM, a las que se había realizado una ALND, que se trataron mediante drenaje linfático manual y otras técnicas de terapia física, con el objeto de conocer el coste y la efectividad del tratamiento. Se determinaron todos los gastos generados por la atención sanitaria: gastos de personal (médicos, fisioterapeutas, auxiliares de clínica), gastos variables correspondientes al material fungible utilizado (material fungible, fármacos, presoterapia), gastos del uso del servicio de rehabilitación y gastos de los análisis clínicos. El coste medio del proceso resultó ser de 113.235 ptas. (680 euros), de las cuales 98.455 ptas. correspondían a la terapia y significaban el 85% del gasto sanitario del proceso, precisándose 2.333 ptas. para reducir cada cm del LF.

En el Hospital Universitario Ramón y Cajal se paga actualmente por proceso de LF en la **derivación concertada un promedio de 430 euros por tratamiento del LF**, a base de drenaje linfático y vendajes. Aparte de estos gastos, en nuestro caso también hay que considerar consultas médicas, fungibles, prendas de presión, gasto de transporte, entre otros.

El modelo tradicional es el tratamiento de las pacientes con LF ya instaurado.

En el 2011 el Instituto Nacional de la Salud de Quebec realizó un análisis preliminar del impacto presupuestario en la fase de tratamiento intensivo del LF, que resultó ser de promedio 422 dólares por paciente. Este coste tiene en cuenta el coste medio de vendas elásticas de compresión del miembro superior (\$ 55), el coste de la evaluación de un fisioterapeuta (\$37) y el coste de la aplicación de vendaje (\$330) durante un período de 15 sesiones de tratamiento. Esto se elevaría a \$ 440 si se alcanza la meseta en 20 sesiones.

El coste total anual promedio para el **tratamiento de choque o intensivo**, en los primeros cinco años de un programa de gestión de LF público sería entre \$ 219.700 y \$ 329.500. Estos costes se calculan a partir del coste total medio por paciente (\$422).

El tratamiento de la **fase de mantenimiento** podría costar anualmente unos \$1.217 en promedio por paciente. Este coste incluye el coste anual equivalente promedio de dos juegos de prendas de compresión (el guante y la manga) de \$ 1,166 por año y de los servicios profesionales de \$51.

En otro estudio multicéntrico del año 2012 realizado en Estados Unidos por Stout,¹⁹⁵ el coste por paciente y año del manejo en fase inicial es de 636 dólares y en pacientes en estadio avanzado es de 3200 dolores.

El análisis del impacto presupuestario preliminar muestra que los costes de tratamiento del LF son importantes para los pacientes y que algunos son recurrentes y de por vida.

En nuestra área de 558.373 habitantes, unas 300.000 son mujeres y de ellas aproximadamente un 10% desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida. De estas 30.000 pacientes y 30% presentará LF, es decir, 10.000 mujeres.

En nuestra consulta vemos unos 1400 pacientes con LF al año y se trataron unas 200 con terapia intensiva o de mantenimiento.

Aunque la enfermedad tiende a empeorar, la **prevención** es un elemento clave.

Las medidas principales son la educación continua para los profesionales de la salud y los pacientes, y la adopción de comportamientos preventivos autogestionados.

En el Hospital Universitario Ramón y Cajal el cálculo de costes del proceso de rehabilitación, por paciente y año, para el tratamiento del linfedema es el siguiente (Datos calculados durante el año 2014):

Costes del tratamiento tradicional (estadios avanzados de LF):

Coste anual/paciente: 2.500 euros.

Costes directos

- Consultas médicas/cada 6 meses:

- 1ª consulta 284,68 euros; R
- Revisión 170,81 euros.
- Fisioterapia cada 6 meses/año: concierto de derivación de drenaje linfático: 430 euros (15 sesiones de tratamiento).
- Gasto en vendas de autodrenaje, cremas, presoterapia: 80 euros/2 meses.
- Sistemas de contención cada 6 meses: manga 200 euros/guante 250 euros.
- Costes del tratamiento antibiótico en caso de infección / ingresos (1/3 desarrollan infecciones).

Costes indirectos: desplazamiento para tratamientos diarios, incapacidad laboral y gastos de medicación.

Coste de la vigilancia prospectiva

Coste anual/paciente: 650 euros.

La vigilancia prospectiva por el médico rehabilitador ayuda a identificar y a tratar el LF. La intervención precoz puede reducir la necesidad de rehabilitación intensiva y es coste-efectiva.

Con el modelo prospectivo se podría ahorrar un 75% de los costes anuales por paciente en el tratamiento del LF. En este **sistema prospectivo** todos los pacientes acuden a la escuela de linfedema y son evaluados postquirúrgicamente; incluye el coste del cribado y el coste de intervención en estadios iniciales del LF.

Este abordaje precoz no suele requerir terapia descongestiva, ni vendajes continuados y permite usar mangas prefabricadas menos costosas. Así evitan consultas y costes indirectos siendo aproximadamente un 25% del coste del tratamiento tradicional.

1.8.b Telemedicina

La **telemedicina** permite evaluar rápidamente a distancia, haciendo diagnóstico y recomendaciones de tratamiento, la telecomunicación se realiza vía internet, utilizando cámaras digitales de vídeo para los ejercicios que pueden quedar registrados para dar "feedback" al terapeuta.

Este ha sido el argumento para crear esta herramienta, que nos ha llevado a plantear esta iniciativa original, con la pretensión de llegar a todas las pacientes intervenidas de CM de nuestro hospital y prevenir la aparición de esta patología mediante un seguimiento estrecho.

Con este **objetivo** se creó una herramienta destinada a todas las pacientes que van a ser intervenidas de CM, asumiendo que una tercera parte de las pacientes desarrollaran un LF.

Se diseña con la finalidad de ser una **vía para la formación y educación** en el LF, (**Educación Terapéutica**) así como de ser un **elemento de conexión rápida médico –paciente** y de seguimiento clínico para tratar en fases precoces y de reciente aparición.

La herramienta se desarrolla en **internet** e informa sobre el LF mediante un lenguaje sencillo y accesible, basado en las últimas recomendaciones de las guías clínicas, con contenidos teórico-práctico. Además ofrece un **vínculo informático directo con el profesional**.

Ideada como complemento de la Escuela de LF presencial que ya realizamos en nuestro hospital desde el año 2006, creemos que podría sustituirla en un futuro.

Pretende disminuir la aparición del LF mediante educación, programa de ejercicios y detección precoz de síntomas para evitar la evolución y la cronificación, y con ello reducir la necesidad de una rehabilitación intensiva y ahorrar costes.

También pretende disminuir la frecuentación en consultas externas de estos pacientes, motivar al paciente en la ejecución de estos programas de

tratamiento crónicos, disminuir el gasto directo e indirecto, disminuir la lista de espera y mejorar la calidad asistencial.

Con ello se crea una **base de datos** con las pacientes con LF que servirá de herramienta futura con finalidad docente y de investigación.

Esta herramienta pretende ser de aplicación rápida y cómoda, y agilizar la relación médico-paciente. El usuario ahorra tiempo en desplazamientos y evita absentismo laboral. Puede utilizar la aplicación en el momento y lugar más oportuno, según su disponibilidad, lo cual aporta autonomía y protagonismo en el manejo de su patología crónica.

La **estructura de la herramienta** consta de contenidos formativos y prácticos mediante una **plataforma**, donde se han desarrollado textos y vídeos,

Se puede monitorizar la evolución y la realización del tratamiento en base a datos que el paciente ha de enviar al médico mediante la aplicación.

El médico puede saber si el paciente realiza los ejercicios con la frecuencia prescrita y si realiza el autovendaje y el autodrenaje. Para este feedback se puede utilizar una cámara web o una Kinect. El paciente puede grabar los ejercicios que serán revisados por el fisioterapeuta o el médico.

Se proporciona entre otras cosas, educación e información, incluyendo ejercicios, videos para el LF.

En cuanto a la suscripción y adhesión es muy simple, se da de alta al usuario tras proporcionarnos una cuenta de correo electrónico para permitirle el acceso desde el domicilio.

Estructura del mapa del sitio: para presentar la información de una manera más didáctica la hemos dividido en dos partes.

Por un lado, se exponen una serie de **contenidos generales** en la **página de inicio con una** breve exposición de los objetivos e indicaciones sobre cómo usar la página web.



Ilustración 9. Plataforma web linfedema

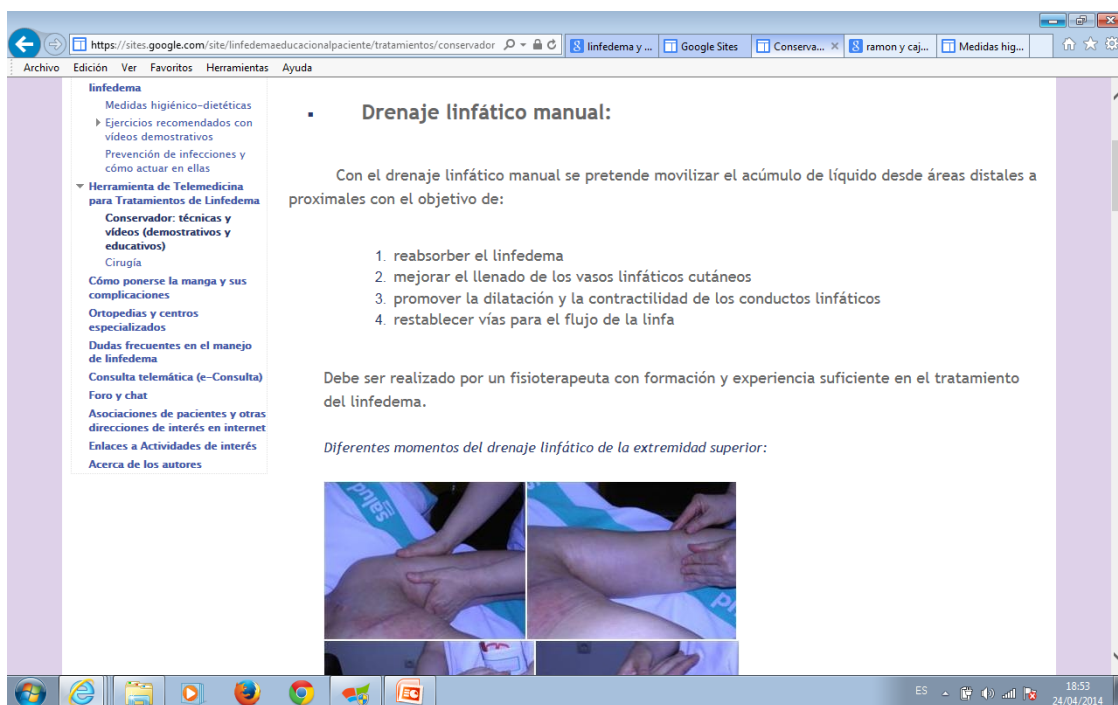


Ilustración 10. Videos DLM

La segunda parte comprende los contenidos específicos que siguen:

- **Prevención del linfedema:** Medidas higiénico dietéticas recomendadas para miembro superior.
- **Ejercicios:** Se adjuntan videos a tiempo real para que el paciente pueda realizar los ejercicios propuestos mientras se emiten, con una Kinect y una WebCam. Pueden quedar registrados para dar feedback.
- **Descripción de cada una de las técnicas** que componen la **terapia descongestiva compleja**, y se adjuntan **videos demostrativos de drenaje linfático y vendaje multicapa** realizados por profesionales.
- Se incluyen **vídeos de automasaje y autodrenaje** para realizar por el paciente en su domicilio cuando le sean prescritos por el médico.
- **Prevención de infecciones**
- **E-Consulta:** se posibilita al usuario de la página a realizar consultas al profesional que serán respondidas en un determinado plazo. Si el profesional lo considera oportuno podrá emitir una cita formal de consulta para valorar en la situación del paciente.
- Posibilidad de **conectarse también con otros pacientes** mediante **chat y foros** para compartir sus experiencias.
- Pestaña donde se vuelquen últimas **noticias y/o avances y/o congresos** en esta materia. Se realizan en nuestro Hospital de forma periódica Escuelas de LF y Jornadas divulgativas para pacientes con CM.
- Información sobre **Asociaciones de pacientes y ortopedias**.

1.9 Rehabilitación

El padecer un CM es una experiencia compleja para las mujeres, que afecta a todas las esferas de la vida, durante y después del tratamiento.¹⁹⁶

Existe un desconocimiento por desinformación acerca de los efectos secundarios de los tratamientos. Pero rara vez se explica a las pacientes las perspectivas sobre las deficiencias habituales y las limitaciones funcionales secundarias al tratamiento del CM. Los efectos secundarios de los tratamientos no siempre desaparecen, sino que siguen toda la vida. Este hecho tampoco se suele explicar.

Pocas mujeres son derivadas a rehabilitación durante o después del tratamiento, y menos aún reciben información y evaluaciones periódicas encaminadas a facilitar la detección temprana de la discapacidad y las limitaciones funcionales.

Por ello, las pacientes con CM expresan una necesidad fuerte y no satisfecha de educación, de información y de intervención en cuanto a estos efectos secundarios.

El modelo de vigilancia prospectiva de rehabilitación mediante la educación y la información sobre los efectos secundarios del tratamiento, la reducción de la incidencia y la carga de efectos secundarios a través de la identificación y el tratamiento precoz y mejorar el acceso a tiempo a la rehabilitación.

La integración del ejercicio como un componente del modelo, beneficia a los pacientes en cada fase de su enfermedad, destacando la importante contribución del ejercicio para la salud global y la supervivencia.

La evidencia sugiere que la rehabilitación y el ejercicio son eficaces en la prevención de los efectos secundarios físicos del tratamiento del CM.

El modelo de vigilancia prospectiva de rehabilitación puede satisfacer estas evidentes necesidades, a menudo expresadas por las pacientes de información,

orientación e intervención para abordar y potencialmente mejorar, la calidad de vida de las pacientes con CM.

II JUSTIFICACIÓN. EXPERIENCIA EN LINFEDEMA Y TRAYECTORIA

Mi especial dedicación al campo del linfedema desde el año 1993, y los conocimientos que sobre el mismo que he ido adquiriendo, han hecho que me plantee muchas cuestiones sobre la influencia de los diferentes tratamientos que habitualmente se aplican en el CM y su repercusión en el LF. La literatura consultada ofrece un amplio abanico de respuestas a estas cuestiones, no siempre homogéneas. Este trabajo se plantea como un estudio para conocer cuál es la incidencia de LF en nuestro medio en función dos diferentes tratamientos aplicados para permitir su abordaje óptimo.

A pesar de ello, la constante incorporación de nuevos tratamientos en el CM hace que tengamos que continuar realizando un constante esfuerzos para el estudio de esta patología.

El linfedema es un proceso crónico y debilitante que origina gran frustración en el paciente.

Hoy en día, y como consecuencia de un diagnóstico y tratamiento precoces y del aumento en la esperanza de vida, las perspectivas no sólo deben dirigirse a la enfermedad de base, sino a las complicaciones y secuelas que impactan directamente en la calidad de vida y pueden generar una importante discapacidad que debemos intentar paliar.

El abordaje del LF en las pacientes con CM de forma protocolizada, se plantea como cuestión emergente desde hace no muchos años. De hecho en nuestro país, aún no son muchos los centros donde se ofrece.

Por ello en el tratamiento del CM estamos obligados a ampliar la perspectiva y a integrar también el tratamiento de las secuelas como objetivo. Esto conlleva un control y seguimiento médico prolongado para el manejo de ésta patología del miembro superior y unos costes elevados.

El diagnóstico radiológico y AP, la técnica de BSGC, el tratamiento quirúrgico, oncológico, radioterápico y hormonoterápico, las terapias dirigidas, la cirugía reconstructiva, el consejo genético, el manejo del LF y de la morbilidad del miembro superior derivada de los tratamientos, así como el aspecto psicológico, son parte de nuestras competencias, que no deben abordarse de forma descoordinada, sino como visión global del paciente, por ello, en definitiva, se trata de una actuación que ha de ser multidisciplinar y en ella los especialistas en Medicina Física y Rehabilitación se enfrentan a las múltiples complicaciones y secuelas del CM.

El tratamiento de alta calidad en el CM no se concibe hoy en día en nuestro medio, sin la implantación de Unidades Multidisciplinarias. La incidencia referida en las series existentes y la afectación en la calidad de vida de las pacientes que lo padecen, avalan la necesidad de un abordaje integral del LF, y hoy en día en el tratamiento y seguimiento de estas patologías de mama debe existir una Unidad de LF de calidad.

Todo ello con la finalidad de mejorar la calidad asistencial y la calidad de vida de estas pacientes, y el retorno a una vida lo más cercana a la previa al proceso oncológico.

La BSGC se presenta como una alternativa a la ALND, que en base a la literatura, evita en un porcentaje alto la aparición de LF.

El conocimiento de la incidencia en nuestro medio nos ayudará a poder gestionar de forma correcta esta patología.

En los casos con ganglio centinela positivo sería importante determinar, qué porcentaje de los mismos contienen micrometástasis o macrometástasis, por si las diferencias en la carga tumoral para cada caso puedan suponer diferencias en la probabilidad de diseminación axilar y de LF.

Y finalmente, el estudio de cómo la aplicación de los diferentes tratamientos del CM, que no están exenta de complicaciones, pueda influir en la aparición de LF.

III HIPÓTESIS DEL TRABAJO

La frecuencia de LF en las pacientes con tratamiento de la axila después de un CM es elevada. El estudio sistemático de esta población y el cribado tras la cirugía permitiría identificar a aquellos factores determinantes de la aparición del LF y por lo tanto justificar a la necesidad de un tratamiento precoz.

Varias observaciones contribuyen a ello:

- 1) Por un lado, la necesidad de tratar de forma urgente los LFs para evitar su estabilización y la discapacidad que generan.
- 2) Además, se observa que la frecuencia de aparición del LF es diferente en función de la cirugía axilar que se realiza.
- 3) También nos planteamos si existe diferencia en la incidencia de LF en función de la afectación metastásica axilar (micrometástasis / macrometástasis) y de los efectos de la radiación y de otros tratamientos del CM.
- 4) Por otro lado, se constata que el tratamiento precoz de esta patología evita la cronificación, mejora el pronóstico y ahorra los costes elevados de su gestión.

Todas estas observaciones nos han empujado a evaluar una población de pacientes con BSGC y a compararlas con otra en las que se realizó BSGC + ALND. Todo ello para estudiar el valor predictivo de las diferentes variables en función del tratamiento de la axilar y de la mama para conocer si existe un probable impacto en la aparición y evolución del LF.

Este estudio se planteó para verificar las siguientes hipótesis:

- En estadios iniciales del CM, ¿qué incidencia de LF aparece tras la realización de una BSGC o de una ALND?
- La detección de micrometástasis/macrometástasis mediante la BSGC, ¿alteran dicha incidencia?
- El tipo de QX, la QT, la RT y la HT, ¿también?

El presente trabajo expone el diseño, desarrollo y resultados de este estudio.

IV OBJETIVOS

IV.1 Objetivos principales

- 1) Identificar el riesgo de incidencia de LF y, a través de este estudio, conocer la influencia de los diferentes tratamientos aplicados en el CMP en la aparición del LF.
- 2) Estimar el efecto de la ALND, añadida a la BSGC comparada con sólo BSGC en la aparición de LF en pacientes con CMP.

IV.2 Objetivos secundarios

1. Cuantificar la incidencia relacionada con la AP, (presencia de micrometástasis o macrometástasis) en el ganglio centinela, la RT, la QT, la HT y la QX de la mama, en el grupo de pacientes tras una BSGC a las que no se realiza una posterior ALND.
2. Establecer el riesgo relativo y la fracción etiológica para la aparición de LF basado en la AP, QX, la QT, la RT, la HT, tras una BSGC.
3. Determinar las diferencias al comparar con ALND.
4. Identificar las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, quirúrgicas y terapéuticas de ambos grupos: BSGC y aquellas en las que se realizó una ALND.
5. Conocer el coste económico comparativo entre el coste del tratamiento del LF de forma prospectiva o el de la forma tradicional actual y relacionarlo con la ALND.

V METODOLOGÍA

V.1 Método general

Este estudio se engloba dentro de un estudio observacional retrospectivo de cohorte.

En él las pacientes son identificadas en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor en este caso es la ADNL. En este momento del diagnóstico del cáncer de mama todas las pacientes están libres de la enfermedad de interés (linfedema) y son seguidas durante un período de tiempo (5 años) para observar la frecuencia de aparición del fenómeno que nos interesa.

Si al finalizar el período de observación la incidencia de la enfermedad es mayor en el grupo de expuestos, podremos concluir que existe una asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad.

La cuantificación de esta asociación la podemos calcular construyendo una razón entre la incidencia del fenómeno en las expuestas a la variable (I_e) y la incidencia del fenómeno en las no expuestas (I_o). Esta razón entre incidencias se conoce como riesgo relativo y su cálculo se estima como:

$$RR = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d
Riesgo relativo = $\frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$			

Los estudios de cohortes pueden ser prospectivos y retrospectivos dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la presencia de la enfermedad. En los retrospectivos tanto la exposición como la enfermedad ya han sucedido cuando el estudio se inició. En los prospectivos la exposición pudo haber ocurrido o no, pero desde luego lo que aún no ha sucedido es la presencia de la enfermedad. Por tanto, se requiere un período de seguimiento en el futuro para determinar la frecuencia de la misma.

V.2 Descripción de las técnicas quirúrgicas utilizadas

V.2.a Metodología en la biopsia del ganglio centinela

Tras la información a la paciente del procedimiento quirúrgico indicado, se le entregaba el consentimiento informado, en el que se señalan las particularidades de la intervención quirúrgica que se iba a realizar y se destaca que en el caso de que el estudio intraoperatorio del ganglio fuera positivo se realizaría en el mismo acto quirúrgico una ALND.

Todas las mujeres fueron intervenidas quirúrgicamente en el mismo periodo de tiempo y por el mismo equipo médico.

La técnica de la BSGC se realizaba mediante inyección personalizada peritumoral por palpación en las lesiones palpables o intratumoral guiada por eco/estereoataxia en las no palpables. El radiofármaco inyectado era Nanocoloides marcados con Tc-99m.

Se detectaba el número de ganglios centinela y su localización. Una vez identificado el GC y dibujado en la piel con tinta indeleble, se procedía a su localización intraoperatoria. La pieza quirúrgica extirpada se enviaba en fresco para el estudio intraoperatorio al Servicio de AP, donde se procedía al estudio del(s) ganglio(s) extirpados.

Una vez obtenido el resultado histológico en AP, informaban telefónicamente del mismo, teniendo 2 opciones.

Si el resultado era positivo; se procedía a realizar la ALND en el mismo acto quirúrgico, y si era informado como negativo la intervención se daba por terminada, aunque se realizaban cortes seriados cada 2mm y se incluían en parafina, para estudio diferido en hematoxilina-eosina en el caso de que en el estudio diferido se apreciara afectación (estaríamos ante un falso negativo), se completaría la ALND en un segundo tiempo quirúrgico.

En cambio, si el estudio resultaba negativo se completaba con Inmunohistoquímica, para la detección de células tumorales aisladas.

En el servicio de AP de nuestro hospital no se realizaban estudios moleculares durante la realización de este trabajo.

Recientemente, más exactamente en enero de 2014, se ha empezado a implementar un método estandarizado para la detección de metástasis en el ganglio linfático del CM (One Step Acid Nucleic Amplification) OSNA.

Se definió como micrometástasis la presencia en los ganglios de grupos de células neoplásicas epiteliales con un diámetro $>$ de 0.2 mm pero $<$ 2 milímetros y se consideró macrometástasis a los depósitos tumorales que eran $>$ 2,0 mm de diámetro.

V.2.b Metodología de la ALND

La ALND es el procedimiento quirúrgico utilizado para extirpar el tejido linfograso de la axila.

La "toilette" de los ganglios linfáticos locorreionales, no modifica el pronóstico de la enfermedad; pero es fundamental para la estadificación, valoración pronóstica y establecimiento de la estrategia terapéutica adyuvante.

Además, evita la extensión local de la enfermedad y en muchas ocasiones la radioterapia axilar postoperatoria.

La ALND tiene cierta morbilidad asociada en el miembro superior como el LF.

La afectación axilar es considerada el parámetro de peor pronóstico del cáncer de mama.

Los ganglios de la axila se dividen en los tres niveles de Berg (I, II, III).

La referencia anatómica es el pectoral menor; por debajo del borde inferior del pectoral menor se considera nivel I, posterior al pectoral menor nivel II y por encima y más próximos a la entrada en el tórax de la vena axilar nivel III.

Para aceptar que se ha realizado una ALND correcta es preciso, al menos, 10 ganglios linfáticos. Algunos autores defienden que la ALND del nivel III se debe efectuar en los casos de afectación macroscópica de los ganglios.

V.3 Metodología en la valoración/cuantificación/ tratamiento del linfedema

Para el registro de los datos de cada paciente elaboramos una plantilla de exploración física en la que recogimos los datos que consideramos más relevantes y en la que se podían comparar los cambios entre las sucesivas revisiones para simplificar el registro de la evolución.

Se definió como evento el LF que sucedía después del diagnóstico de CM de forma simultánea al tratamiento oncológico o posterior a este, pero que estaba en relación con el CM o sus tratamientos.

La evaluación de la aparición del LF se realizó al mes de la cirugía, cada 6 meses y en la última revisión realizada en diciembre de 2014.

La valoración del LF se basó fundamentalmente en la inspección, en la exploración de la piel y en la medición del volumen (estadío y grado).

Para ser apreciable el LF debe ser de al menos un 10% de aumento de volumen y en la práctica clínica se utilizaron medidas indirectas para su determinación.

La medida del volumen (fundamentalmente mediante circometría) es un acto rutinario de recogida de datos en nuestra consulta para determinar la situación de las pacientes y sus necesidades de tratamiento y seguimiento.

La circimetría es la medida circunferencial del miembro afecto y es la forma de evaluación que se utilizó en este trabajo. Tiene como ventaja sobre otros métodos su facilidad de uso en la práctica clínica diaria. Es la forma de medida más habitual y es un método sencillo, inocuo y perfectamente válido para establecer el diagnóstico de LF y para controlar su evolución

Las mediciones manuales de los perímetros se realizan con una cinta métrica. Se consideró el LF como un incremento de $>200\text{ml}$ o $> 10\%$ de volumen respecto al sano.

Las referencias anatómicas usadas para la medidas circunferenciales son: en la mano, por detrás de la cabeza de los metacarpianos; en muñeca, detrás de la estiloides cubital; en antebrazo a 5 y 15 cm del epicóndilo lateral humero a nivel del codo; y en brazo a 5, 15 y a 20 cm del epicóndilo lateral del húmero.

El valor de la circimetría indicativo de LF clínico (y, por tanto, criterio de tratamiento) se estableció como **una diferencia de más de 2 cm** entre ambos miembros para alguno de los niveles de medición.

El valor estimativo del volumen puede obtenerse indirectamente a partir de la circimetría, según las fórmulas de Mortimer o de Kuhnke.

Se suele considerar LF al incremento del volumen entre 5-10% con respecto al sano, con corrección del brazo dominante (incremento de 5% respecto al no dominante) y agudización al incremento de un 5% respecto al previo y asociado con una diferencia de un 5% respecto al sano.

Hay que tener en cuenta que suele existir una diferencia entre el miembro dominante y el otro, por lo que tomar el lado sano como referencia no es lo ideal. Lo idóneo sería disponer de la medición del miembro afecto previa a la cirugía. En caso de no disponer de este dato, se puede establecer el lado sano como referencia, teniendo en cuenta la probable diferencia fisiológica.

La precisión de las medidas circunferenciales respecto a medidas volumétricas tiene alta correlación y buena concordancia cuando se comparan con los estudios de función con linfografía o con bioimpedancia.

Sin embargo, los cuestionarios realizados a los pacientes con LF se correlacionan moderadamente con las mediciones físicas y son moderadamente fiables.

Tratamiento aplicado en el linfedema

Las pacientes con LF se protocolizaron para tratamiento según su grado determinado por el incremento de volumen y su estadio.

El tipo de intervenciones terapéuticas específicas de nuestra especialidad de Medicina física y Rehabilitación en el LF incluye la escuela de linfedema, la cinesiterapia y las medidas de compresión y contención el drenaje linfático.

La indicación de cada una de ellas va a depender de varios factores como el momento de inicio, forma de inicio, grado de incremento de volumen y el estadio del LF.

En nuestro hospital hemos elaborado un **algoritmo de tratamiento de LF en CM**, que está incluido en el apartado de Rehabilitación del protocolo de cáncer de mama de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital ramón y Cajal del año 2013.

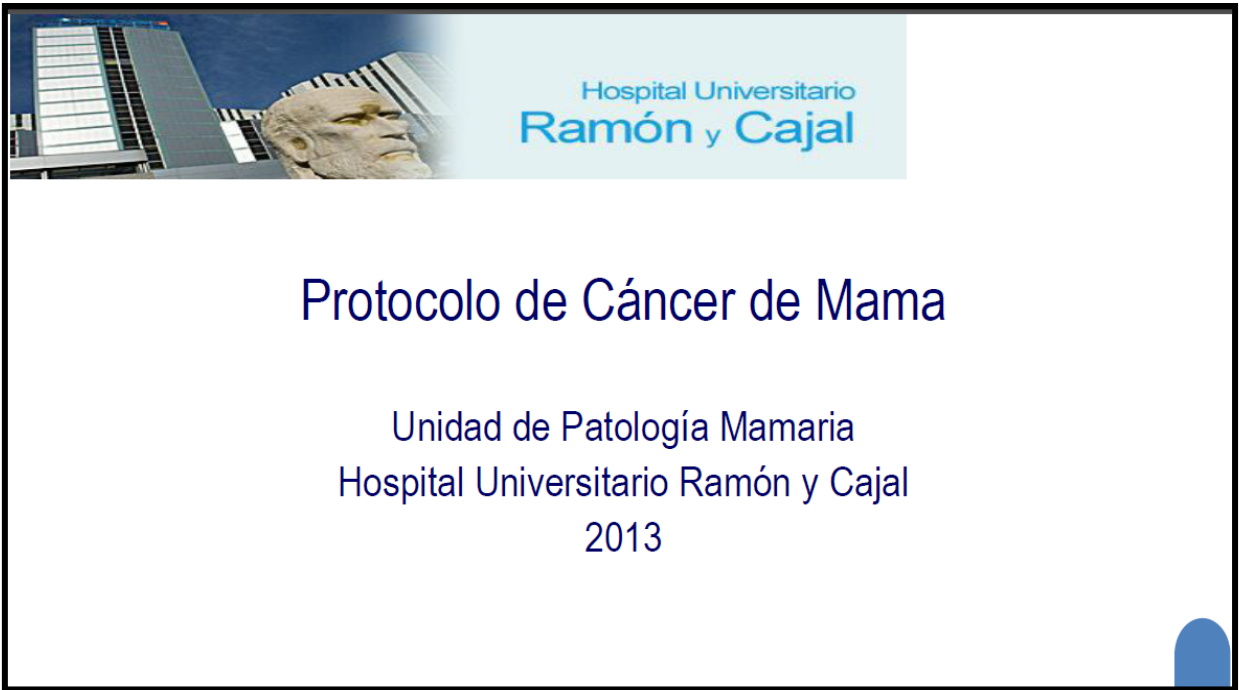


Ilustración 11. Protocolo de Rehabilitación de Cáncer de Mama

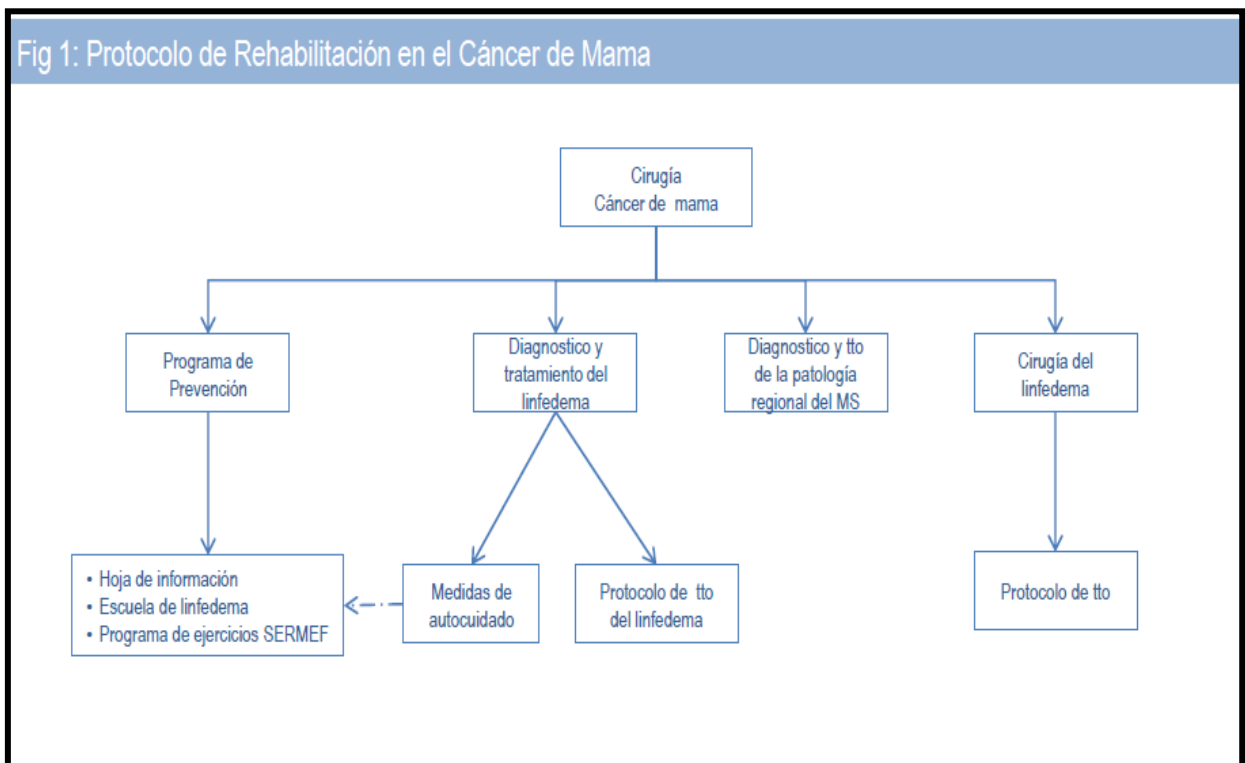


Ilustración 12. Protocolo de Rehabilitación de Cáncer de Mama

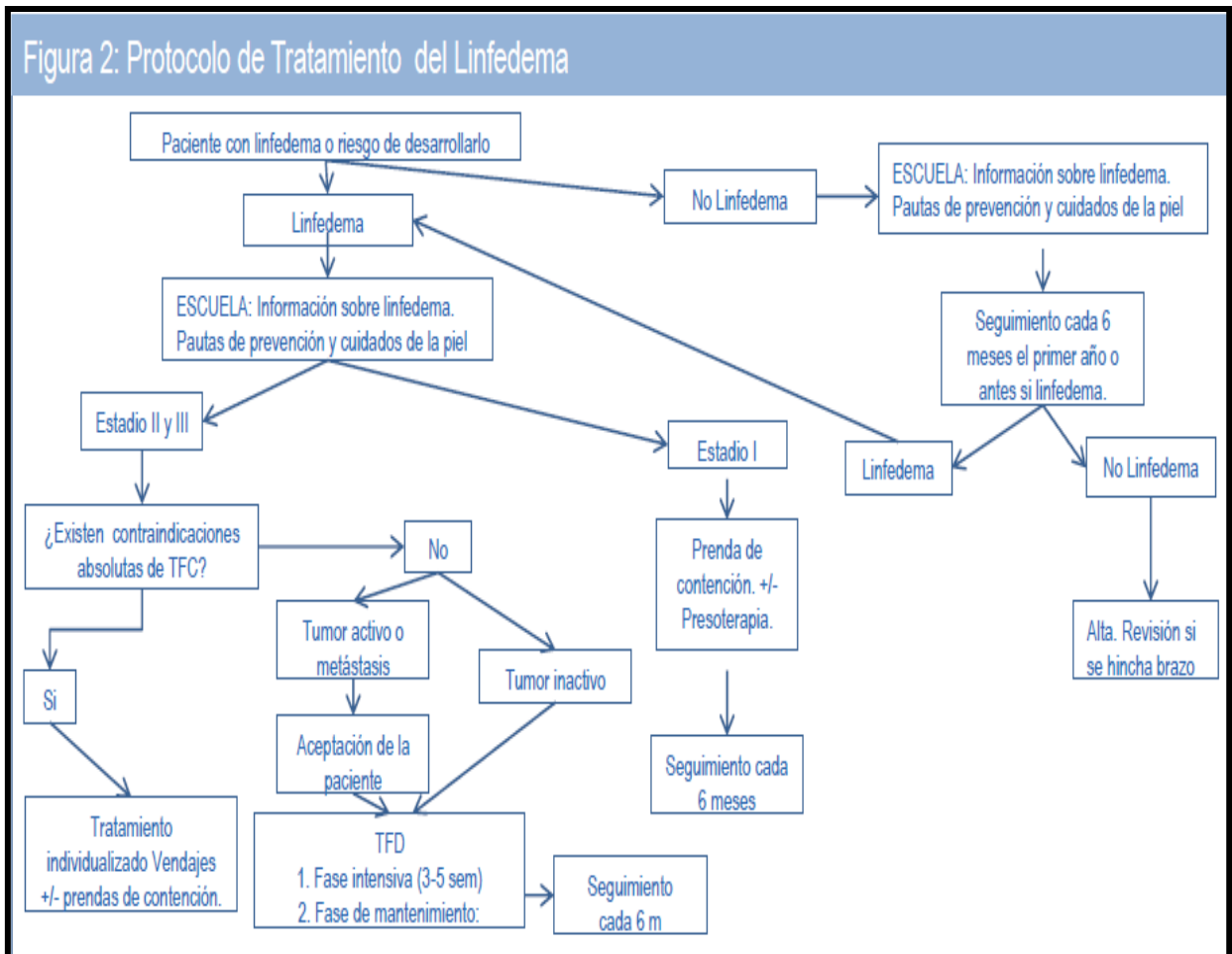


Ilustración 13. Protocolo de Rehabilitación de Cáncer de Mama

V.4 Población objeto de estudio

Se estudia una cohorte retrospectiva de 158 pacientes diagnosticadas de CMP tratadas en la Unidad de patología Mamaria del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

El Hospital Universitario Ramón y Cajal se constituye como Hospital de referencia para la población correspondiente a la antigua Área 4, que, junto a la antigua Área 3, (Hospital Universitario Príncipe de Asturias), se integran en la Dirección Asistencial Este. La población asignada al Hospital Ramón y Cajal es de unos 560.000 habitantes.

El LF se define como una diferencia >2 cm en la circunferencia del brazo comparado con el lado sano. El seguimiento fue de 5 años.

Se utilizó la base de datos del Servicio de Medicina Nuclear para identificar a las pacientes con CMP.

El reclutamiento de las pacientes se realizó a través del registro de historias clínicas que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión. Así mismo se tuvieron en cuenta las posibles pérdidas por abandono o retirada del estudio. Se realiza además una encuesta telefónica a cada paciente.

V.4.a Criterios de inclusión

- Pacientes con CMP (T<4 cm, N0, M0) atendidas por los servicios médicos de nuestro hospital.
- Pacientes con axila clínicamente libre.
- Obtención del consentimiento de la paciente.
- Pacientes con CMP sometidas a BSGC.

V.4.b Criterios de exclusión

- Tamaño tumoral mayor o igual a 4 cm.
- Ganglios axilares o supraclaviculares palpables.
- Falta de consentimiento por parte del paciente.
- Cáncer de mama en el varón
- Embarazo o lactancia
- Pacientes con características clínicas o personales que dificulten su seguimiento: adicción a drogas o alcohol, pacientes con alteraciones psicológicas o psiquiátricas que impidiesen su colaboración.
- Metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

De este análisis, se obtiene una muestra de 158 pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico, unas al análisis del ganglio centinela (n=80) y la otra añadiendo vaciamiento axilar (n=78).

Estos dos grupos son:

Grupo 1: pacientes sometidas a BSGC. Este grupo está formado por 80 mujeres a las que se le diagnosticó un CMP durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y mayo 2009.

Grupo 2: pacientes sometidas a BSGC + ALND. Este grupo está formado por 78 pacientes con CMP diagnosticadas durante este mismo periodo de tiempo, y a las que se les practicó un vaciamiento completo de la axila.

La muestra se compone de pacientes con tamaño tumoral T1-T2 hasta 4 cm y sin afectación axilar clínica ni ecográfica (N0), ya que son pacientes cuya estadificación ganglionar se realiza mediante la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela.

El periodo de seguimiento de la cohorte se inició en enero de 2009 y finalizó en diciembre de 2014. El seguimiento clínico se llevó a cabo cada 6 meses en la consulta de Medicina Física y Rehabilitación, durante los 5 años siguientes. En la visita clínica se incluía exploración física, con especial atención a la exploración del miembro superior afecto.

Todas las pacientes incluidas en nuestro estudio fueron diagnosticadas, tratadas y seguidas de forma multidisciplinar en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid entre enero de 2009 y diciembre de 2014, ambos incluidos.

En la mayoría de los casos el motivo de la derivación a nuestra Unidad fue la presencia de clínica y/o exploración patológica o por un diagnóstico de sospecha o sugestivo de malignidad.

De forma sistemática, en nuestras consultas se realizó anamnesis y exploración clínica y, si la paciente no aportaba pruebas de imagen en su primera visita, se solicitaba estudio radiológico completo: mamografía, ecografía y resonancia magnética si fuera necesario, así como estudio de extensión. Se realizó un diagnóstico histológico del tejido tumoral obtenido mediante mamotomo,

punción con aguja gruesa, biopsia guiada con arpón o biopsia quirúrgica diferida.

A continuación, se presentaban los casos en el Comité de Tumores para confirmar el diagnóstico y establecer la estrategia terapéutica.

En los casos en los que no se palpaba adenopatías axilares, se indicó la cirugía definitiva (tumorectomía, segmentectomía, cuadrantectomía o mastectomía) asociada a BSGC.

V.5 Descripción de las variables

V.5.a Variables de estudio

Para cada una de las pacientes se recuperó de su historia clínica mediante un protocolo de recogida de datos como variable efecto el desarrollo de LF y como variables independientes:

- *Variables clínicas:* Edad, lado afecto, presencia de lesiones cutáneas previas, tipo de tumor, estadiaje, presencia de metástasis en el ganglio centinela y mortalidad.
- *Variables terapéuticas:* Localización de la incisión, tipo de cirugía, tipo de radioterapia aplicada, tipo de quimioterapia, hormonoterapia, ALND y tratamiento de LF.
- *Variables post-tratamiento:* Presencia de complicaciones postquirúrgicas, desarrollo y grado de LF.
- Se realiza además un estudio coste-económico del tratamiento del LF

Las características de las variables recogidas se reflejan en la tabla 10:

Variable	Tipo de variable	
Variables clínicas		
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos en el momento del diagnóstico
Lado afecto	Categoría de 3 categorías	Lado derecho; Lado Izquierdo; Bilateral
Lesiones cutáneas previas en el lado afecto	Categoría de 4 categorías	Cicatrices; Retracciones; otras; sin lesiones cutáneas previas
Anatomía patológica del Ca	Categoría de 4 categorías	Ca. Ductal infiltrante; Ca ductal in situ; Ca lobulillar infiltrante, otros
Estadio	Categoría de 5 categorías	Estadio 0; Estadio I; Estadio IIA; Estadio IIB; Estadio IIIA
Presencia de metástasis en ganglio centinela	Categoría de 4 categorías	Sin metástasis; micro-metástasis; macro metástasis; Células aisladas
Mortalidad	Dicotómica	
Variables terapéuticas		
Localización de la incisión	Categoría de 3 categorías	Mama; Axilar; Mama + Axilar
Tipo de cirugía	Categoría de 4 categorías	Segmentectomía; tumorectomía; Mastectomía radical modificada; cuadrantectomía
Reconstrucción mamaria	Dicotómica	
Radioterapia mamaria	Dicotómica	
Radioterapia axilar	Dicotómica	
Braquiterapia	Dicotómica	
Radioterapia pared	Dicotómica	
Radioterapia combinada	Dicotómica	
Quimioterapia neoadyuvante	Dicotómica	
Quimioterapia adyuvante	Dicotómica	
Quimioterapia taxanos adyuvante	Dicotómica	
Hormonoterapia	Dicotómica	
Linfadenectomía	Dicotómica	
Escuela de Linfedema	Dicotómica	
Tratamiento Linfedema	Dicotómica	
Tipo de Tratamiento linfedema	Categoría de 3 categorías	TDC de choque; mantenimiento, seguimiento
Variables post- tratamiento		
Complicaciones post-quirúrgicas	Categoría de 5 categorías	Seroma; Hematoma; infección; otras; sin complicaciones
Desarrollo de linfedema	Dicotómica	
Grado de linfedema	Categoría 4 categorías	I; IIa; IIb; III
Mortalidad	Dicotómica	

Tabla 10. Variables a estudio

V.6 Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el software de IBM SPSS VERSIÓN 22 siguiendo la siguiente estrategia de análisis:

Estadística descriptiva de la muestra en su conjunto (158 pacientes) en sus principales variables y determinación de la asociación o independencia existente entre estas variables

Estadística descriptiva de los grupos 1 y 2 y en sus principales variables y comparabilidad entre los dos grupos. Se llevó a cabo el estudio descriptivo de las variables secundarias para comprobar que los grupos de estudio (BSGC+ y BSGC+ ADLN) eran homogéneos y estadísticamente comparables.

Estudio de factores pronósticos (tipo de intervención sobre la paciente) para la aparición LF.

Se desarrollaron de la siguiente manera:

Para caracterizar la muestra y conocer la frecuencia de los diferentes sucesos y valores de las variables estudiadas se realizó un análisis descriptivo. El análisis descriptivo de la edad, tanto para la muestra total como para subgrupos de la muestra, se realizó mediante el cálculo de los valores de concentración (media) y dispersión (desviación estándar y valores máximos y mínimo). La edad de las pacientes se categorizó por grupo de edad con intervalos de 10 años de menor de 30 a mayor de 69, lo que permitió identificar los intervalos modales de la edad.

La descripción de las variables categóricas se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas.

La homogeneidad en la distribución de frecuencias entre variables categóricas se realizó mediante el test no paramétrico de X^2 , para el análisis de la homogeneidad de la edad entre diferentes variables categóricas se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, el nivel de significación exigido en ambos test fue de $p < 0,05$.

Al objeto de identificar diferencias en las características clínicas, oncológicas y terapéuticas entre las pacientes en las que se realizó ALND y aquellas en la que no se realizó, se dividió la cohorte en dos grupos según la aplicación o no de esta intervención.

El análisis de la posible diferencia de edad entre ambos grupos se realizó mediante la prueba t-test para muestras independientes.

La diferencia en la distribución de frecuencias de las variables categóricas entre ambos grupos se realizó mediante el test de X^2 , para ambos tipos de test el nivel de significación requerido fue de $p < 0,05$.

El estudio de los posibles factores relacionados con la aparición de LF se realizó mediante la siguiente estrategia de análisis:

a) La identificación de las características clínicas, oncológicas, quirúrgicas y terapéuticas potencialmente asociadas al desarrollo de LF se realizó mediante un análisis bivalente empleando la prueba de X^2 como prueba de contraste, el nivel de significación se fijó para $p < 0,05$.

b) La estimación del Riesgo de Incidencia (RI) bruto y el RI específico por factor.

c) El cálculo del Riesgo Relativo (RR), su intervalo de confianza al 95% y la Fracción Etiológica del Riesgo (FER%), para aquellos factores que presentaron un RI de LF superior al RI crudo. Los RR de cada variable en la regresión logística se calcula elevando el número e al coeficiente de regresión logística de la variable: $RR = e^b$. Nos explicará el grado en que el aumento de una unidad de la variable contribuye a aumentar o disminuir la probabilidad de la variable dependiente, es decir de presentar un evento adverso.

d) La estimación del efecto ajustado del RR se realizó mediante un análisis de regresión logística binaria, incluyendo aquellos factores que presentaron un RR significativo y disponían de un número de casos suficientes, el método de inclusión empleado fue el método por pasos atrás, al objeto de incluir en el

primer paso de la regresión todos los factores asociados con el LF, la eliminación de factores se realizó empleando el estadístico de Wald, como test de contraste para los coeficientes ($H_0: B=0$), la bondad de ajuste del modelo de regresión se contrastó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, el nivel de significación se fijó para $p < 0,05$. La prueba de Hosmer y Lemeshow se utiliza en la calibración del modelo, que consiste en valorar la concordancia entre las probabilidades observadas en la muestra y las estimadas por el modelo. Se divide el total de la muestra estudiada en grupos de 10 de tamaño similar, llamados deciles de riesgo. La significación es calculada con ji-cuadrado con $g - 2 = 8$ grados de libertad. Cuando la significación es próxima 1 indica un excelente ajuste.

e) Para el modelo de regresión resultante se estudió la interacción entre factores incluidos en el modelo, estimándose la OR cruda para cada factor mediante el exponente del coeficiente de regresión ($ExpB$) y la OR ajustada por la interacción entre factores.

V.7 Aspectos éticos

En todo momento se ha conservado la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas de las pacientes. Asimismo, la identidad de los pacientes en la matriz de datos fue en todo momento codificada. Todas las pacientes fueron debidamente informadas para la realización del procedimiento con la autorización mediante consentimiento informado de riesgos y beneficios.

V.8 Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en la Cochrane Library y Medline entre 2004 y 2015, con el término " BSGC, LF, CM, ALND."

En la sección de publicaciones, hemos utilizado la discreción de nuestra percepción de la importancia de los artículos sobre la base de la citación dentro de la obra publicada médica y en las principales internacionales conferencias (San

Antonio Breast Cancer Symposia; American Society of Clinical Oncology meetings).

Hemos restringido las búsquedas a los últimos 5 años, pero se hacen referencia a algunos documentos más antiguos.

VI RESULTADOS

VI.1 Descripción de la muestra

Se han considerado como variables de interés:

- a) **Variables clínicas:** Edad, lado, presencia de lesiones cutáneas previas, tipo de tumor, estadiaje, presencia de metástasis ganglio centinela y mortalidad
- b) **Variables terapéuticas:** Localización de la incisión, tipo de cirugía, tipo de radioterapia aplicada, tipo de quimioterapia, hormonoterapia y linfadenectomía.
- c) **Variables post-tratamiento:** Presencia de complicaciones post-quirúrgicas, desarrollo de linfedema.

VI.1.a Descripción de las variables clínicas

La muestra está integrada por 158 pacientes, en su descripción clínica se incluyeron las siguientes variables: Edad, lado, presencia de lesiones cutáneas previas, tipo de tumor, estadiaje del tumor, presencia de metástasis ganglio centinela y mortalidad.

Edad de la muestra

En relación con la edad, la edad media de la muestra fue de 56,5 años, con edades comprendidas entre 17 y 88 años (tabla 11), el segmento de edad prevalente (tabla 12) fue el comprendido entre 50 y 69 años acumulando el 55,6%.

Edad Media de la muestra					
	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
EDAD	158	17	88	56,53	12,35

Tabla 11. Edad media de la muestra

Distribución de la muestra por grupo de edad		
Grupo de Edad	n	%
>30	1	0,6
30-39	13	8,2
40-49	34	21,5
50-59	44	27,8
60-69	44	27,8
>69	22	13,9
Total	158	100,0

Tabla 12. Distribución de la muestra por grupo de edad

Lado y presencia de lesiones cutáneas previas en la mama afecta

Con respecto al lado afecto y a la presencia de lesiones cutáneas previas en el lado afecto (tabla 13), los resultados ponen de manifiesto que la localización más frecuente de cáncer de mama es el lado izquierdo (53,8%), la presencia de lesiones cutáneas previas tuvo una incidencia de 24,7% pacientes, siendo la lesión más frecuente observada la existencia de retracciones con una incidencia de 16,5%.

Clínica presentada por los casos		
	n	%
Lado afecto		
Localización Dcha.	67	42,4
Localización Izq.	85	53,8
Localización bilateral	6	3,8
Lesiones cutáneas previas lado afecto		
Cicatrices	9	5,7
Retracciones	26	16,5
Otras	4	2,5
Sin lesión cutánea	119	75,3

Tabla 13. Clínica presentada por los casos

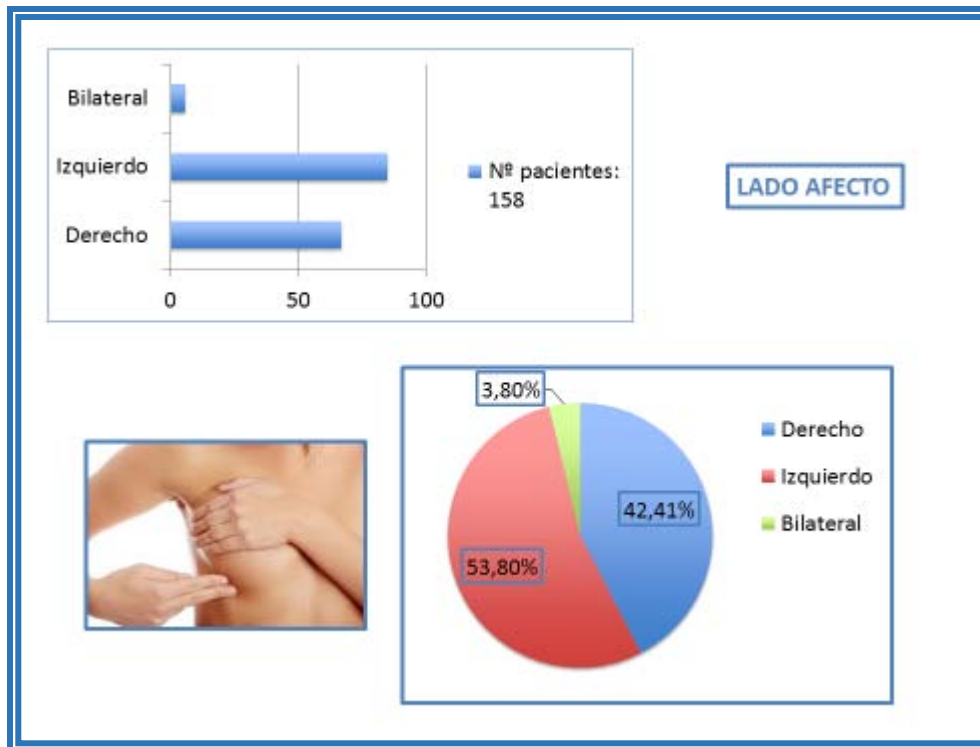


Gráfico 6. Lado afecto

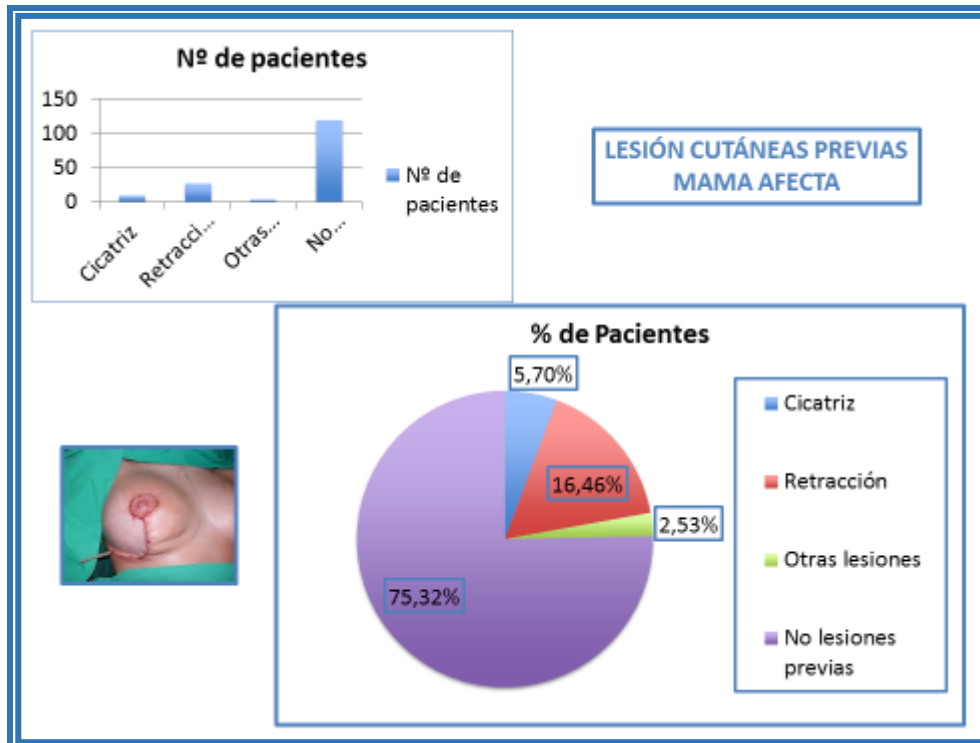


Gráfico 7. Lesiones cutáneas previas

Características oncológicas de las pacientes

El análisis de las características oncológicas de las pacientes (tabla 14), el carcinoma que presentó una mayor incidencia fue el Carcinoma ductal infiltrante, que lo presentó un 80,3% de las pacientes. En relación con el estadiaje el 70% de los casos se encontraban en un Estadio I o IIA.

La existencia de metástasis en el ganglio centinela, con independencia de sus características, presentó una incidencia de un 51,9% siendo las macro-metástasis con un 30,8% las de carácter más frecuente

Características oncológicas de las pacientes		
	n	%
Tipo de tumor (n= 157)		
Ca ductal infiltrante	126	80,3
Ca ductal in situ	16	10,2
Ca lobulillar infiltrante	11	7,0
Otros Ca	4	2,5
Presencia de Metástasis en ganglio centinela (n= 156)		
Sin metástasis	75	48,1
Micro-metástasis	28	17,9
Macro- metástasis	48	30,8
Cel. Aisladas	5	3,2
Estadiaje (n=157)		
Estadio 0	4	2,5
Estadio I	55	35,0
Estadio IIA	55	35,0
Estadio IIB	29	18,5
Estadio IIIA	14	8,9

Tabla 14. Características oncológicas de los pacientes

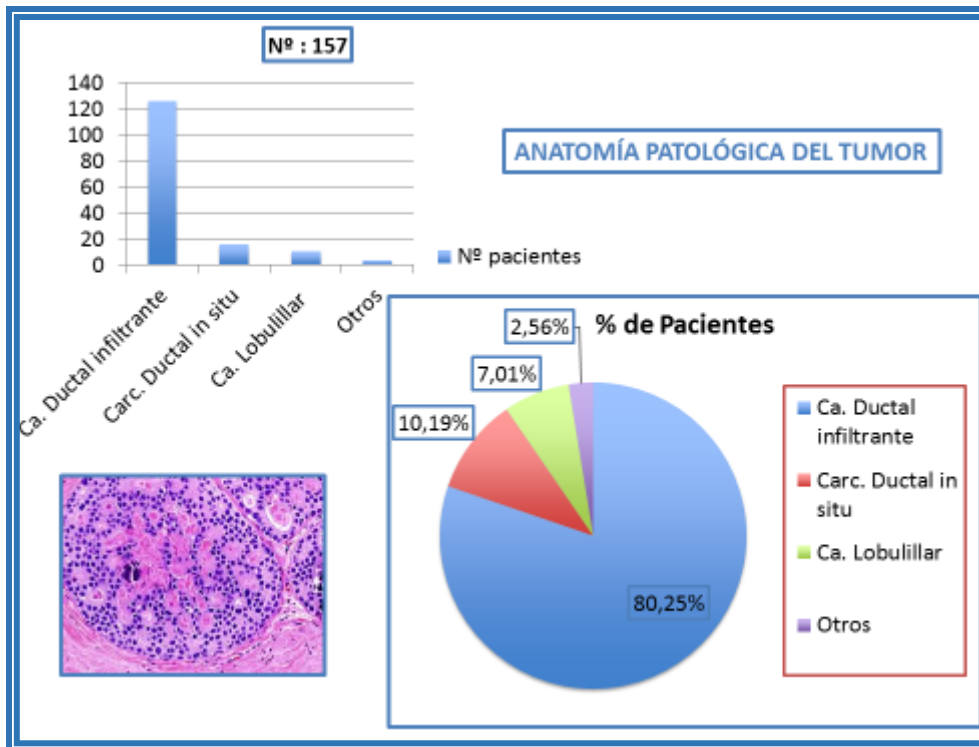


Gráfico 8. Anatomía patológica del tumor

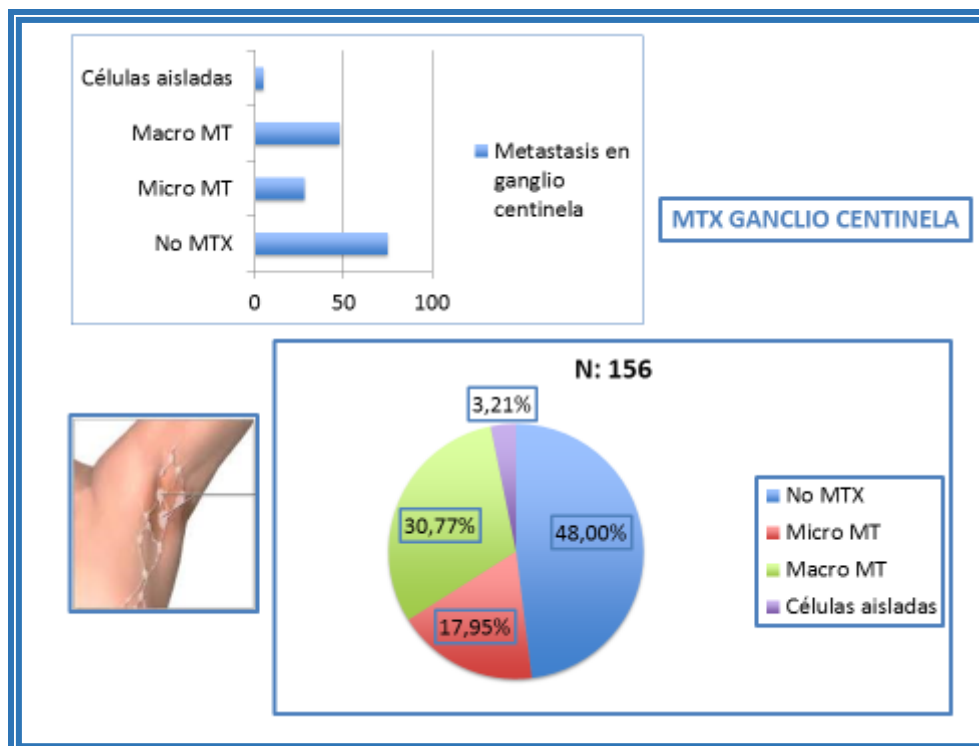


Gráfico 9. Metástasis en ganglio centinela

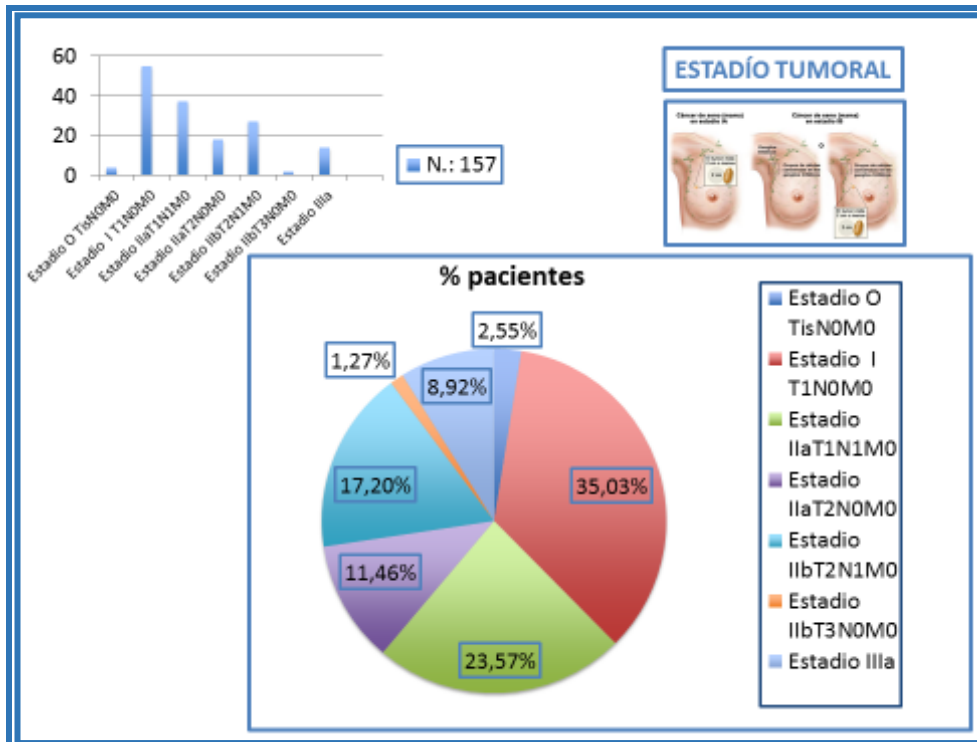


Gráfico 10. Estadío tumoral

En cuanto al estado vital de las pacientes al finalizar el periodo de seguimiento sólo tres pacientes habían fallecido, lo que representa una tasa de mortalidad en la muestra analizada de 2%.

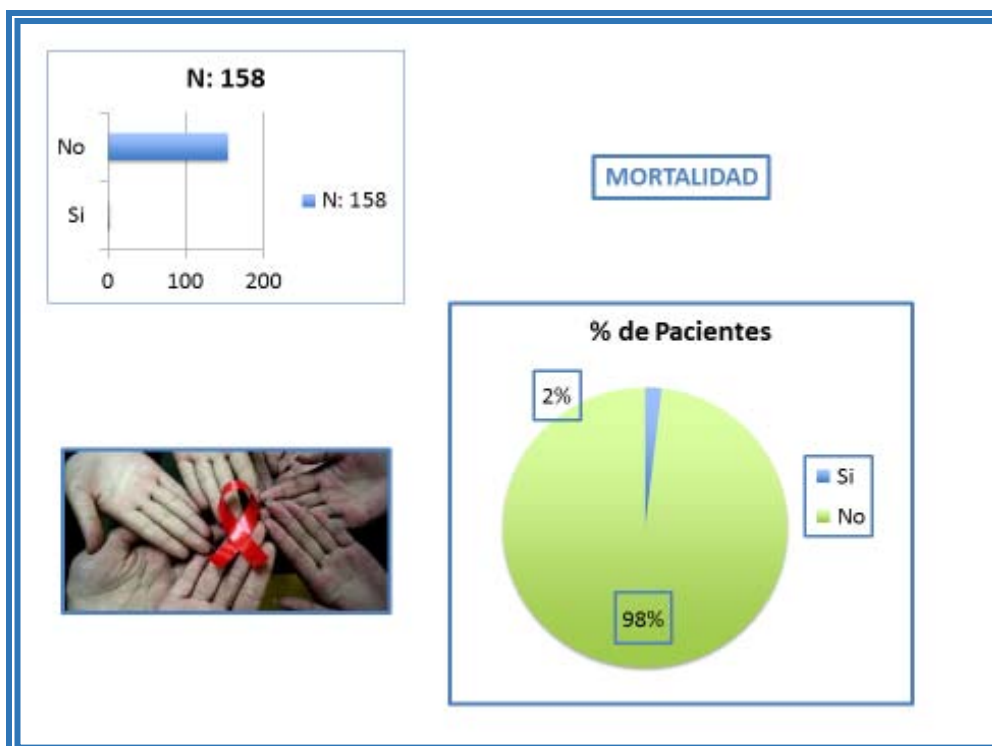


Gráfico 11. Mortalidad

Relación entre edad y características clínicas y oncológicas

La edad media entre pacientes no varió de forma estadísticamente significativa ni en función del lado afecto, ni en función de la presencia de lesiones cutáneas (tabla 15).

Distribución de la media de edad según grupo de lado afecto y presencia de lesión cutánea				
	Media	n	DE	Significación Prueba de Kruskal Wallis
Localización Dcha.	54,77	67	10,94	0,27
Localización Izq.	57,62	85	13,00	
Bilateral	60,83	6	16,94	
Cicatrices	61,22	9	14,09	0,51
Retracciones	54,23	26	12,12	
Otras	54,23	4	15,43	
Sin lesión cutánea	56,53	119	12,15	

Tabla 15. Distribución de la media de edad según grupo de lado afecto y presencia de lesión cutánea

El análisis reflejado en la tabla 16 no evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre la edad, tipo de tumor ($p=0,66$), estadiaje del tumor ($p=0,73$) ni existencia de metástasis en ganglio centinela ($p=0,88$)

Distribución de la media de edad según grupo de localización del ganglio y presencia de lesión cutánea				
	Media	n	DE	Significación Prueba de Kruskal Wallis
Ca ductal infiltrante	56,64	126	12,73	0,66
Ca ductal in situ	53,56	16	9,70	
Ca lobulillar infiltrante	58,54	11	10,12	
Otros Ca	57,25	4	18,00	
Estadio 0	59,25	4	5,737	0,73
Estadio I	56,56	55	12,261	
Estadio IIA	56,10	55	12,692	
Estadio IIB	57,82	29	12,315	
Estadio IIIA	54,00	14	13,928	
Sin metástasis	55,58	75	12,43	0,88
Micro-metástasis	56,53	28	12,28	
Macro- metástasis	58,18	48	12,75	
Cel. aisladas	56,60	5	6,87	

Tabla 16. Distribución de la media de edad según grupo de localización del ganglio y presencia de lesión cutánea

Relación entre el lado y las variables oncológicas

El análisis de la relación entre el lado afecto y las diferentes variables oncológicas se realizó seleccionando las pacientes con localización unilateral bien izquierda o derecha, excluimos por lo tanto la localización bilateral.

Los resultados ponen de manifiesto que el tipo de carcinoma (tabla 17), estadiaje (tabla 28) y existencia de metástasis en el ganglio centinela (tabla 19) no se relacionó de forma estadísticamente significativa con el lado afecto.

Sin embargo, la frecuencia de los estadios IIB y IIIA fue superior en las pacientes con afectación en el lado derecho (IIB=22,4%- IIIA-10,4%) frente a las pacientes con afectación en el lado izquierdo (IIB=16,7%-IIIA=4,8%), si bien estas diferencias, como se ha comentado, no llegaron a tener significación estadística.

Distribución del tipo de Ca. según lado afecto.					
		Lado Dcho.	Lado Izq	Total	Sign Chi-cuadrado
Ca ductal infiltrante	n	54	67	121	0,77
	%	80,6	79,8	80,1	
Ca ductal in situ	n	8	8	16	
	%	11,9	9,5	10,6	
Ca lobulillar infiltrante	n	3	7	10	
	%	4,5	8,3	6,6	
Otros Ca	n	2	2	4	
	%	3,0	2,4	2,6	
Total	n	67	84	151	
	%	100,0	100,0	100,0	

Tabla 17. Distribución del tipo de Ca. según lado afecto

Distribución del estadiaje del Ca. según lado afecto					
		Lado Dcho.	Lado Izq	Total	Sign Chi-cuadrado
Estadio 0	N	4	0	4	0,06
	%	6,0	0,0	2,6	
Estadio I	N	21	32	53	
	%	31,3	38,1	35,1	
Estadio IIA	N	20	34	54	
	%	29,9	40,5	35,8	
Estadio IIB	N	15	14	29	
	%	22,4	16,7	19,2	
Estadio IIIA	N	7	4	11	
	%	10,4	4,8	7,3	
Total	N	67	84	151	
	%	100,0	100,0	100,0	

Tabla 18. Distribución del estadiaje del Ca. según lado afecto

Distribución de la presencia de metástasis ganglio centinela según lado					
		Lado Dcho.	Lado Izq	Total	Sign Chi-cuadrado
Sin Metástasis	N	32	42	74	0,79
	%	47,8	50,6	49,3	
Micro Metástasis	N	14	14	28	
	%	20,9	16,9	18,7	
Macro Metástasis	N	20	24	44	
	%	29,9	28,9	29,3	
Células aisladas	N	1	3	4	
	%	1,5	3,6	2,7	
Total	N	67	83	150	
	%	100,0%	100,0%	100,0	

Tabla 19. Distribución de la presencia de metástasis ganglio centinela

Relación entre las variables oncológicas

Para el análisis de la asociación entre las variables oncológicas presentadas por las pacientes de la muestra se consideraron los siguientes carcinomas: Ca. ductal infiltrante, Ca. ductal in situ y Ca. lobulillar infiltrante, excluyéndose otro tipo de Ca.

En relación con la presencia de metástasis en el ganglio centinela, se incluyeron las pacientes que no presentaron metástasis y las que presentaron micro o macro metástasis, excluyéndose la presencia de Células Aisladas.

Los resultados evidenciaron una relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre tipo de Ca. y estadiaje (tabla 20), para el carcinoma in situ el estadiaje más frecuente en el momento del diagnóstico fue el Estadio I (43,8%), este mismo Estadio fue también el más frecuente en el momento del diagnóstico del Ca. ductal infiltrante (34,1%), sin embargo, el estadio más frecuente en el momento del diagnóstico del Ca. lobulillar infiltrante fue el IIB (36,4%).

La frecuencia del Estadio III A fue superior en el Ca. lobulillar infiltrante, un 27,3% de pacientes diagnosticadas con este tipo de Ca presentaban este estadiaje en el momento de su diagnóstico.

Distribución del tipo de Ca. según estadio								
		ESTADIO					Total	Sign Chi-cuadrado
		0	I	IIA	IIB	IIIA		
Ca ductal infiltrante	n	0	43	48	24	11	126	< 0,001
	%	0,0	34,1	38,1	19,0	8,7	100,0	
Ca ductal in situ	n	4	7	4	1	0	16	
	%	25,0	43,8	25,0	6,3	0,0	100,0	
Ca lobulillar infiltrante	n	0	3	1	4	3	11	
	%	0,0	27,3	9,1	36,4	27,3	100,0	
Total	n	4	53	53	29	14	153	
	%	2,6	34,6	34,6	19,0	9,2	100,0	

Tabla 20. Distribución del tipo de Ca. según estadio

En relación con la presencia de metástasis en el ganglio centinela, los resultados evidencian una relación estadísticamente significativa ($p=0,024$) entre tipo de Ca. y presencia y tipo de metástasis (tabla 21). La presencia de metástasis fue mayor en las pacientes con Ca. lobulillar infiltrante (63,6%) que en las pacientes con Ca ductal infiltrante (55%).

En relación con las características de las metástasis, cuando éstas se producen, en ambos tipos de Carcinoma, el tipo de metástasis más frecuentemente encontradas son las macrometástasis, 45,5% en pacientes con Ca. lobulillar infiltrante y 35% en pacientes con Ca. ductal infiltrante.

Entre ambos tipos de Ca. no se encontraron comportamientos diferentes en relación con el tipo de metástasis presentado (tabla 22).

La frecuencia de pacientes con macro-metástasis, mantuvo una relación lineal, estadísticamente significativa con el estadiaje del Ca. (tabla 23):

Distribución del tipo de cáncer según la presencia de metástasis en el ganglio centinela						
		METÁSTASIS ganglio centinela			Total	Sign Chi-cuadrado
		Sin Metástasis	Micro Metástasis	Macro Metástasis		
Ca ductal infiltrante	n	54	24	42	120	0,024
	%	45,0	20,0	35,0	100,0	
Ca ductal in situ	n	14	1	1	16	
	%	87,5	6,3	6,3	100,0	
Ca lobulillar infiltrante	n	4	2	5	11	
	%	36,4	18,2	45,5	100,0	
Total	n	72	27	48	147	
	%	49,0	18,4	32,7	100,0	

Tabla 21. Relación tipo de Ca. y presencia de metástasis

Presencia de metástasis en ganglio centinela en Ca. Ductal y Ca. lobulillar							
		METÁSTASIS ganglio centinela				Total	Sign Chi-cuadrado
		Sin Metástasis	Micro Metástasis	Macro Metástasis	Cel. aisladas		
Ca ductal infiltrante	n	54	24	42	5	125	0,809
	%	43,2	19,2	33,6	4,0	100,0	
Ca lobulillar infiltrante	n	4	2	5	0	11	
	%	36,4	18,2	45,5	0,0	100,0	
Total	n	58	26	47	5	136	
	%	42,6	19,1	34,6	3,7	100,0	

Tabla 22. Presencia de metástasis en ganglio centinela en Ca. Ductal y Ca. lobulillar

Distribución de la muestra según estadiaje y presencia de metástasis en ganglio centinela								
		ESTADIO					Total	Asociación lineal x lineal
		0	I	IIA	IIB	IIIA		
Sin Metástasis	n	4	47	17	2	2	72	< 0,001
	%	100,0	92,2	34,7	6,9	14,3	49,0	
Micro Metástasis	n	0	1	11	13	2	27	
	%	0,0	2,0	22,4	44,8	14,3	18,4	
Macro Metástasis	n	0	3	21	14	10	48	
	%	0,0	5,9	42,9	48,3	71,4	32,7	
Total	n	4	51	49	29	14	147	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Tabla 23. Distribución de la muestra según estadiaje y presencia de metástasis en ganglio centinela

VI.1.b Descripción de las variables terapéuticas

El análisis descriptivo de las variables terapéuticas incluyó el estudio de la distribución de la muestra de: la localización de la incisión, el tipo de cirugía, el tipo de radioterapia aplicada, el tipo de quimioterapia empleada, la prescripción de hormonoterapia y la realización de la ALND.

En relación con la intervención quirúrgica en el 58,3% de las pacientes el abordaje fue incisión en mama (tabla 24), siendo la mastectomía radical modificada (32,7%) y la tumorectomía (31,4%) las técnicas quirúrgicas más frecuentemente empleadas. En total la Qx conservadora supuso un 67,3%. En un 49,4% se realizó una ALND. Tras la intervención quirúrgica en el 19,7% de las pacientes se realizó una reconstrucción mamaria.

Distribución de la muestra según intervención quirúrgica		
	n	%
Incisión QX en Mama	85	53,8
Incisión QX Axilar	25	15,8
Ambas incisiones	48	30,4
Segmentectomía	14	9,0
Tumorectomía	49	31,4
Mastectomía radical modificada	51	32,7
Cuadrantectomía	42	26,9
BSGC	80	50,6
BSGC+ ALND	78	49,4
Reconstrucción mamaria	31	19,7

Tabla 24. Distribución de la muestra según intervención quirúrgica

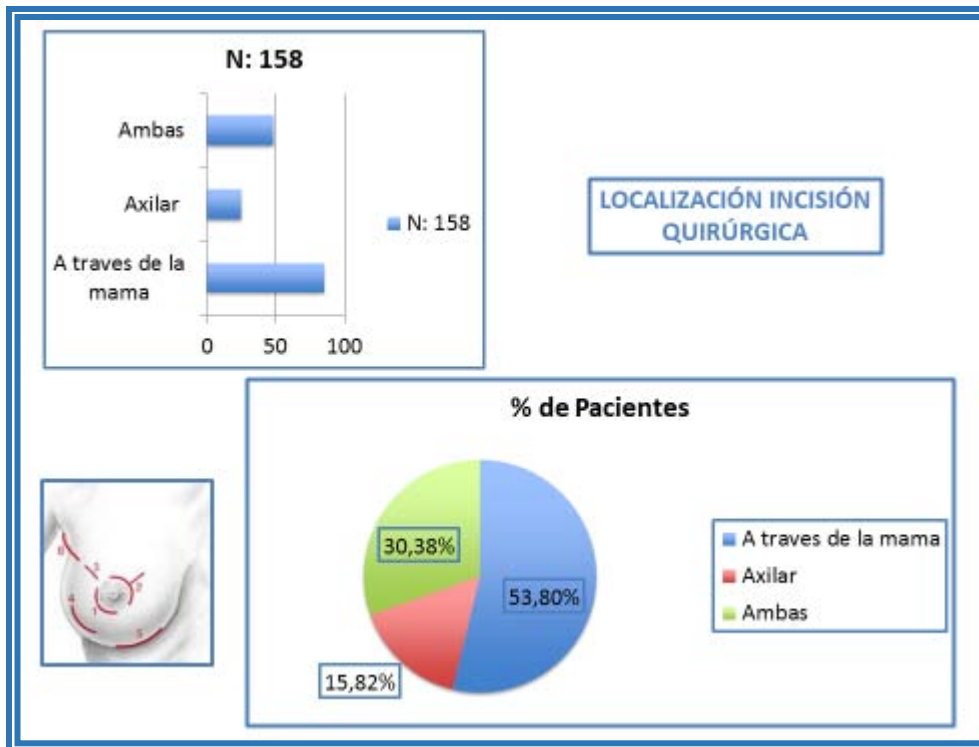


Gráfico 12. Localización de la incisión quirúrgica

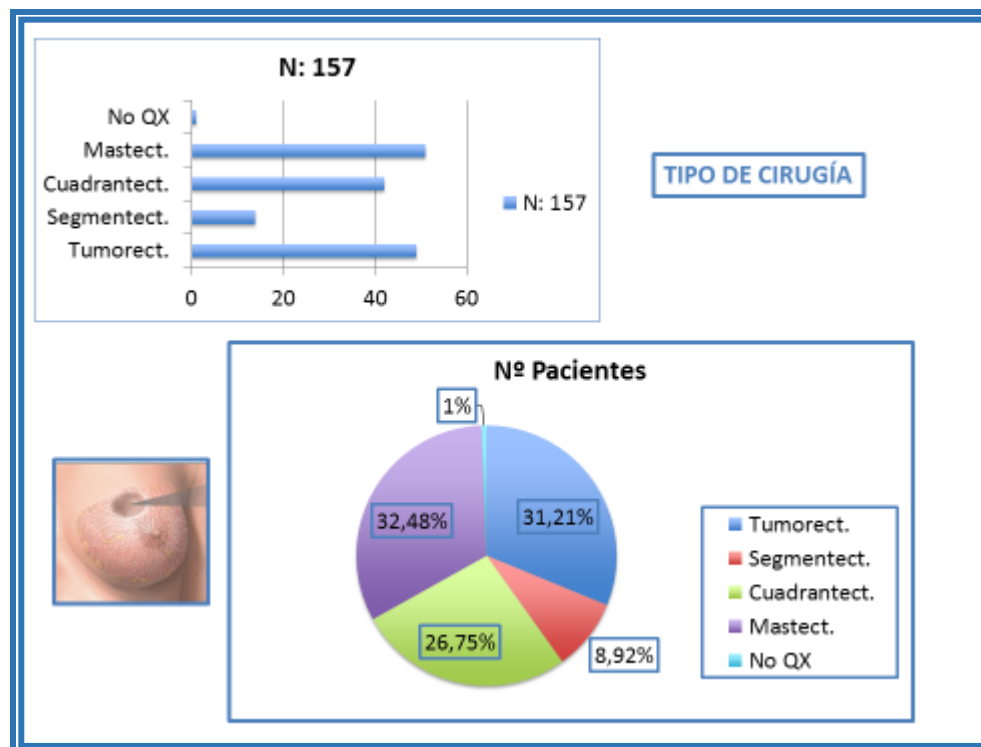


Gráfico 13. Tipo de cirugía

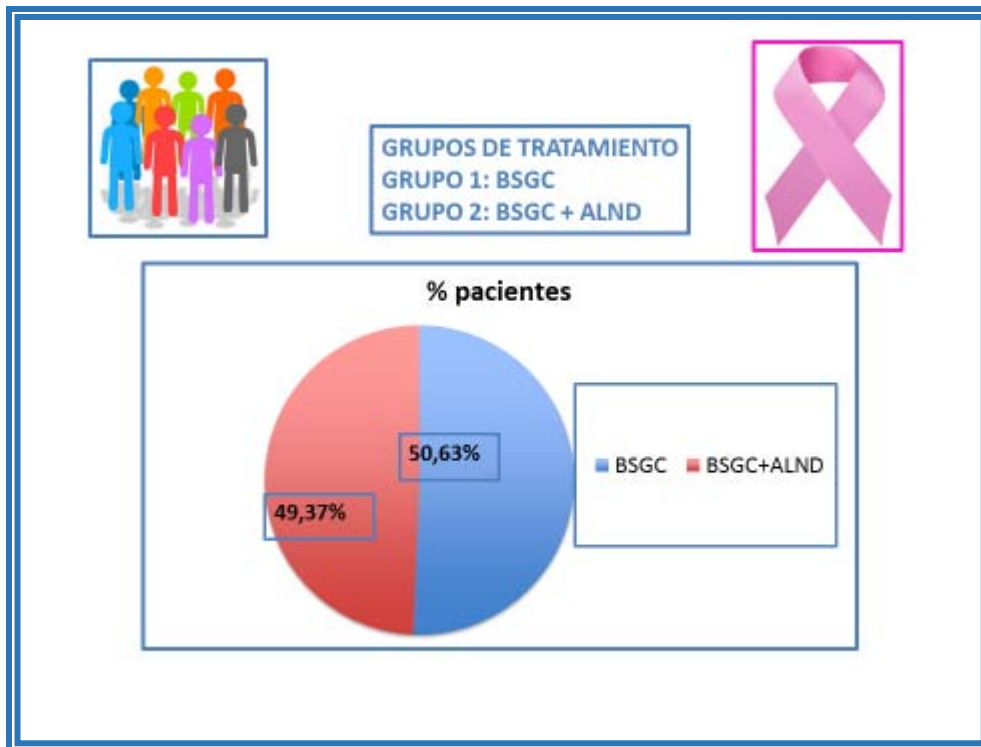


Gráfico 14. Grupos de tratamiento

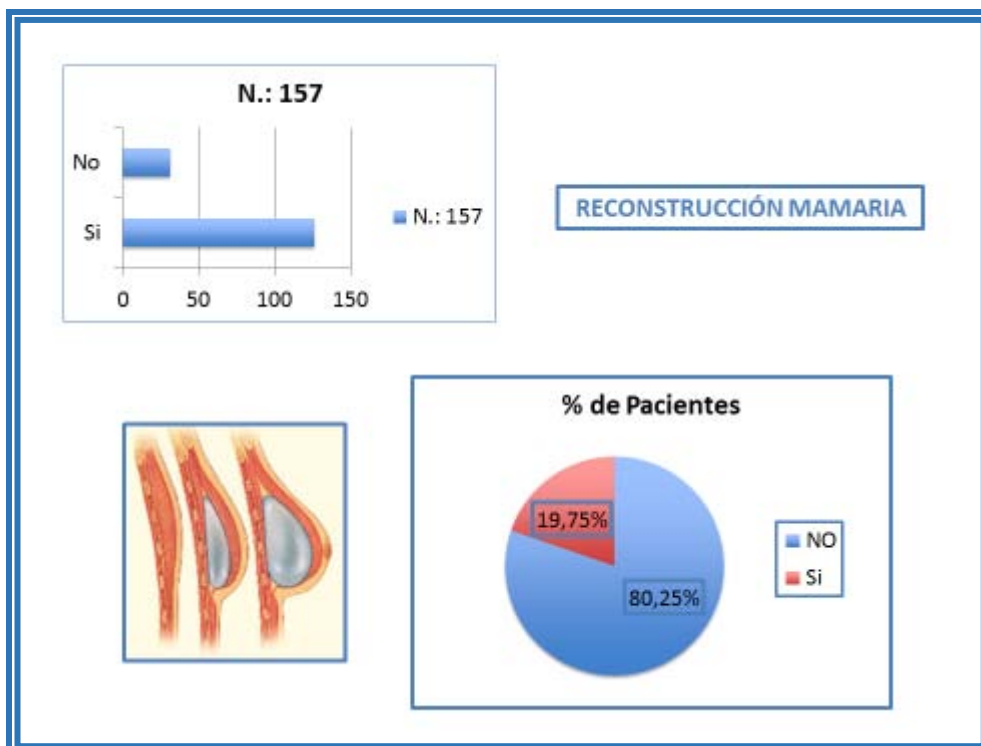


Gráfico 15. Porcentaje de reconstrucción mamaria

Con respecto a la radioterapia aplicada (tabla 25) el 64,6% de las pacientes recibieron algún tipo de tratamiento mediante radioterapia, siendo la técnica de aplicación más frecuente la Radioterapia mamaria (58,6% de las pacientes).

En relación a la aplicación de técnicas combinadas de radioterapia, el 26,8% de las pacientes recibieron una radioterapia combinada bien "Radioterapia mamaria + braquiterapia" (13,9%) o "Radioterapia mamaria+ radioterapia axilar" (12,9%).

Distribución de la muestra según tipo de tratamiento con radioterapia y radioterapia combinada		
	n	%
Cualquier tratamiento de radioterapia (RT)	102	64,6
Radioterapia mamaria	92	58,6
Radioterapia axilar	20	12,7
Braquiterapia	15	9,6
Radioterapia de pared	7	4,5
Radioterapia combinada	9	5,7
Radioterapia mamaria + axilar	13	12,9
Radioterapia mamaria + braquiterapia	14	13,9
Radioterapia mamaria + pared	0	0,0
Radioterapia mamaria+ combinada	3	3,0

Tabla 25. Distribución de la muestra según tipo de tratamiento con radioterapia y radioterapia combinada

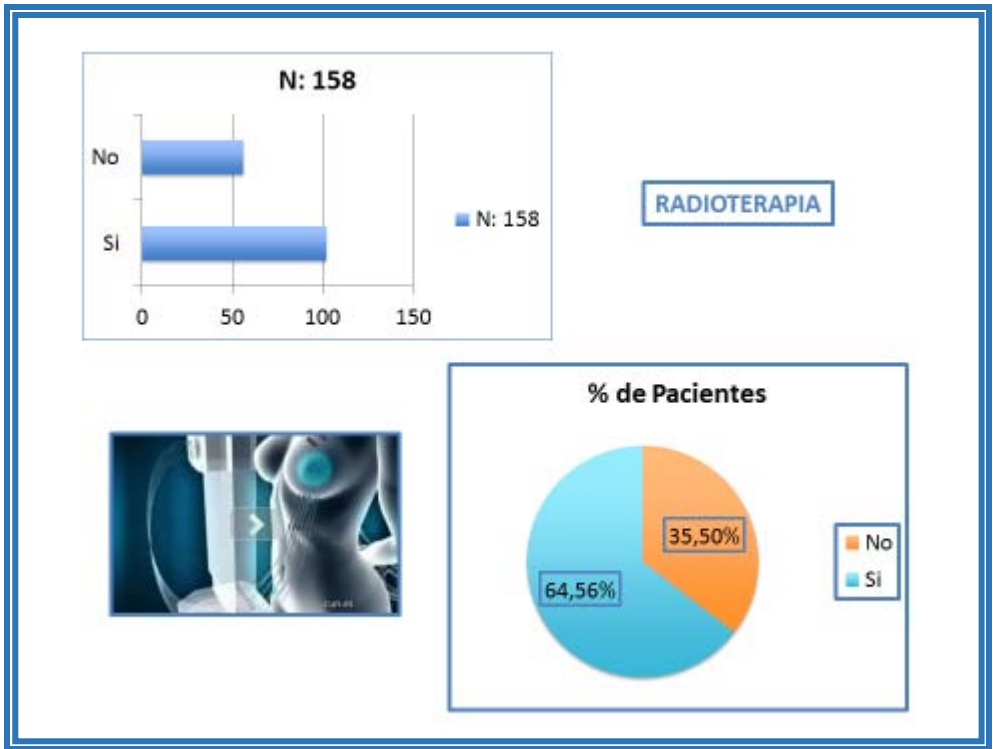


Gráfico 16. Pacientes tratados con radioterapia

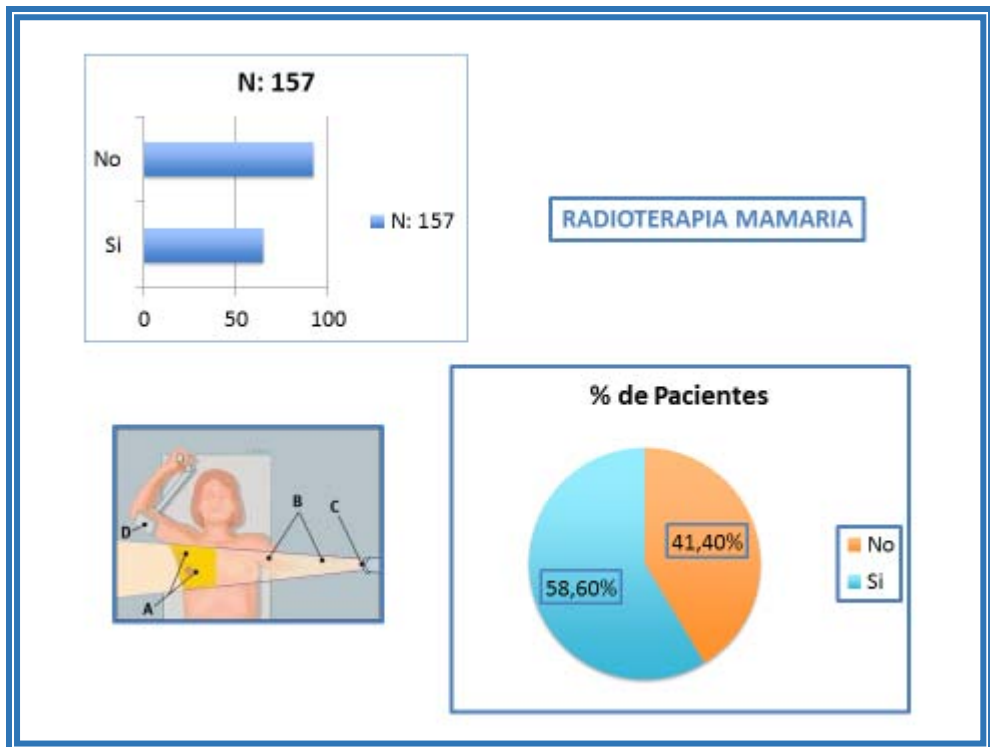


Gráfico 17. Pacientes tratados con radioterapia mamaria

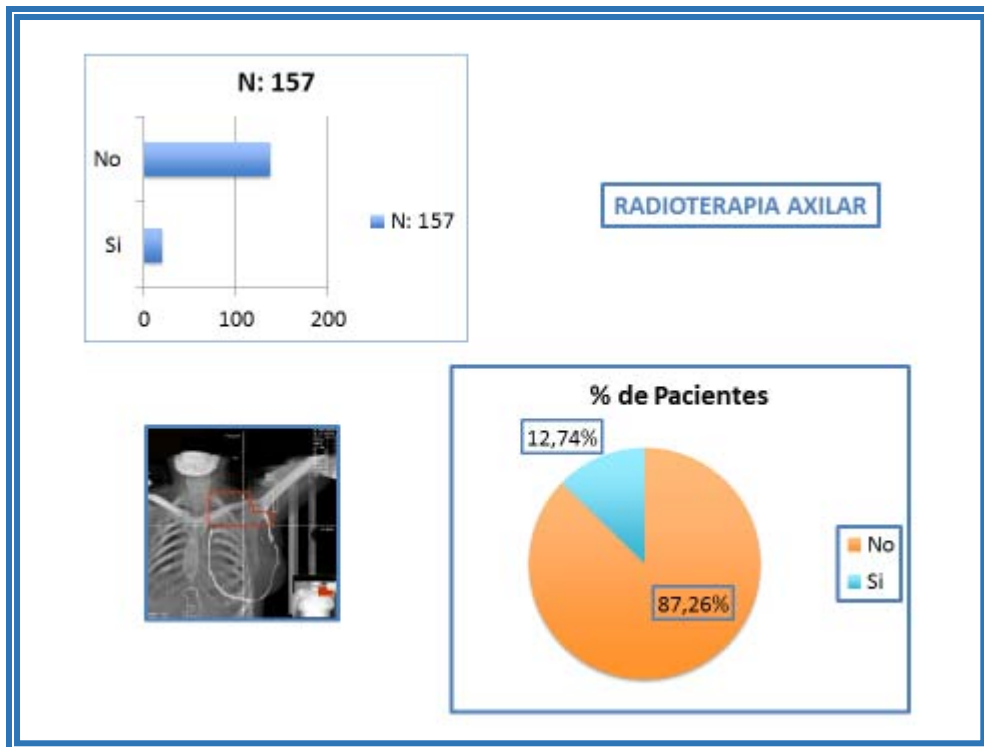


Gráfico 18. Pacientes tratados con radioterapia axilar

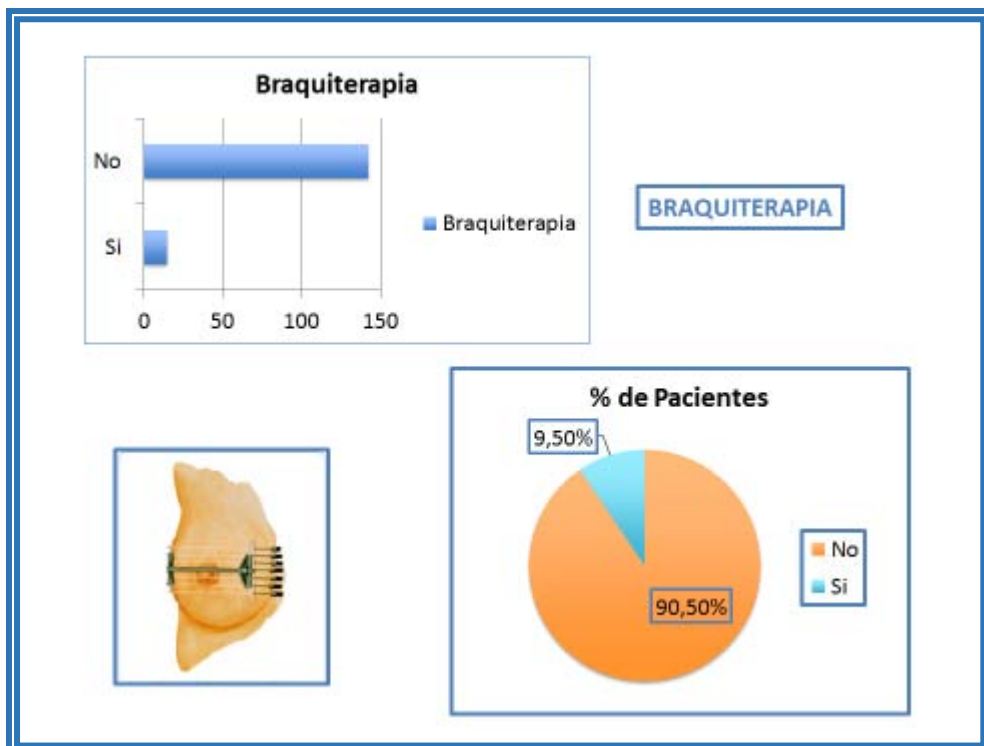


Gráfico 19. Pacientes que recibieron braquiterapia

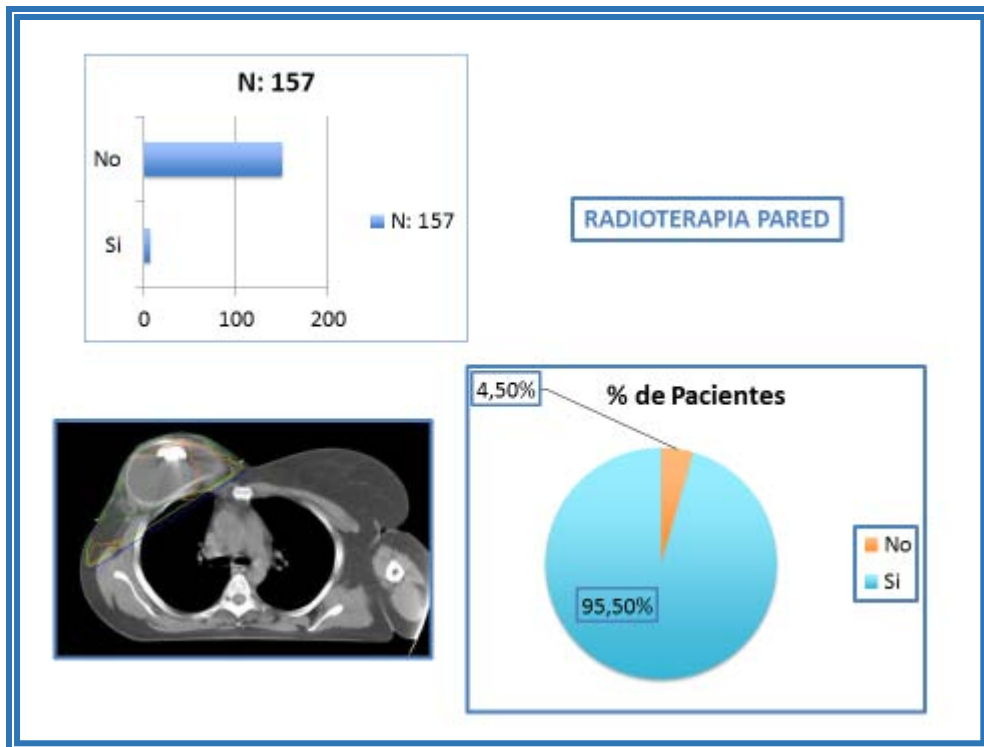


Gráfico 20. Pacientes que recibieron radioterapia de la pared torácica

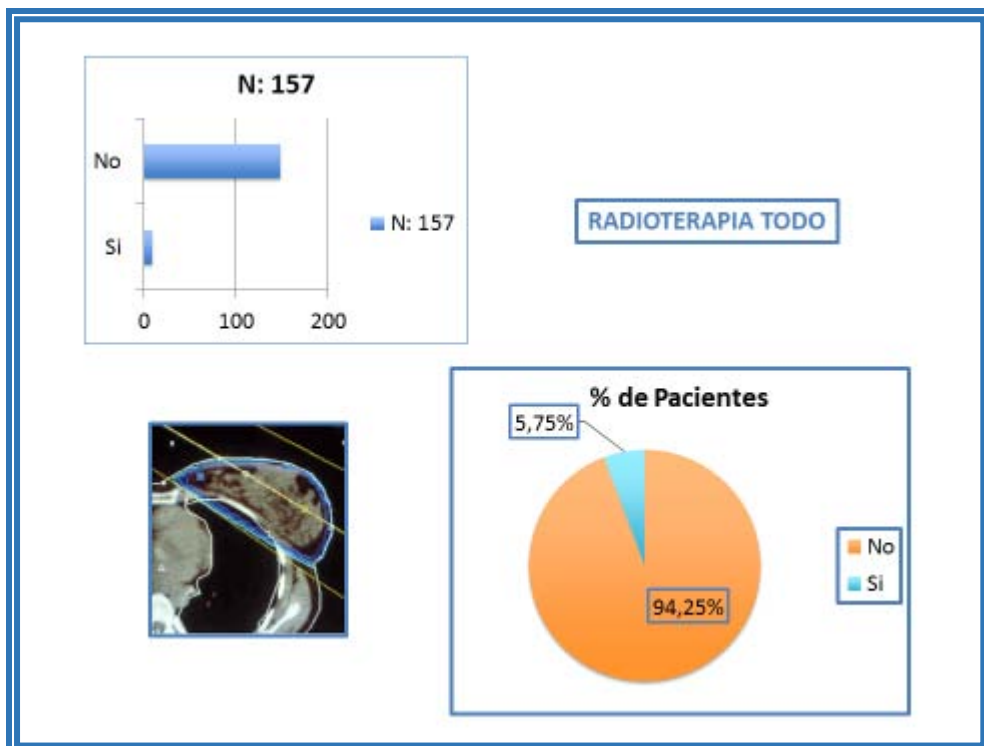


Gráfico 21. Pacientes que recibieron radioterapia combinada

En relación con el tratamiento farmacológico (tabla 26) el 72,8% de las pacientes recibieron hormonoterapia. En relación con el tratamiento quimioterápico éste fundamentalmente se aplicó post- cirugía (56,3%) y en un 46,2% las pacientes recibieron quimioterapia con taxanos.

Distribución de la muestra según tipo de tratamiento farmacológico		
	n	%
Quimioterapia neoadyuvante	4	2,5
Quimioterapia adyuvante	89	56,3
Quimioterapia adyuvante con taxanos	76	46,2
Hormonoterapia	115	72,8

Tabla 26. Distribución de la muestra según tipo de tratamiento farmacológico

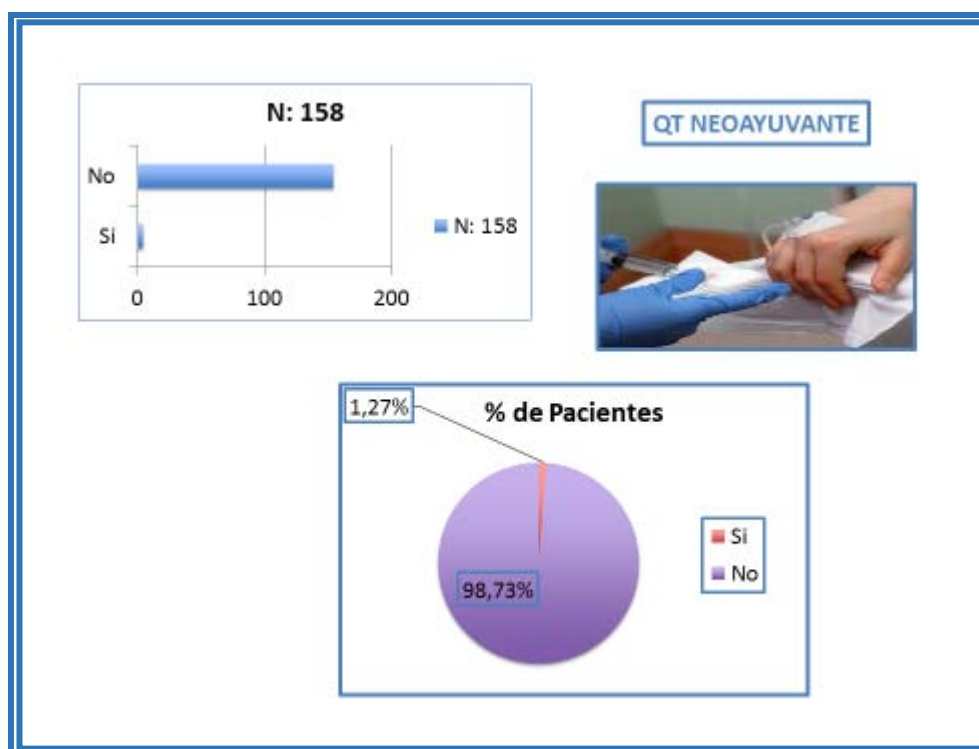


Gráfico 22. Pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante

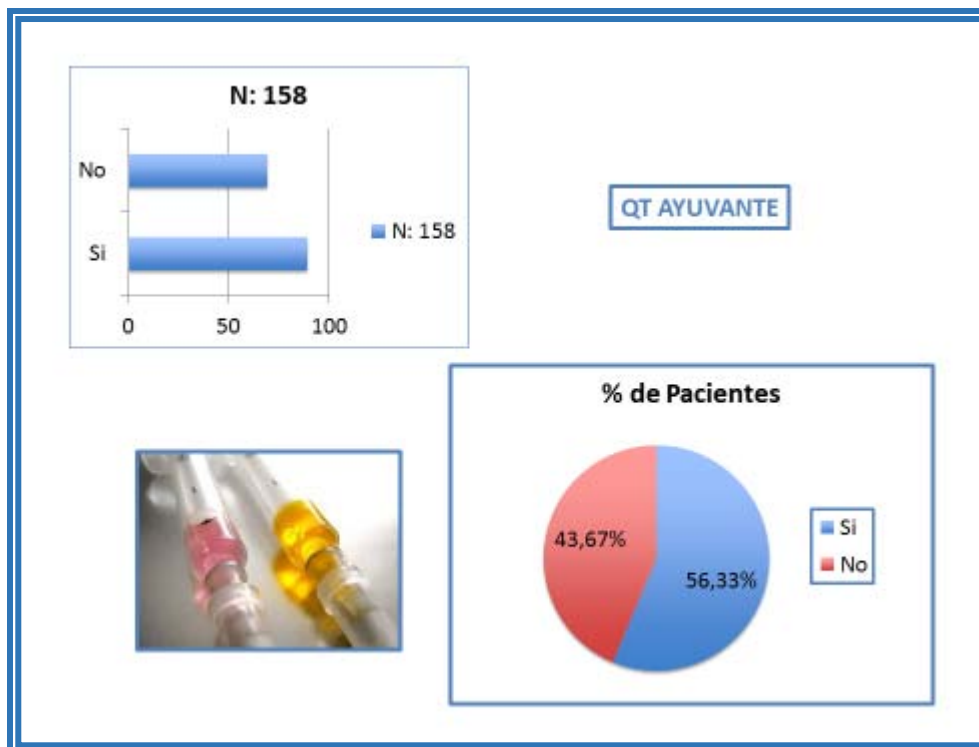


Gráfico 23. Pacientes tratados con quimioterapia adyuvante

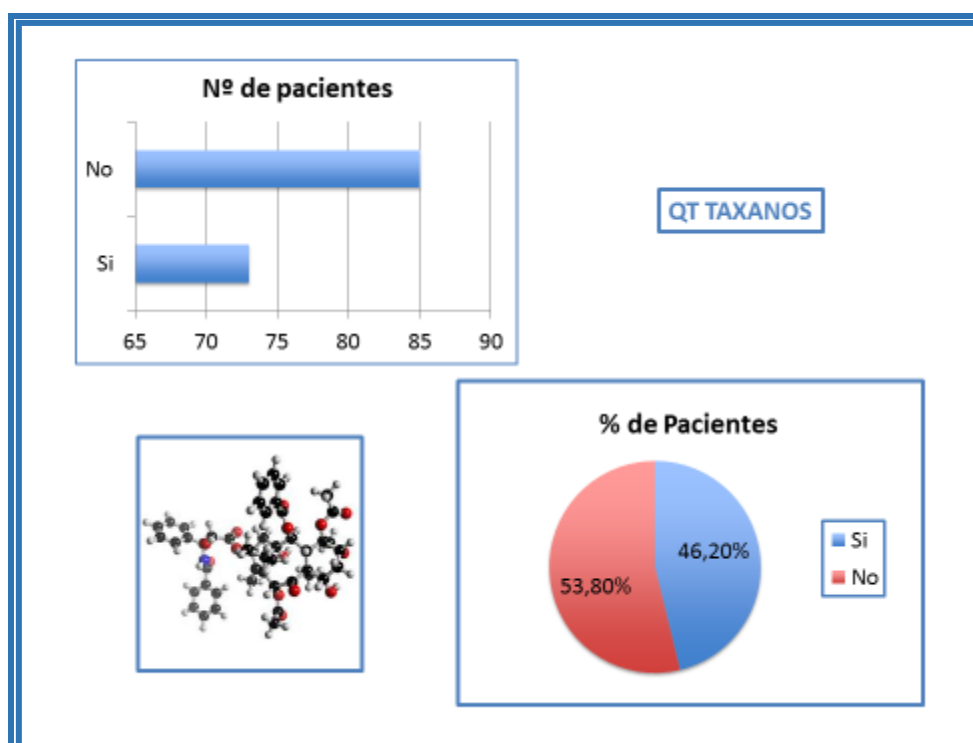


Gráfico 24. Pacientes tratados con QT adyuvante con taxanos

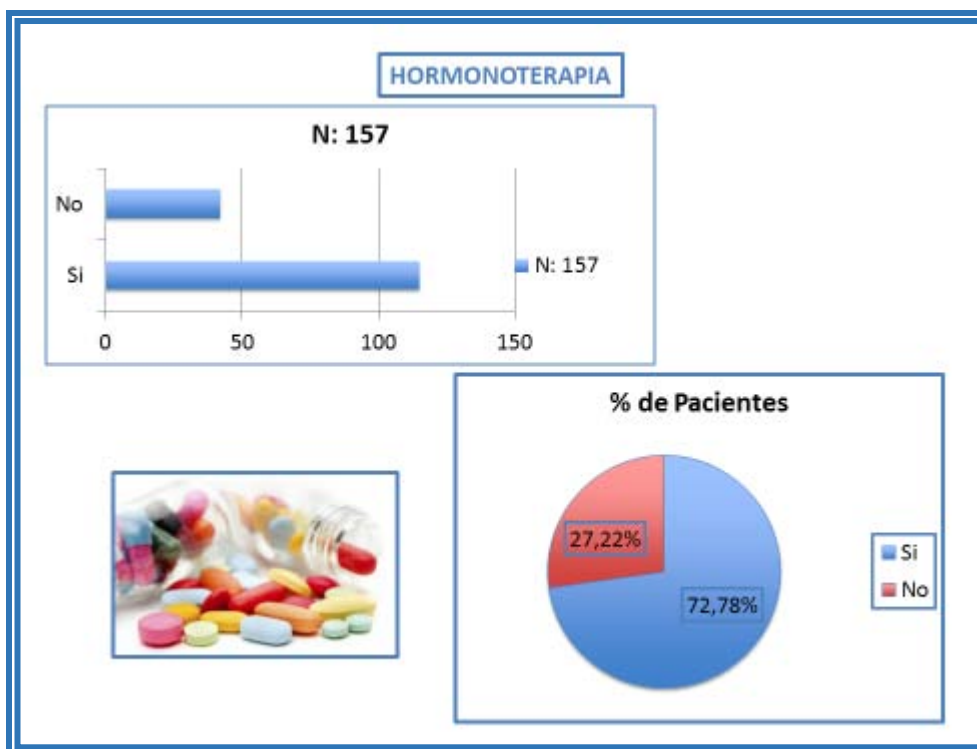


Gráfico 25. Pacientes que recibieron hormonoterapia

VI.1.c Descripción de las variables post-quirúrgicas

En el análisis de las variables posquirúrgicas se analizó la presencia y tipo de complicaciones post-quirúrgicas y el desarrollo de linfedema.

En el 58,9% de las pacientes se registró algún tipo de complicación posquirúrgica (tabla 27), siendo la complicación que presentó una mayor incidencia el hematoma, que afectó a un 44,9% de las pacientes, la incidencia de linfedema fue de 28,5% y la aparición de seroma fue la tercera complicación por incidencia afectando al 5,7% de las pacientes.

Incidencia de aparición de complicaciones postquirúrgicas		
	n	%
Seroma	9	5,7
Hematoma	71	44,9
Infección	8	5,1
Otras	4	2,5
Sin complicaciones	66	41,7
Linfedema	45	28,5

Tabla 27. Incidencia de aparición de complicaciones postquirúrgicas

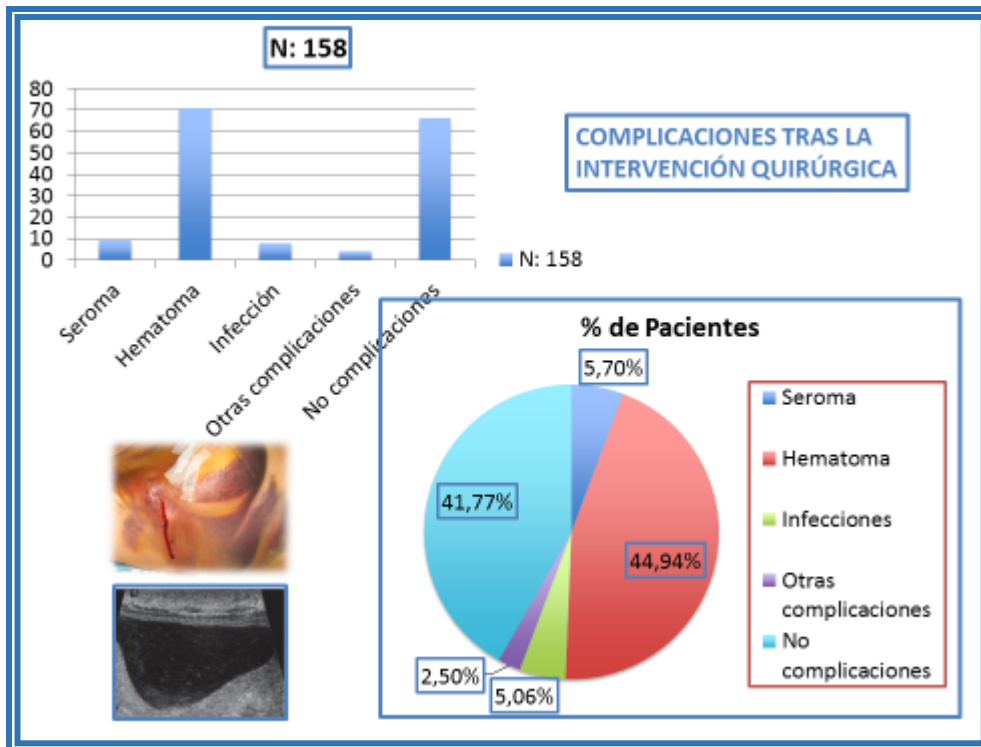


Gráfico 26. Complicaciones post-quirúrgicas

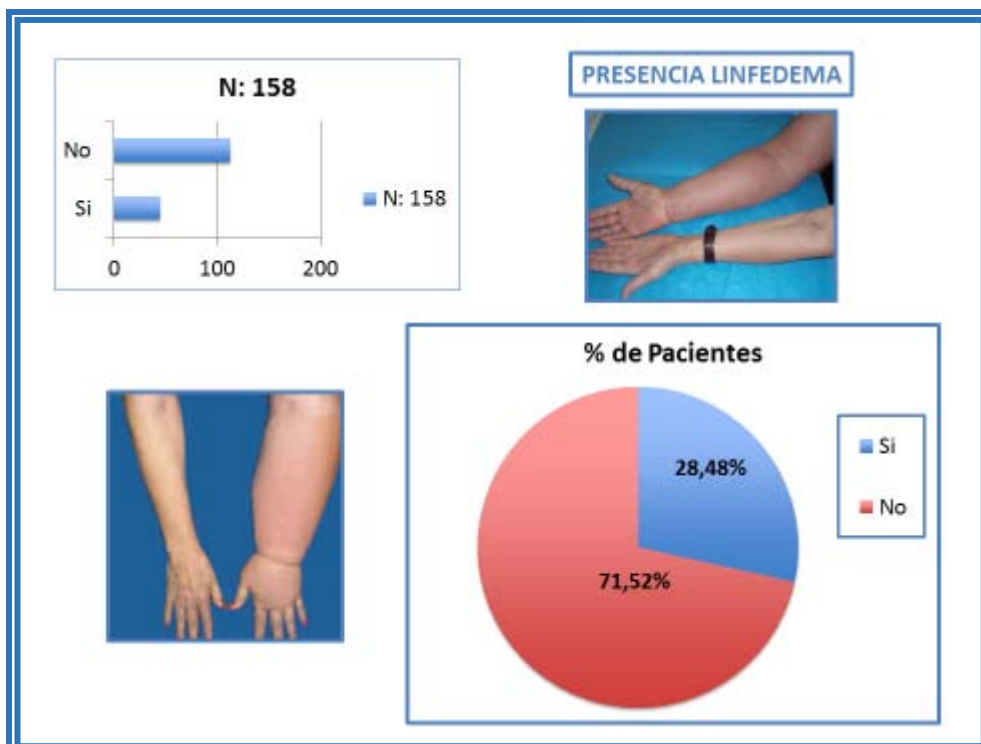


Gráfico 27. Aparición de linfedema

VI.2 Análisis de los grupos “BSGC” Y “BSGC + ALND”

En primer lugar se procedió al análisis de la comparabilidad de los grupos en relación a los posibles factores influyentes en la aparición del linfedema.

VI.2.a Análisis de la edad en los grupos

El tamaño de los grupos fue muy similar, en 80 pacientes se realizó sólo BSGC y en 78 se realizó además una linfadenectomía (ALND). La edad media del segundo grupo fue discretamente superior a la del primero (57,64 y 55,46 años respectivamente) si bien el análisis de la diferencia de media de la edad mediante el t-test (tabla 28), no evidenció que esta diferencia fuera estadísticamente significativa, podemos decir por lo tanto que ambos grupos eran homogéneos en relación con la edad.

Comparación de la edad media entre grupos				
GRUPO	n	Media	Desviación estándar	Sig. T- Test
BSGC	80	55,46	12,777	0,26
BSGC+LINF	78	57,64	11,879	

Tabla 28. Comparación de la edad media entre grupos

VI.2.b Lado afecto y presencia de lesiones cutáneas

En relación con el lado no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre grupos (tabla 29), en ambos la localización más frecuente fue el lado izquierdo (55% BSGC y 52,6% BSGC+ ALND).

Comparación del lado afecto e incidencia de lesiones cutáneas previas				
		GRUPO		Sig X ²
		BSGC	BSGC+ADNL	
Lado afecto				
Lado Dcho.	n	34	33	0,68
	% columna	42,5	42,3	
Lado Izq	n	44	41	
	% columna	55,0	52,6	
Bilateral	n	2	4	
	% columna	2,5	5,1	
Presencia de lesiones cutáneas previas				
Cicatrices	n	4	5	0,01
	% columna	5,0	6,4	
Retracciones	n	21	5	
	% columna	26,3	6,4	
Otras lesiones	n	2	2	
	% columna	2,5	2,6	
Sin lesiones	n	53	66	
	% columna	66,3	84,6	

Tabla 29. Comparación del lado afecto e incidencia de lesiones cutáneas previas

Con respecto a las lesiones cutáneas previas, los resultados reflejan una mayor incidencia de lesiones cutáneas previas en el grupo BSGC, el 33,7% de pacientes de este grupo presentó algún tipo de lesión frente al 15,4% en pacientes del grupo BSGC+ ALND, siendo el tipo de lesión en la que se evidenció una mayor diferencia la presencia de retracciones (26,3% en el grupo BSGC frente a un 6,4% en el grupo BSGC+ ALND, diferencia que se evidenció estadísticamente significativa (tabla 29).

VI.2.c Características oncológicas de las pacientes en los grupos "BSGC" Y "BSGC + ALND"

Las características oncológicas de las pacientes (tabla 30) difirieron entre los dos grupos, así como en relación al tipo de Ca. Si bien en ambos grupos la incidencia fue muy similar para el Ca. ductal infiltrante (cáncer que fue claramente dominante en los dos grupos), el grupo BSGC presentó una incidencia mayor del Ca. ductal in situ (16,3%) frente a un 3,9% en las pacientes del grupo BSGC + ALND, si bien esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

Comparación de las variables oncológicas entre los grupos					
		GRUPO		Sig X ²	
		BSGC	BSGC+ALND		
Ca ductal infiltrante	n	59	67	0,05	
	% columna	73,8	87,0		
Ca ductal in situ	n	13	3		
	% columna	16,3	3,9		
Ca lobulillar infiltrante	n	5	6		
	% columna	6,3	7,8		
Otros Ca	n	3	1		
	% columna	3,8	1,3		
Estadio 0	n	3	1		<0,001
	% columna	3,8	1,3		
Estadio I	n	49	6		
	% columna	61,3	7,8		
Estadio IIA	n	22	33		
	% columna	27,5	42,9		
Estadio IIB	n	3	26		
	% columna	3,8	33,8		
Estadio IIIA	n	3	11		
	% columna	3,8	14,3		
Sin Metástasis	n	71	4	<0,001	
	% columna	89,9%	5,2%		
Micro Metástasis	n	3	25		
	% columna	3,8%	32,5%		
Macro Metástasis	n	2	46		
	% columna	2,5%	59,7%		
Cel. aisladas	n	3	2		
	% columna	3,8%	2,6%		

Tabla 30. Comparación de las variables oncológicas entre los grupos

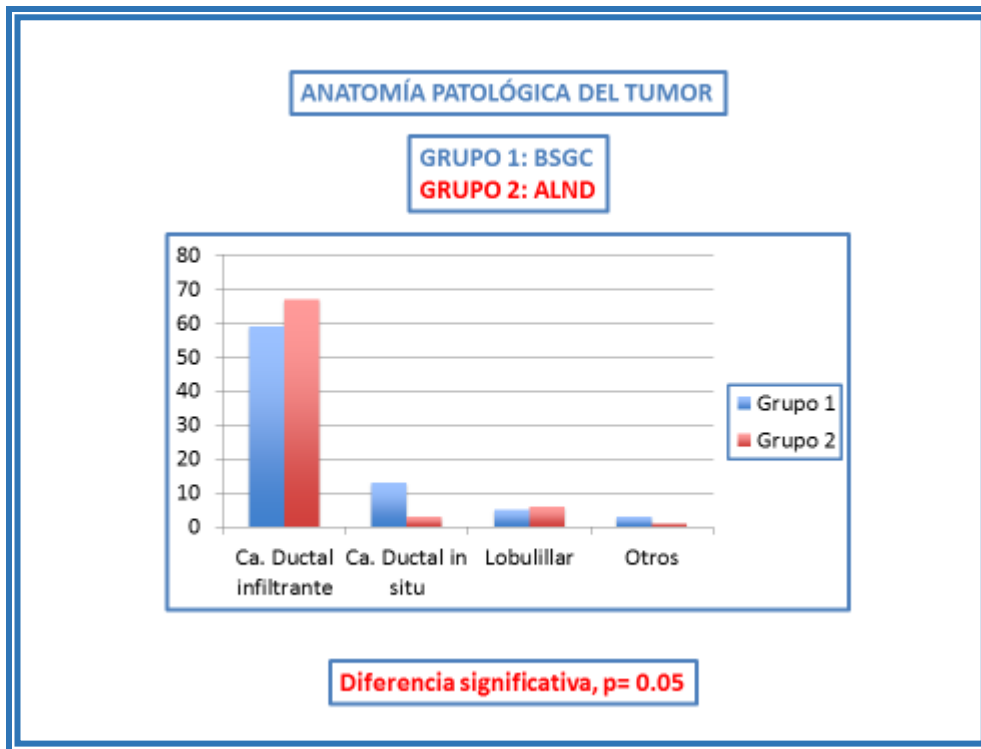


Gráfico 28. Anatomía patológica del tumor por grupos

En relación con el estadio, las pacientes del grupo BSGC + ALND presentaron frecuencias más altas en estadios más avanzados (IIA, IIB y IIIA), mientras que en el grupo BSGC los estadios más frecuentes en los que se encontraban las pacientes fueron I y IIA, diferencias que fueron estadísticamente significativas.

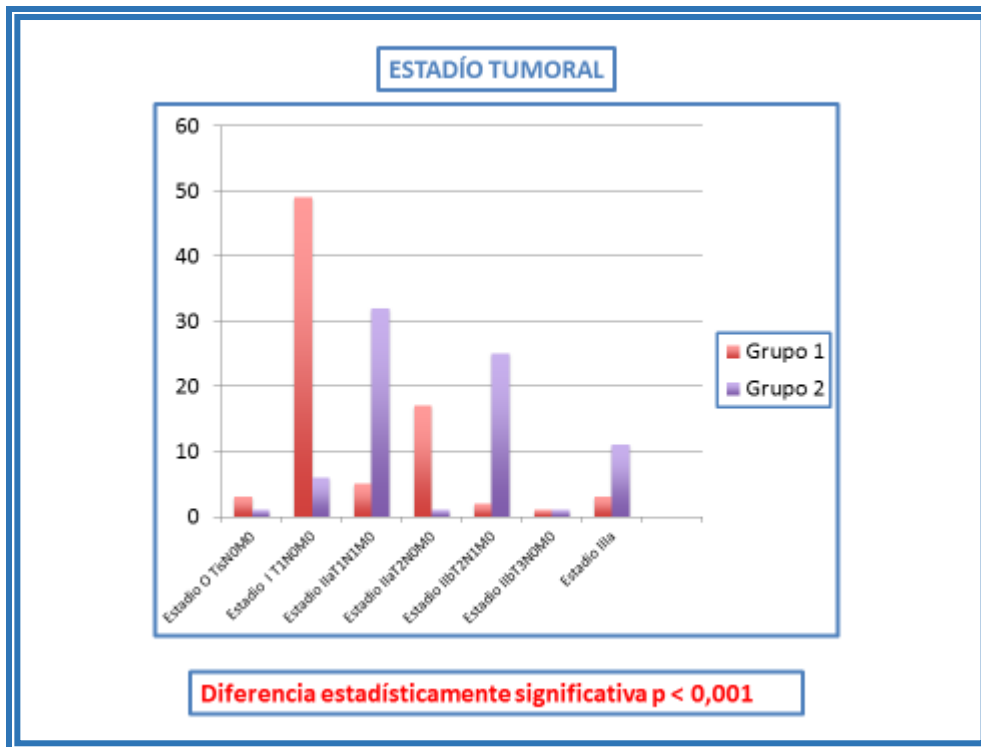


Gráfico 29. Estadio tumoral por grupos

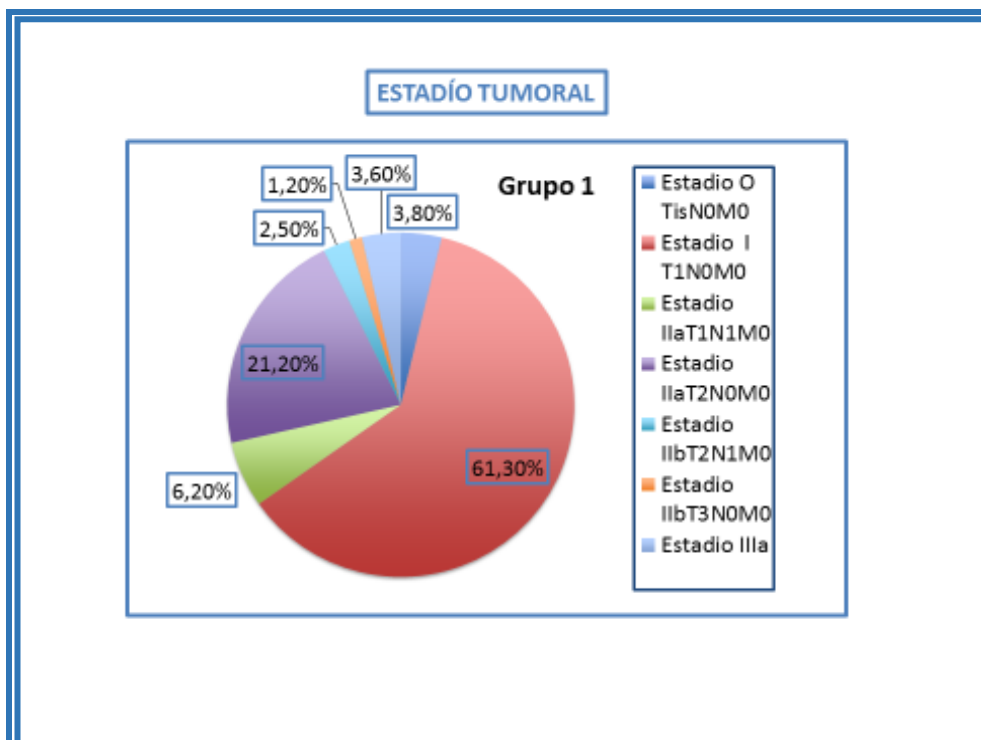


Gráfico 30. Estadio tumoral grupo 1

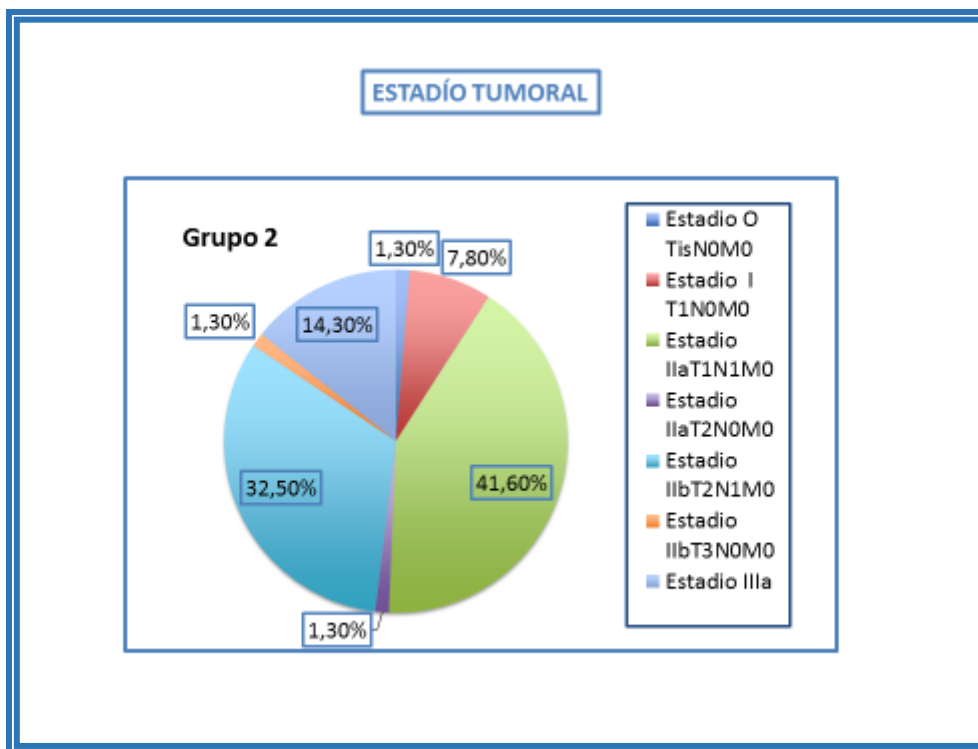


Gráfico 31. Estadio tumoral grupo 2

Este comportamiento estadísticamente diferente entre los grupos se evidenció también en la frecuencia de la presencia de metástasis en el ganglio centinela, así en el grupo BSGC + ALND el 94,8% de las pacientes presentaron algún tipo de metástasis en el ganglio centinela, mientras que en el grupo BSGC la frecuencia de metástasis en dicho ganglio fue de un 10,1%.

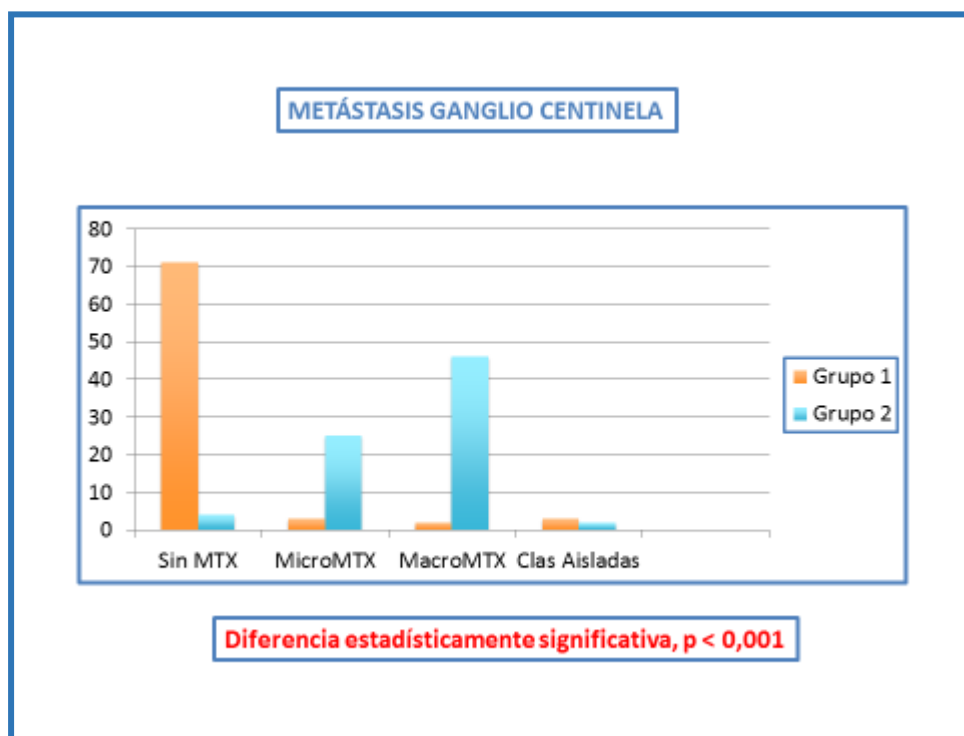


Gráfico 32. Metástasis ganglio centinela

VI.2.d Características de la intervención terapéutica en los grupos "BSGC" y "BSGC+ ALND"

Tratamiento Quirúrgico

En relación con el tratamiento quirúrgico seguido en las pacientes de cada grupo (tabla 31), el tipo de abordaje difirió de forma estadísticamente significativa entre los dos grupos, mientras que en las pacientes del grupo BSGC el abordaje más frecuente fue la incisión en mama (73,8%), en el grupo de pacientes BSGC + ALND fue la incisión mamaria + axilar, el tipo de abordaje elegido (61,5%)

En relación con la cirugía (tabla 32), las diferencias encontradas entre grupos no fueron estadísticamente significativas, si bien la Mastectomía radical modificada fue más frecuente en el grupo BSGC (34,2% vs 31,25), la tumorectomía fue la cirugía más frecuente en el grupo de pacientes BSGC + ALND (39,0% vs 24,1%).

La reconstrucción mamaria (tabla 31) fue más frecuente en el grupo de pacientes BSGC (22,5% vs 16,9%), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Comparación de las variables quirúrgicas entre los grupos					
		GRUPO		Sig X ²	
		BSGC	BSGC+ALND		
Incisión en Mama	n	59	26	< 0,001	
	% columna	73,8	33,3		
Incisión Axilar	n	21	4		
	% columna	26,3	5,1		
Incisión "Mama+axilar"	n	0	48		
	% columna	0,0	61,5		
Segmentectomía	n	9	5		0,20
	% columna	11,4	6,5		
Tumorectomía	n	19	30		
	% columna	24,1	39,0		
Mastectomía radical modificada	n	27	24		
	% columna	34,2	31,2		
Cuadrantectomía	n	24	18		
	% columna	30,4	23,4		
Reconstrucción mamaria	n	18	13	0,37	
	% columna	22,5	16,9		

Tabla 31. Comparación de las variables quirúrgicas entre los grupos

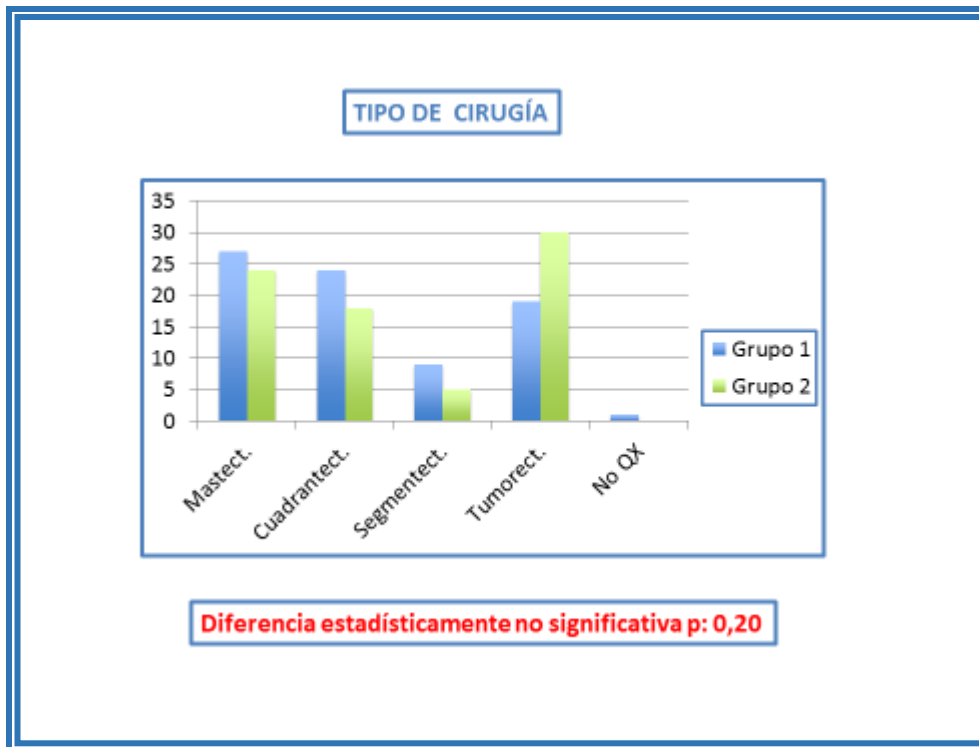


Gráfico 33. Tipo de cirugía

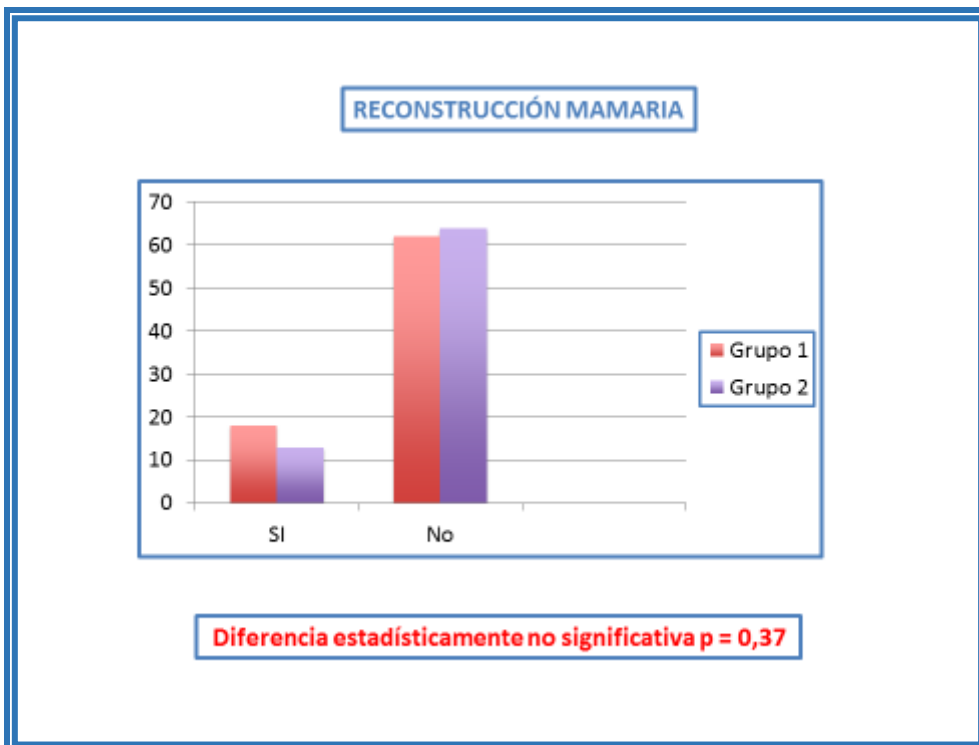


Gráfico 34. Reconstrucción mamaria

Tratamiento Radioterápico:

En relación con el tratamiento mediante radioterapia el más frecuentemente recibido en ambos grupos de pacientes fue la radioterapia mamaria, 55,0% en pacientes del grupo BSGC y 62,3% en el grupo de pacientes BSGC + ALND (tabla 32).

Sin embargo, al grupo BSGC + ALND de pacientes se le aplicó con mayor frecuencia y de forma estadísticamente significativa la Radioterapia axilar, Radioterapia de pared y Radioterapia combinada, especialmente cabe destacar las diferencias en la aplicación de Radioterapia axilar (23,4% vs 2,5%) y Radioterapia combinada que no se aplicó en ninguna paciente del grupo BSGC.

Diferencia en la técnica de radioterapia aplicada				
		GRUPO		Sig X ²
		BSGC	BSGC+ADNL	
Radioterapia Mamaria	n	44	48	0,35
	%	55,0	62,3	
Radioterapia Axilar	n	2	18	<0,001
	%	2,5	23,4	
Braquiterapia	n	6	9	0,37
	%	7,5	11,7	
Radioterapia Pared	n	1	6	0,04
	%	1,3	7,8	
Radioterapia Combinada	n	0	9	<0,01
	%	0,0	11,7	

Tabla 32. Diferencia en la técnica de radioterapia aplicada

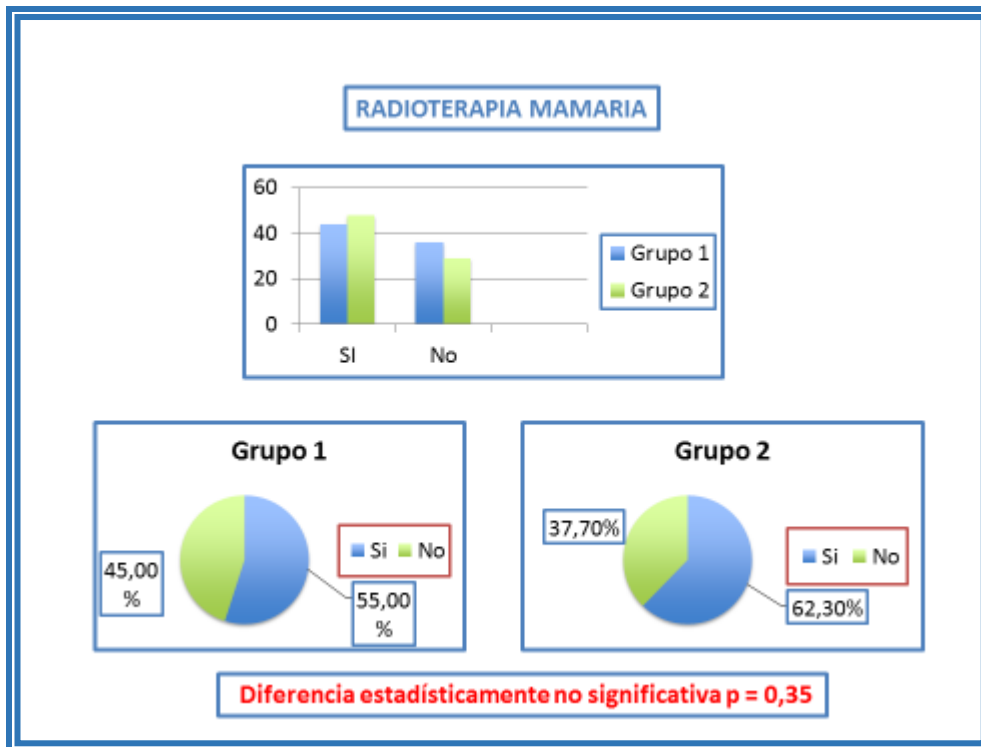


Gráfico 35. Radioterapia mamaria

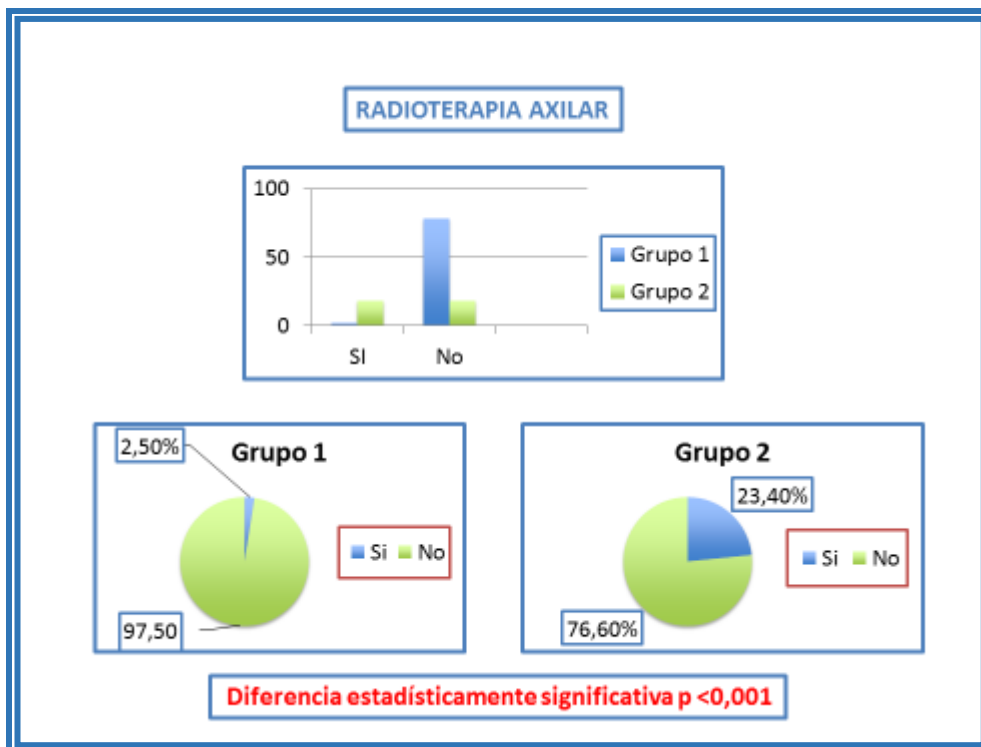


Gráfico 36. Radioterapia axilar

Tratamiento médico

En relación con el tratamiento quimioterápico (tabla 33) en ambos grupos el más frecuentemente aplicado fue la QT adyuvante (41,3% en pacientes BSGC y 71,8% en pacientes BSGC + ALND).

Encontramos un comportamiento estadísticamente diferente en la conducta terapéutica seguida en los dos grupos, siendo el grupo de pacientes BSGC + ADLN las que recibieron más tratamiento tanto de quimioterapia como de hormonoterapia, sólo el tratamiento QT neoadyuvante fue más frecuente en el grupo de pacientes BSGC.

Diferencia en el tratamiento médico aplicado				
		GRUPO		Sig X ²
		BSGC	BSGC + ADNL	
QT neoadyuvante	n	4	0	0,04
	%	5,0%	0,0%	
QT adyuvante	n	33	56	<0,001
	%	41,3%	71,8%	
QT taxanos adyuvante	n	17	56	<0,001
	%	21,3	71,8	
Hormonoterapia	n	51	64	0,01
	%	63,7	82,1	

Tabla 33. Diferencias en el tratamiento médico aplicado

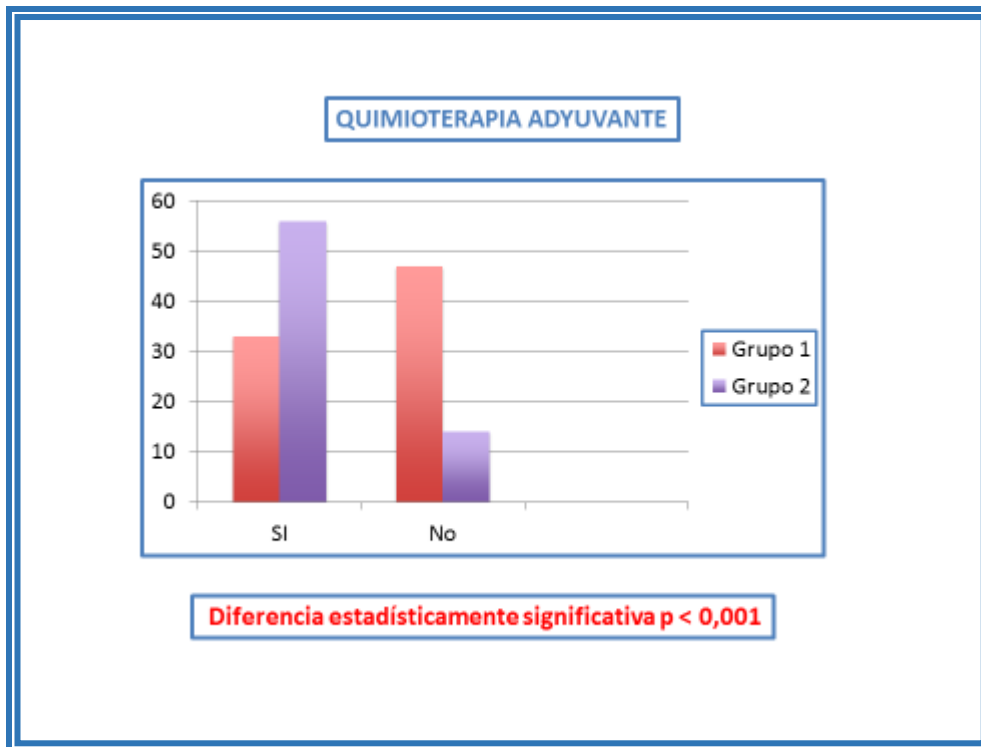


Gráfico 37. QT adyuvante

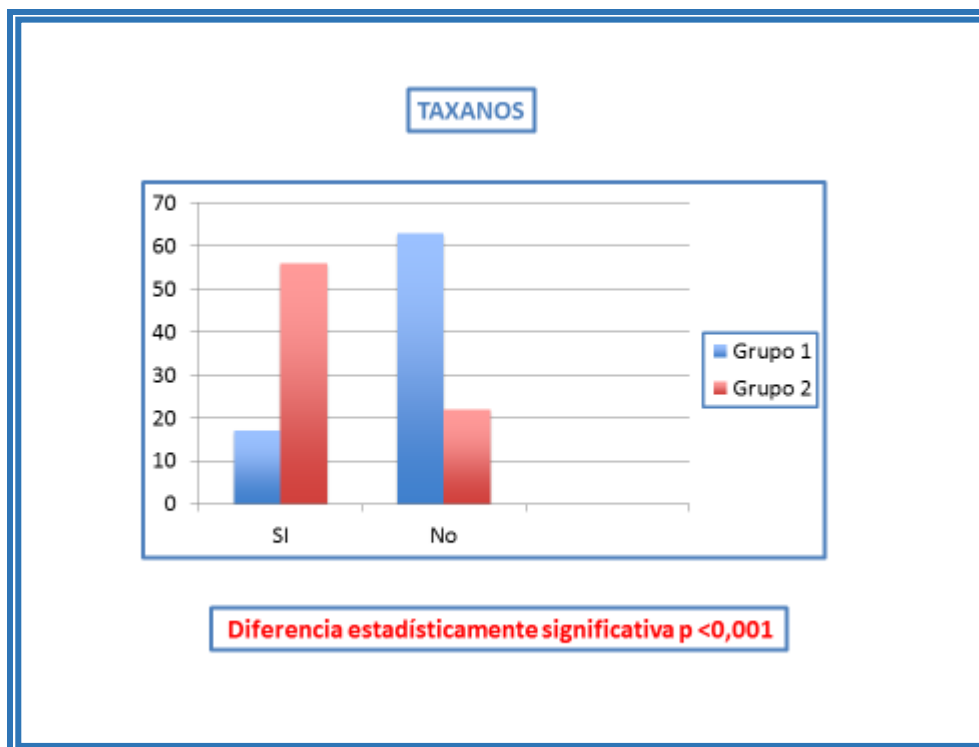


Gráfico 38. QT adyuvante con taxanos

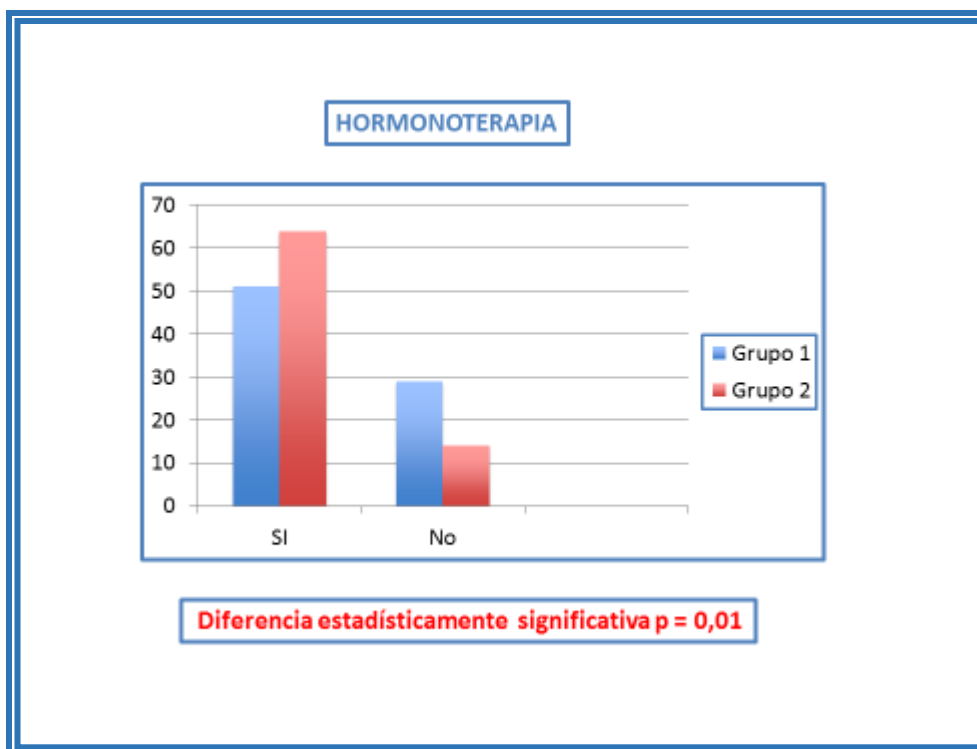


Gráfico 39. Hormonoterapia

VI.2.e Características de complicaciones post- quirúrgicas en los grupos "BSGC" Y "BSGC + ALND"

Los dos grupos de pacientes presentaron un comportamiento estadísticamente diferente en relación con la aparición de complicaciones post-quirúrgicas (tabla 34), así las pacientes del grupo BSGC + ALND en un 80,8% de los casos no presentaron ninguna complicación. Frente al 3,8% de las pacientes del grupo BSGC, en este último grupo la complicación post-quirúrgica de mayor incidencia fue la aparición de hematomas, el 83,8% de pacientes presentaron este tipo de complicación.

Diferencia en la aparición de complicaciones post- quirúrgicas				Sig X ²
		GRUPO		
		BSGC	BSGC + ADLN	
Seroma	n	4	5	<0,001
	% columna	5,0	6,4	
Hematoma	n	67	4	
	% columna	83,8	5,1	
Infección	n	4	4	
	% columna	5,0	5,1	
Otras	n	2	2	
	% columna	2,5	2,6	
Sin complicaciones	n	3	63	
	% columna	3,8	80,8	
Total	n	80	78	
	% columna	100,0	100	

Tabla 34. Diferencia en la aparición de complicaciones post-quirúrgicas

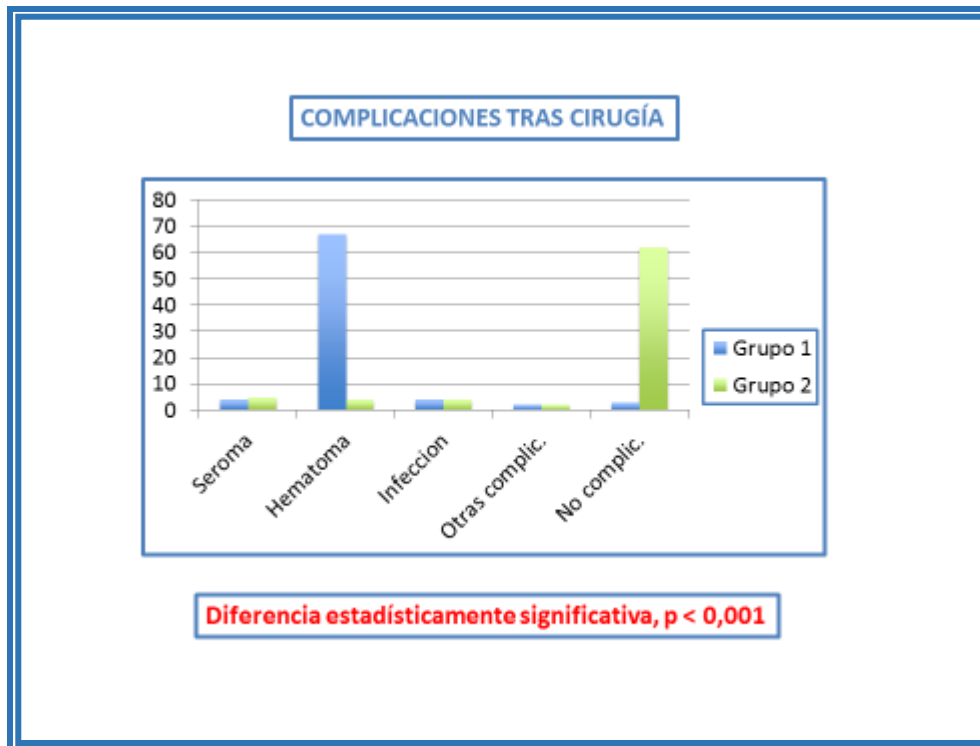


Gráfico 40. Complicaciones tras cirugía

La incidencia de linfedema fue estadísticamente significativa mayor en el grupo de pacientes BSGC + ALND 43,6% vs 13,8% (tabla 35), este grupo presentó un RR de desarrollar linfedema 3,17 veces superior al grupo de pacientes BSGC (RR=3,17; 1,73-5,80), la fracción etiológica del RR, pone de manifiesto que el 68,5% de los casos que desarrollaron linfedema se debieron a la realización de la ALND.

Incidencia de Linfedema por grupo de intervención								
		LINFEDEMA		Total	Sig X ²	RR	IC	Fracción etiológica %
		Sí	No					
BSGC+ALND	n	34	44	78	<0,001	3,17	1,73-5,80	68,5
	% fila	43,6	56,4					
BSGC	n	11	69	80				
	% fila	13,8	86,3					
Total	n	45	113	158				

Tabla 35. Incidencia de Linfedema por grupo de intervención

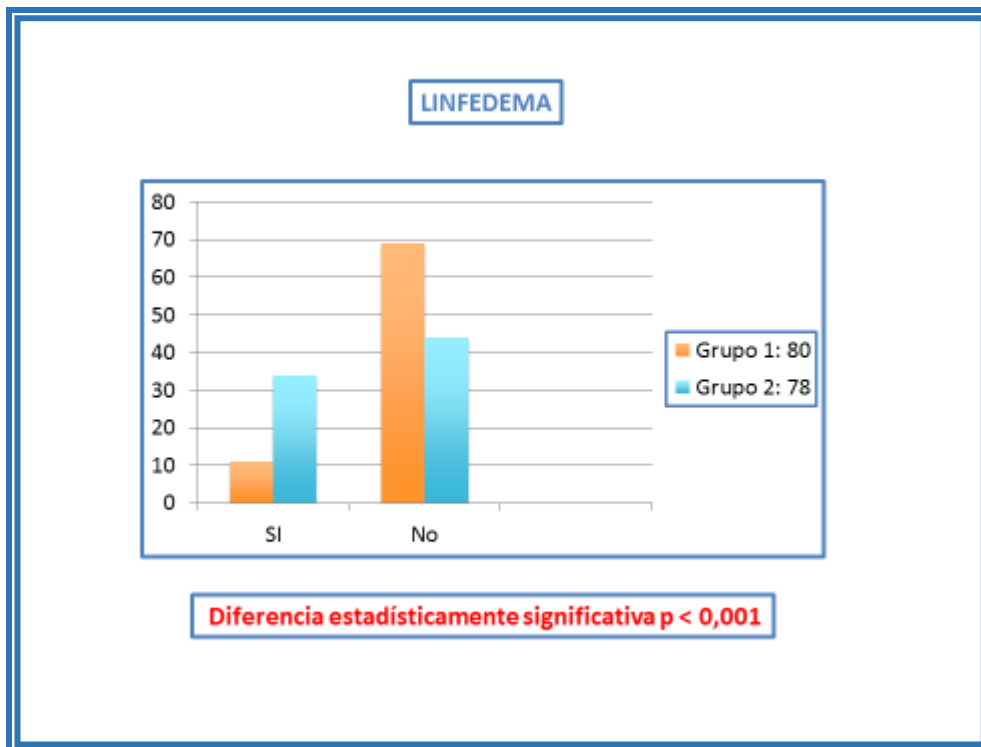


Gráfico 41. Aparición de linfedema

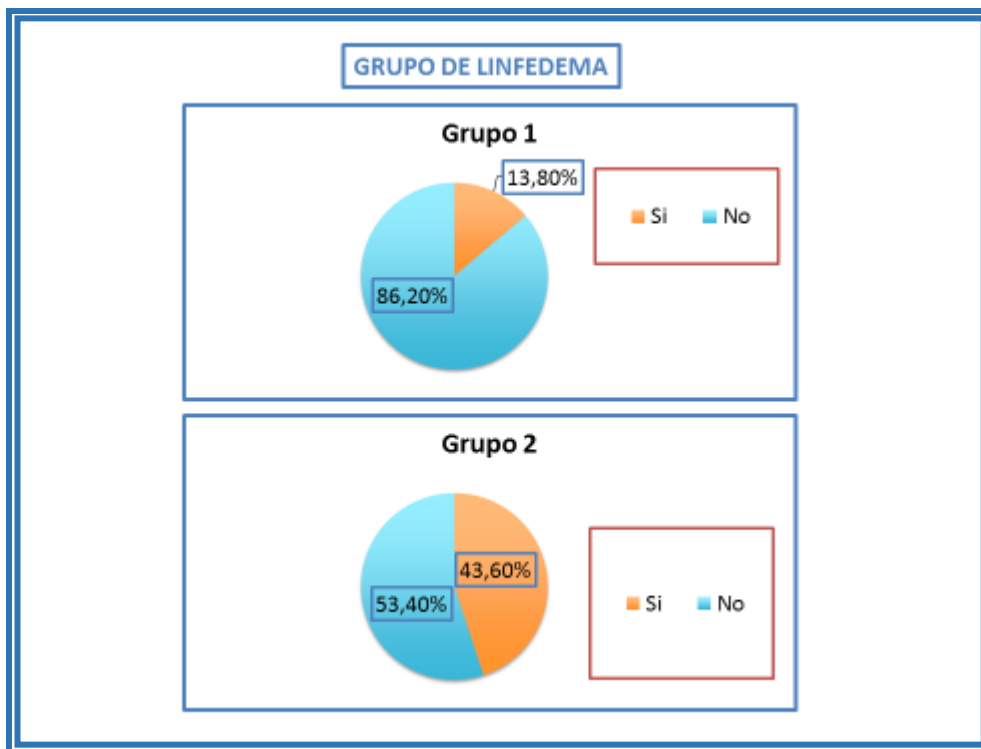


Gráfico 42. Aparición de linfedema por grupos

VI.3 Factores determinantes del linfedema:

VI.3.a Factores clínicos

El análisis de la edad media de las pacientes que desarrollaron linfedema con respecto a las que no lo desarrollaron al finalizar en periodo de seguimiento, indica que éste es independiente de la edad de la paciente.

La edad, en nuestra serie, no parece comportarse como un determinante en el desarrollo de linfedema (tabla 36).

Diferencia de edad media en pacientes con y sin linfedema				
	n	Media	Desviación estándar	T-test
Con linfedema	45	58,1	10,9	0,30
Sin linfedema	113	55,8	12,8	

Tabla 36. Diferencia de edad media en pacientes con y sin linfedema

El desarrollo de linfedema no se relacionó con el lado afecto ($p=0,08$), ni con la presencia de lesiones cutáneas previas ($p=0,74$), ambos aspectos clínicos no se comportaron como determinantes en la aparición del linfedema (tabla 37), si bien en las pacientes con afectación bilateral el riesgo de incidencia de linfedema fue un 83,3%, pero el reducido número de pacientes que presentaron esta localización puede haber determinado el hecho de no identificar una significación estadística.

Riesgo de Incidencia del linfedema y características clínicas			
	LINFEDEMA		Sig χ^2
Lado Dcho.	n	16	0,08
	RI %	23,9	
Lado Izq	n	24	
	RI %	28,2	
Bilateral	n	5	
	RI %	83,3	
Cicatrices	n	3	0,74
	RI %	33,3	
Retracciones	n	8	
	RI %	30,8	
Otras lesiones	n	2	
	RI %	50,0	
Sin lesiones	n	32	
	RI %	26,9	
Total	n	45	
	RI %	28,5	

Tabla 37. Riesgo de Incidencia del linfedema y características clínicas

VI.3.b Factores oncológicos.

El desarrollo de linfedema se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de metástasis y el estadio del cáncer, sin embargo, a pesar de presentarse con un riesgo de incidencia mayor entre pacientes con diagnóstico de Ca. Lobulillar infiltrante, no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de linfedema y tipo de carcinoma (tabla 38).

Dentro de la cohorte el Riesgo de incidencia de linfedema fue menor en pacientes con diagnóstico Ca. Ductal in situ (12%), sin metástasis en ganglio centinela (13,3%) y en pacientes en estadio I (12,7%).

El Riesgo de incidencia de linfedema fue superior en aquellas pacientes que presentaron macrometástasis (43,8%) y cuyo estadiaje era de III A (50%).

La presencia de metástasis, el estadio de desarrollo del Ca., pueden jugar un papel determinante en la aparición del linfedema.

Incidencia del linfedema y características oncológicas de la paciente			Sig X ²
		LINFEDEMA	
Ca ductal infiltrante	n	34	0,08
	RI %	27,0	
Ca ductal in situ	n	2	
	RI %	12,5	
Ca. lobulillar infiltrante	n	6	
	RI %	54,5	
Otros Ca	n	2	
	RI %	50,0	
Sin Metástasis	n	10	<0,01
	RI %	13,3	
Micro Metástasis	n	10	
	RI %	35,7	
Macro Metástasis	n	21	
	RI %	43,8	
Células aisladas	n	2	
	RI %	40,0	
Estadio 0	n	1	0,01
	RI %	25,0	
Estadio I	n	7	
	RI %	12,7	
Estadio IIA	n	18	
	RI %	32,7	
Estadio IIB	n	11	
	RI %	37,9	
Estadio IIIA	n	7	
	RI %	50,0	
Total	n	44	
	RI %	28,0	

Tabla 38. Incidencia del linfedema y características oncológicas de la paciente

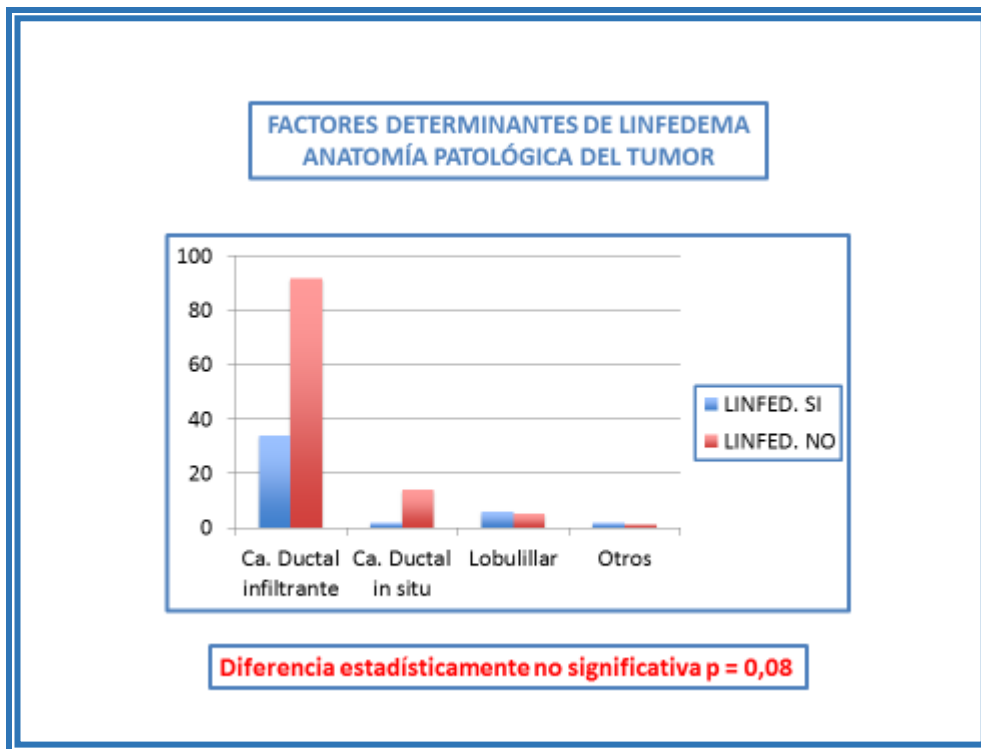


Gráfico 43. Factores determinantes de linfedema. AP del tumor

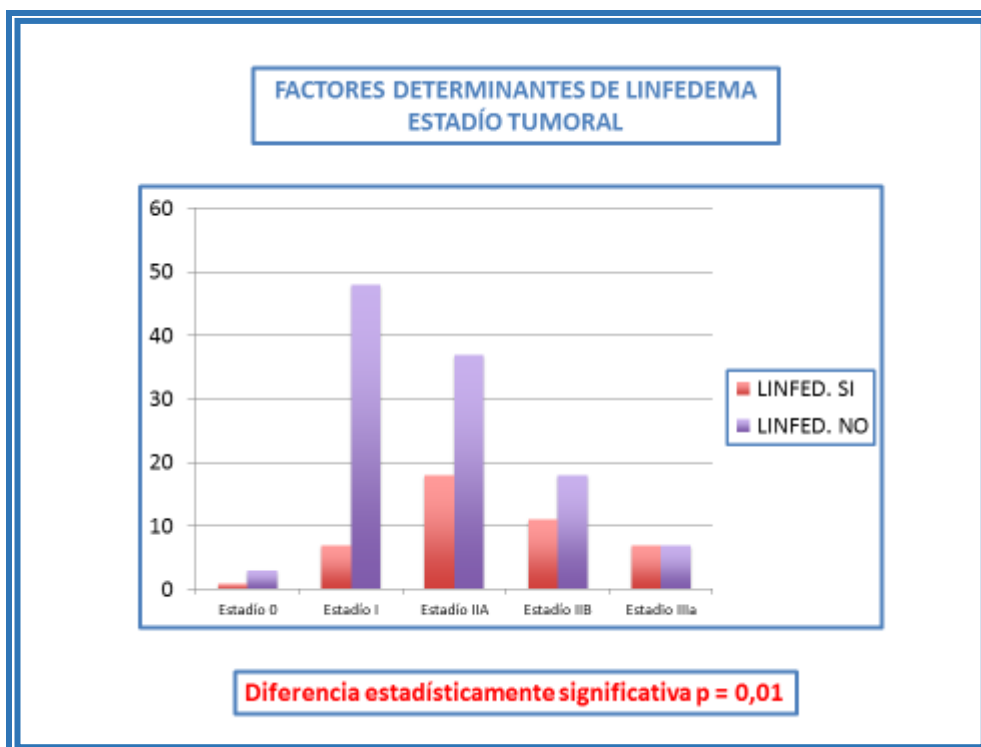


Gráfico 44. Factores determinantes del linfedema. Estadio tumoral

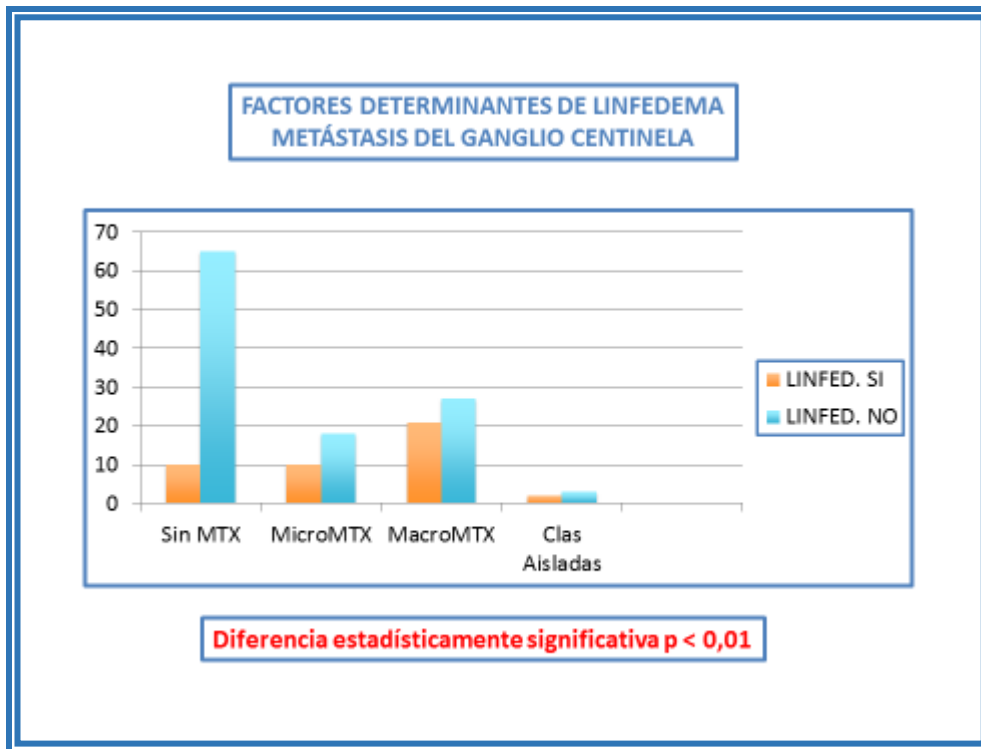


Gráfico 45. Factores determinantes del linfedema. Metástasis del ganglio centinela

3.3- FACTORES QUIRÚGICOS.

En relación con los determinantes quirúrgicos (tabla 39), el desarrollo de linfedema se asoció de forma estadísticamente significativa con la localización de la incisión en el abordaje quirúrgico ($p < 0,01$), no asociándose ni con el tipo de cirugía ($p = 0,57$), ni con la reconstrucción quirúrgica de la mama ($p = 0,23$).

Dentro de la cohorte el Riesgo de incidencia de linfedema fue menor en pacientes con abordaje sólo axilar (4%) y mayor en pacientes cuyo abordaje quirúrgico fue axilar + mamario (45,8%)

Riesgo de Incidencia del linfedema y características del tratamiento quirúrgico			
		LINFEDEMA	Sig X ²
Mama	N	22	<0,01
	RI %	25,9	
Axilar	N	1	0,57
	RI %	4,0	
"Mama+axilar"	N	22	0,23
	RI %	45,8	
Segmentectomía	N	3	0,57
	RI %	21,4	
Tumorectomía	N	16	0,23
	RI %	32,7	
Mastectomía radical modificada	N	16	0,23
	RI %	31,4	
Cuadrantectomía	N	9	0,23
	RI %	21,4	
Sin reconstrucción mamaria	N	38	0,23
	RI %	30,2	
Con reconstrucción mamaria	N	6	0,23
	RI %	19,4	
Total	N	44	0,23
	RI %	28,0	

Tabla 39. Incidencia del linfedema y características del tratamiento quirúrgico

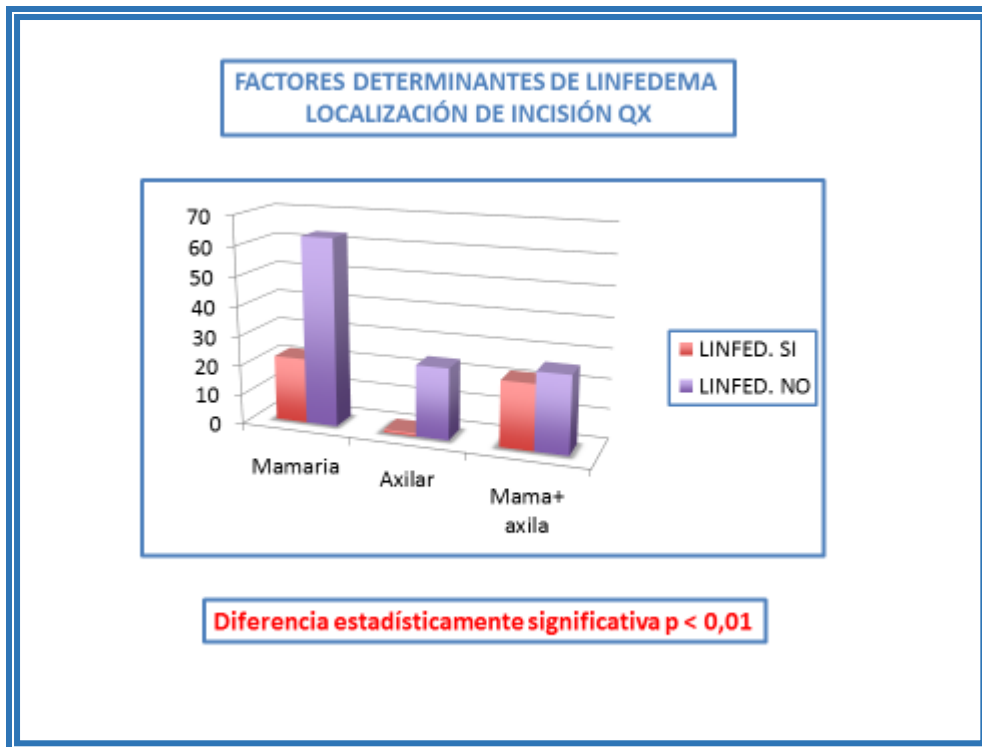


Gráfico 46. Factores determinantes de linfedema. Localización de incisión

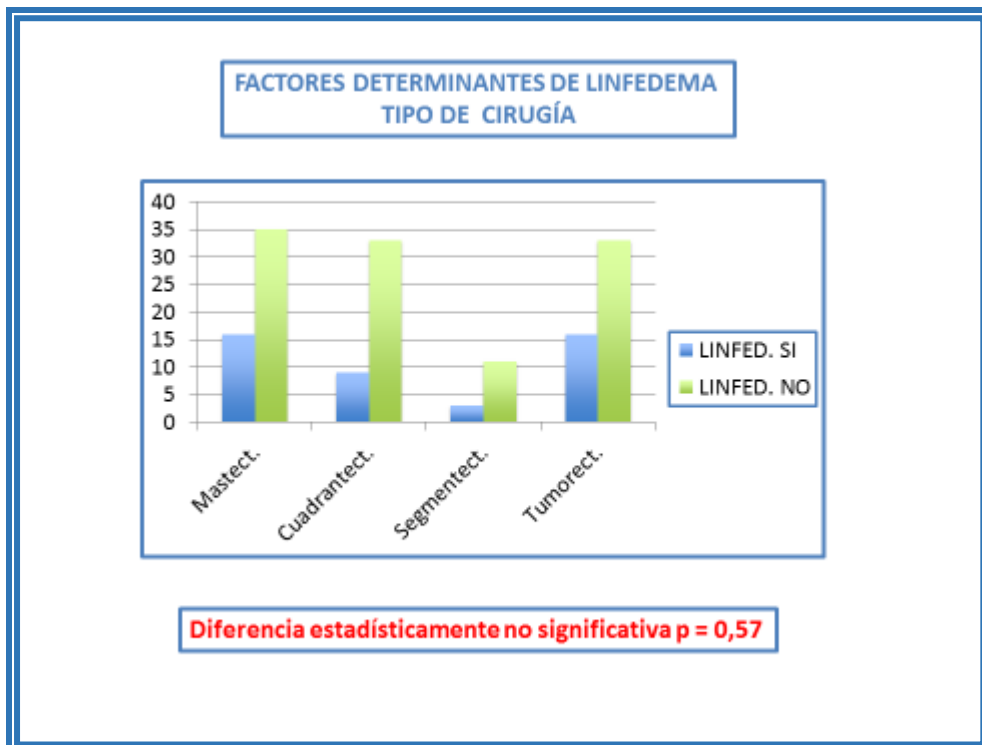


Gráfico 47. Factores determinantes de linfedema. Tipo de cirugía

VI.3.c Factores relacionados con la radioterapia.

En relación con los determinantes relacionados con la radioterapia aplicada (tabla 40), el desarrollo de linfedema se asoció de forma estadísticamente significativa con la radioterapia de pared ($p < 0,01$), no asociándose con ningún otro tipo de radioterapia.

Dentro de la cohorte el Riesgo de incidencia de linfedema fue mayor en pacientes tratadas con radioterapia de pared (71,4%) y Radioterapia combinada (55,6%).

Riesgo de Incidencia del linfedema y tipo de radioterapia			
		LINFEDEMA	Sig X ²
Radioterapia Mamaria	n	26	0,93
	RI %	28,3	
Radioterapia Axilar	n	9	0,07
	RI %	45,0	
Braquiterapia	n	5	0,63
	RI %	33,3	
Radioterapia pared	n	5	<0,01
	RI %	71,4	
Radioterapia combinada	n	5	0,06
	RI %	55,6	
Total	n	44	
	RI %	28,0%	

Tabla 40. Riesgo linfedema y tipo de radioterapia

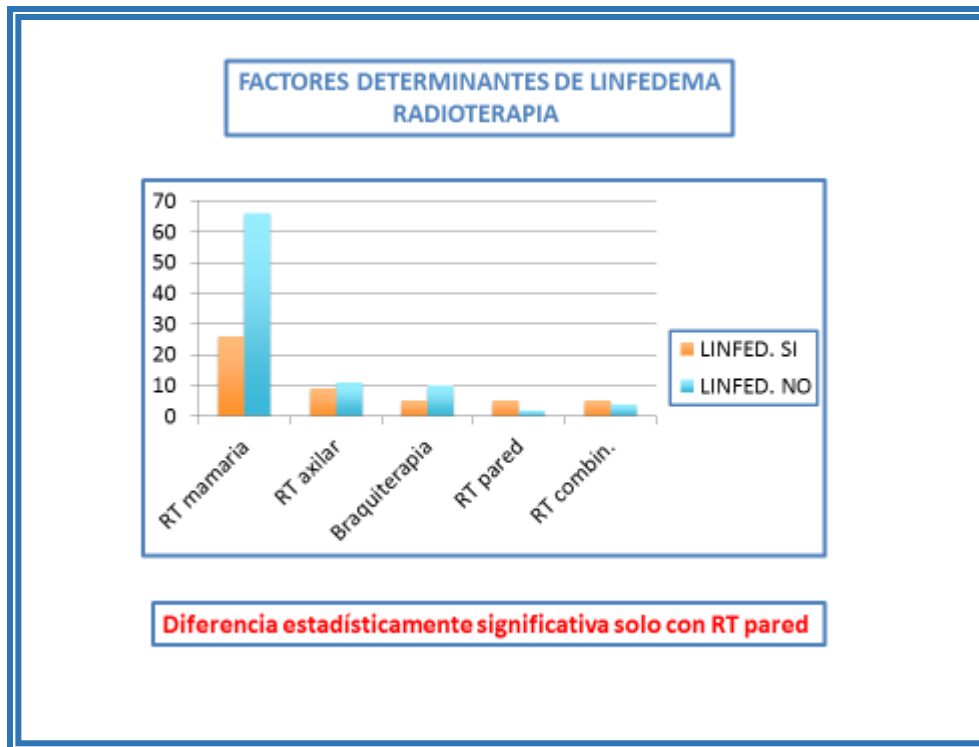


Gráfico 48. Factores determinantes del linfedema. Radioterapia

VI.3.d Factores relacionados con la quimioterapia

En relación con los determinantes relacionados con la quimioterapia aplicada (tabla 41), el desarrollo de linfedema se asoció de forma estadísticamente significativa con haber recibido tratamiento quimioterápico.

Dentro de la cohorte la incidencia de linfedema fue mayor en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (75%) y quimioterapia con taxanos adyuvante (42,5%).

Riesgo de Incidencia del linfedema y tipo quimioterapia			
		LINFEDEMA	Sig X ²
QT Neoadyuvante	N	3	0,03
	RI %	75,0	
QT adyuvante	N	31	0,04
	RI %	34,8	
QT taxanos adyuvante	N	31	<0,01
	RI %	42,5	
Total	N	45	
	RI %% fila	28,5	

Tabla 41. Incidencia del linfedema y tipo quimioterapia

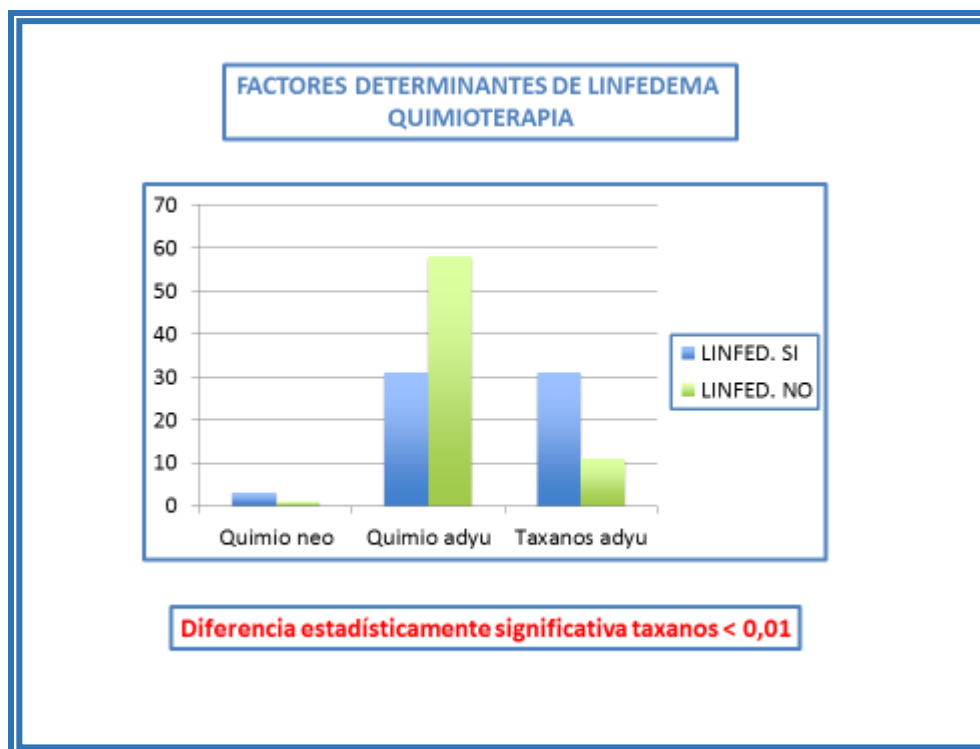


Gráfico 49. Factores determinantes de linfedema. Quimioterapia

VI.3.e Factores relacionados con la hormonoterapia

El Riesgo de Incidencia (RI) de linfedema fue más alta entre el grupo de pacientes que siguieron tratamiento de hormonoterapia (28,7% vs 27,9%), sin embargo, esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa (tabla 42).

Riesgo de Incidencia del linfedema y hormonoterapia			LINFEDEMA	Sig X ²
En tratamiento con hormonoterapia	N	33	0,92	
	RI %	28,7		
Sin hormonoterapia	N	12		
	RI %	27,9		
Total	N	45		
	RI %	28,5		

Tabla 42. Incidencia del linfedema y hormonoterapia

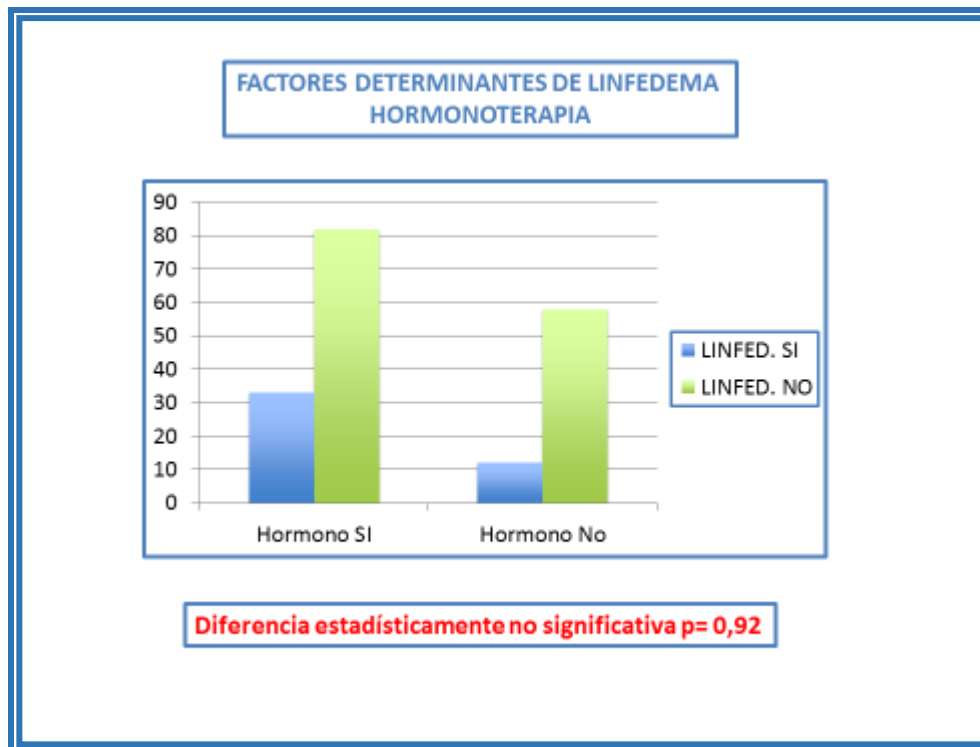


Gráfico 50. Factores determinantes de linfedema. Hormonoterapia

VI.4 Estimación del riesgo relativo

La tabla 43 refleja los 25 factores en presencia de los cuales hemos identificado un Riesgo de incidencia de linfedema superior a la incidencia general de la cohorte (28,5%), de los cuales en 11 factores se identificó una asociación estadísticamente significativa.

Riesgo Relativo de los Factores con un Riesgo de Incidencia de linfedema superior al Riesgo de incidencia global de la cohorte			
	N casos	RR	IC RR
Localización Bilateral	5	3,17	2,03-4,95
Cicatrices	3	1,18	0,45-3,08
Retracciones	8	1,10	0,58-2,08
Otras lesiones	2	1,79	0,65-4,93
Ca lobulillar infiltrante	6	2,6	1,13-3,76
Otros Ca	2	1,79	0,65-4,93
Micro Metástasis	10	1,33	0,75-2,35
Macro Metástasis	21	2,01	1,24-3,23
Cel. aisladas	2	1,42	0,47-4,29
Estadio IIA	18	1,25	0,76-2,06
Estadio IIB	11	1,44	0,83-2,49
Estadio IIIA	7	1,89	1,05-3,42
"Mama+axilar"	22	2,19	1,36-3,53
Tumorectomía	16	1,23	0,74-2,04
Mastectomía radical modificada	16	1,16	0,69-1,93
Sin reconstrucción mamaria	38	1,38	0,68-2,79
Radioterapia Mamaria	26	0,98	0,60-1,62
Radioterapia Axilar	9	1,73	0,99-3,02
Braquiterapia	5	1,19	0,56-2,55
Radioterapia pared	5	2,70	1,57-4,62
Radioterapia combinada	5	2,07	1,09-3,93
QT NEO	3	2,75	1,48-5,12
QT POST	31	1,72	0,99-2,97
QT POST TAXANOS	31	2,58	1,49-4,46
En tratamiento con hormonoterapia	33	1,03	0,59-1,80
BSGC + ALND	34	3,17	1,73-5,80

Tabla 43. Riesgo Relativo de los Factores con un Riesgo de incidencia de linfedema superior al Riesgo de incidencia global de la cohorte

Una vez estimado el Riesgos Relativo, 10 factores (tabla 44) se evidenciaron como factores de incremento del riesgo de desarrollar linfedema, siendo los que presentaron un porcentaje de fracción etiológica superior al 60%: la localización

bilateral (68,5%), la ADLN (68,5%), el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (63,6%), la radioterapia de pared (63,0%), el diagnóstico de Ca lobulillar infiltrante (62,5%) y la quimioterapia con Taxanos adyuvantes (61,2%).

Fracción etiológica del RR de factores determinantes de linfedema con RR Significativo				
	n	RR	IC RR	FE RR %
Localización Bilateral o	5	3,17	2,03-4,95	68,5
BSGC+ALND	34	3,17	1,73-5,80	68,5
QT neoadyuvante	3	2,75	1,48-5,12	63,6
Radioterapia pared	5	2,70	1,57-4,62	63,0
Ca lobulillar infiltrante	6	2,6	1,13-3,76	61,5
QT taxanos adyuvante	31	2,58	1,49-4,46	61,2
Incisión Mama+axilar	22	2,19	1,36-3,53	54,3
Radioterapia combinada	5	2,07	1,09-3,93	51,7
Existencia de macro metástasis	21	2,01	1,24-3,23	50,0
Estadio IIIA	7	1,89	1,05-3,42	47,1

Tabla 44. Fracción etiológica del RR de factores determinantes de linfedema con RR Significativo

VI.5 Análisis ajustado por factor determinante.

Para identificar la influencia atribuida a cada factor que presentó un RR significativo en la aparición del se calculó su efecto ajustando por cada uno del resto de factores.

Para ello se realizó un análisis de regresión logística binaria, siendo la variable dependiente la presencia de linfedema y las covariables aquellos factores que además de presentar un RR significativo, disponía de un tamaño muestral suficiente (tabla 45)

Covariables incluidas en el modelo de Regresión Logística Binaria	
	n
BSGC+ ALND	34
QT taxanos adyuvante	31
Incisión Mama+axilar	22
Existencia de macro Metástasis	21

Tabla 45. Covariables incluidas en el modelo de Regresión Logística Binaria

Para el análisis de regresión se empleó el método de introducción hacia atrás, incluyendo en el primer paso los 10 factores de riesgo, utilizando el estadístico de Wald como test para la eliminación de aquellas variables cuyo coeficiente en el modelo de regresión no fuera estadísticamente diferente de 0.

Para la bondad de ajuste se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow.

El análisis ajustado (tabla 46) identificó dos factores como predictores de la aparición del linfedema: La realización de linfadenectomía y el tratamiento con quimioterapia con taxanos adyuvantes. El test de bondad de ajuste de este modelo evidenció la no existencia de una diferencia significativa entre valores observados y estimados por el modelo (prueba de Hosmer-Lemeshow $p=0,015$).

Modelo de regresión logística binaria en la aparición de linfedema								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)= OR	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
LINFADENECTOMÍA	1,217	,442	7,579	1	,006	3,378	1,420	8,035
TTO CON TAXANOS	,767	,426	3,242	1	,072	2,154	0,934	4,966
Constante	-2,037	,353	33,272	1	,000	,130		

Tabla 46. Covariables incluidas en el modelo de Regresión Logística Binaria

En el modelo ajustado se observa la una modificación la fuerza de asociación (medida por Exp (B)), frente a los valores no ajustados del RR, lo que indica una posible interacción entre estos factores en el complejo etiológico del linfedema.

Para comprobar la existencia de esta interacción de modificó el modelo de regresión incluyendo la variable, Linfadenectomía * TTO con Taxanos, el término de interacción presentó una prueba Wald significativa ($p=0,005$), (tabla 47), con un incremento de la OR para ambos factores (tabla 48).

Modelo de regresión logística binaria en la aparición de linfedema con interacción entre linfadenectomía y tratamiento con taxanos								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B) OR	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
LINFADENECTOMÍA	2,335	,714	10,691	1	,001	10,325	2,548	41,846
TTO CON TAXANOS	2,509	,671	13,979	1	,000	12,292	3,299	45,792
LINFADENECTOMÍA *TTO TAXANOS	-2,440	,875	7,771	1	,005	,087	,016	,485
Constante	-2,691	,517	27,132	1	,000	,068		

Tabla 47. Modelo de regresión logística binaria en la aparición de linfedema con interacción entre ALND y TTO con taxanos

OR crudos y OR de la interacción para el desarrollo de linfedema				
	Exp (B)	OR crudo		OR Interacción Exp(B)
		95% C.I. para EXP(B)		
		Inferior	Superior	
LINFADENECTOMÍA	4,847	2,227	10,552	10,325
TTO CON TAXANOS	3,743	1,790	7,826	12,292
LINFADENECTOMÍA*TTO CON TAXANOS				11,067

Tabla 48. OR crudos y OR de la interacción para el desarrollo de linfedema

En el estudio de la incidencia de linfedema según tratamiento empleado (tabla 49), pone de manifiesto Riesgos de incidencia similares entre pacientes que fueron tratadas sólo con Taxanos, pacientes tratadas sólo mediante linfadenectomía y pacientes en las que se empleó un tratamiento combinado, si bien el RI más elevado correspondió a pacientes tratadas sólo con linfadenectomía, reduciéndose la incidencia si se combina esta técnica quirúrgica con el tratamiento con taxanos, si bien entre las diferentes situaciones de tratamiento no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

Riesgo de Incidencia según tipo de tratamiento empleado				
	n	Casos Linfedema	RI x 100	IC RI
SÓLO QT POST TAXANOS	17	7	41,2	21,6-64,0
SÓLO BSGC+LINFADENECTOMÍA	22	10	45,5	26,9-65,3
TRATAMIENTO COMBINADO	56	21	42,9	30,8- 55,9

Tabla 49. Incidencia según tipo de tratamiento empleado

VII . DISCUSIÓN

Se va a realizar la discusión pormenorizada de los resultados obtenidos según la sistemática mantenida en la presentación de los mismos, es decir, se comienza por comentar incidencia de LF, siguiendo con los resultados de la cirugía axilar, los de la cirugía mamaria, los de la quimioterapia, la hormonoterapia, la radioterapia e incluso se realiza un breve comentario sobre los costes económicos.

En los últimos años, el manejo del CM ha variado de forma relevante. La introducción de la BSGC ha supuesto un cambio fundamental, ya que de ella dependerá la extirpación o no del resto de ganglios axilares y la estadificación del tumor. La significación de las micrometástasis está en debate en la actualidad. A raíz del trabajo de Yi y Giordano,¹⁹⁷ que plantearon que la realización de ALND no parece estar asociada con una mejor supervivencia, existe una tendencia a evitar la ALND en pacientes con micrometástasis en la BSGC.

En la bibliografía, la cirugía axilar, y en particular, la ALND se identifica como el factor de riesgo más importante para el desarrollo del LF, con una incidencia mayor que la BSGC. La radioterapia adyuvante y la terapia sistémica también han mostrado una correlación con el desarrollo del LF. Existen pocos estudios que reportan la asociación del LF la quimioterapia adyuvante y con la cirugía mamaria y no hemos encontrado ninguno en relación con la hormonoterapia.

Con los datos obtenidos se ha realizado la estadística descriptiva y, con el análisis multivariante se ha podido determinar qué variables, de todas las recogidas en principio, ejercen por separado una influencia notable en el LF, habiendo encontrado varias de ellas que, efectivamente influyen.

Mediante la Regresión Logística, hemos anulado los posibles efectos de confusión entre las variables y la influencia sobre ellas de las demás variables, de modo que, el resultado que ofrece para cada variable, no es otra cosa que el resultado exclusivo o independiente determinado por tal variable.

VII.1 Estimación del riesgo relativo

En la tabla 43 se refleja los 25 factores en presencia de los cuales se ha identificado un Riesgo de incidencia de LF superior a la incidencia general de la cohorte (28,5%), de los cuales en 11 factores se identificó una asociación estadísticamente significativa con el LF.

Una vez estimado el Riesgo Relativo, 10 factores (tabla 44) se evidenciaron como factores de incremento del riesgo de desarrollar LF, siendo los que presentaron un porcentaje de fracción etiológica superior al 60%: la localización bilateral (68,5%), la ADLN (68,5%), el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (63,6%), la radioterapia de pared (63,0%), el diagnóstico de Ca lobulillar infiltrante (62,5%) y la quimioterapia con Taxanos adyuvantes (61,2%). De estas variables, la localización bilateral, la QT neoadyuvante, la RT de pared torácica y el Ca lobulillar infiltrante tenían un tamaño muestral pequeño y por ello poco significativo.

VII.2 Análisis ajustado por factor determinante.

Para identificar la influencia atribuida a cada factor que presentó un RR significativo en la aparición del se calculó su efecto ajustando por cada uno del resto de factores.

Para ello se realizó un análisis de regresión logística binaria, siendo la variable dependiente la presencia de LF y las covariables aquellos factores que además de presentar un RR significativo, disponía de un número de casos suficiente (tabla 45): BSGC + ALND, QT con taxanos adyuvante, incisión de mama + axila y existencia de macrometástasis.

El análisis ajustado (tabla 46) identificó **dos factores como predictores de la aparición del linfedema: la realización de linfadenectomía y el tratamiento con quimioterapia con taxanos adyuvantes.**

A continuación, se discuten los resultados de la incidencia del LF y de la influencia sobre el LF de los distintos tratamientos aplicados en el CMP.

Se analizan las aportaciones científicas relevantes aparecidas durante el desarrollo del estudio y se estima las consideraciones futuras sobre el tratamiento del LF en las pacientes con CMP.

VII.3 Análisis de las variables más relevantes.

La edad, en nuestra serie, no parece comportarse como un determinante en el desarrollo de LF (tabla 36). La media de edad agrupada más frecuente se sitúa entre los 50 y 70 años, datos similares a las series publicadas por otros autores como Paskett.¹⁹⁸

El desarrollo de LF no se relacionó con el lado afecto ($p=0,08$), ni con la presencia de lesiones cutáneas previas ($p=0,74$), ambos aspectos clínicos tampoco se comportaron como determinantes en la aparición del LF (tabla 39). En las pacientes con afectación bilateral el riesgo de incidencia de LF fue un 83,3%, pero el reducido número de pacientes que presentaron esta localización puede haber determinado el hecho de no identificar una significación estadística. En la bibliografía no se encontraron estudios que analicen este aspecto.

VII.4 Incidencia de linfedema

Por su elevada incidencia, el LF secundario al CM es con diferencia, el más estudiado en la literatura. La incidencia exacta de LF en las pacientes con CM varía ampliamente en función del tipo de tratamiento recibido y se sitúa entre un 6 y un 70%. Esta complicación eleva de forma importante los costes posquirúrgicos de esta patología.¹⁹⁹

Para Hayes, entre el 10% y el 64% de las mujeres presentaron síntomas de linfedema entre 6 y 36 meses después del tratamiento del CM.²⁰⁰

El LF en muchas ocasiones está infradiagnosticado e infratratado.

Uno de los más grandes estudios prospectivos hasta la fecha, realizado por Norman con una población de 631 mujeres, encontró una incidencia acumulada a los 5 años de LF en pacientes tratadas de CM del 42%.²⁰¹

Para Paskett¹⁹⁸ la incidencia de LF a 3 años fue del 54% al tercer año, y para Kwan²⁰² de un 13,3%.

Aunque la mayoría de estas mujeres experimentan un LF leve, el inicio precoz de los síntomas se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar más tarde un LF moderado a severo.

En nuestra serie la incidencia global de LF fue de un 28,5% a los 5 años.

VII.5 Resultados de la cirugía axilar

En este trabajo, la existencia de metástasis en el ganglio centinela, con independencia de sus características, presentó una incidencia de un 51,9%, siendo las macrometástasis con un 30,8% las de carácter más frecuente. Este dato concuerda con otros estudios que cifran en un 30% la afectación metastásica de la axila en el CM.²⁰³

Un 50,6% de las pacientes fue sometida solo a BSGC y un 49,4% a una ALND.

Cuando se introdujo la técnica del ganglio centinela en las pacientes con CM, se pensó que, al evitar la disección de los ganglios linfáticos, esta técnica eliminaría el riesgo de LF postoperatorio.

Sin embargo, estudios recientes indican que, aunque la incidencia de LF se ve disminuida después de la BSGC, no se elimina el riesgo.

La incidencia encontrada de LF después de ganglio centinela en el CM es aproximadamente un 6%.

La variación de la incidencia del LF tras un CM depende en gran medida del tipo de la cirugía axilar, con mayor incidencia en las pacientes que se someten ADLN. A pesar de ello, hoy en día queda claro que en pacientes sometidas a BSGC, el LF sigue siendo un problema, con una

incidencia nada despreciable, que obliga a un seguimiento cercano para el despistaje y el abordaje prospectivo.

Esta asociación del LF con el tipo de cirugía axilar ha sido expuesta por muchos autores, aunque otros no encuentran esta asociación.^{75, 204, 205, 206, 202, 207}

Las series comparativas sobre incidencia de LF entre BSGC y ALND son múltiples y los resultados obtenidos refieren que la BSGC tiene una menor incidencia de LF.

La revisión de la literatura ha revelado que la incidencia acumulada de LF tras BSGC es del 6,3% (rango de 0% a 23%),^{75, 113, 120, 205, 208, 209,210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220}(Tabla 50) **mientras que tras ADLN es de 22,3% (rango de 11% a 57%).**^{86, 221, 222} (Tablas 51)

REFERENCIA	Nº PACIENTES	TÉCNICA MEDIDA	INCIDENCIA LINFEDEMA, %
Sackey 2014	140	Desplazamiento agua	20
Sagen 2014	187	Desplazamiento agua	3
Velloso 2011	45	Circunferencia	4
Goldberg 2010	600	Circunferencia	5
Lucci 2007	446	Circunferencia	7
Langer 2007	449	Circunferencia	4
Mansel 2006	478	Circunferencia	5
Francis 2006	26	Circunferencia	17
Wilke 2006	2904	Circunferencia	7
Leidenius 2004	92	No informado	4
Ronka 2004	57	No informado	23
Langer 2004	40	No informado	0
Blanchard 2003	683	Circunferencia	6
Haid 2002	57	Circunferencia	4
Swenson 2002	169	Subjetivo	9
Sener 2001	303	No informado	3
Schrenk 2000	35	No informado	0
Total: 17	6711		Media: 7 Rango: 0-23 Incidencia acumulada: 6.3

Tabla 50. Estudios sobre Evaluación del Linfedema después de BSGC para tratamiento del Cáncer de Mama

REFERENCIAS	Nº PACIENTES	TÉCNICA MEDIDA	INCIDENCIA LINFEDEMA, %
Sackey 2014	194	Desplazamiento agua	45
Sagen 2014	204	Desplazamiento agua	17
Rutgers 2013	744	No informado	28
Ashikaga 2010	1975	Desplazamiento agua	14
Teshome 2014	853	Circunferencia	40
Lucci 2007	445	Circunferencia	11
Langer 2007	210	Circunferencia	19
Francis 2006	73	Circunferencia	47
Mansel 2006	403	Circunferencia	13
Haid 2002	140	Circunferencia	27
Swenson 2002	78	Subjetivo	17
Schrenk 2000	35	No informado	57
Total: 12	5354		Media: 28 Rango: 11-57 Incidencia acumulada: 22.3

Tabla 51. Estudios sobre Evaluación Linfedema después de Linfadenectomía Axilar para Tratamiento del Cáncer de Mama

Además de estas tablas, publicadas por Shaitelman²²³ que presentan los resultados de incidencia de distintas series, hemos encontrado otros estudios no incluidos en ellas, como el de Veronesi,²²⁴ Mc Laughlin²²⁵ y Yang,²⁰⁴ que también aluden a la menor incidencia de LF si comparamos BSGC y ALND.

Así, recientemente, Gebruers²²⁶ realiza una revisión sistemática de 28 artículos con un total de 9588 pacientes con CM y BSGC negativa. La incidencia general del LF en estas pacientes varió de 0% a 63,4%. Esta amplia gama de incidencia

la atribuyen a las diferentes evaluaciones y criterios que se utilizaron para el diagnóstico de LF.

227

Tsai²⁰⁷ realizó un metaanálisis sobre los factores de riesgo de desarrollar LF, apreciando que el riesgo de LF aumenta tras la ALND comparada con la realización de una BSGC o con ninguna disección axilar.

A pesar de ello, como vemos en la tabla hay autores como Langer, Shrenk y otros como Ya Chen²⁰⁶ que no encontraron aumento en la incidencia de linfedema con la QX axilar.

La incidencia de LF obtenida fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) mayor en el grupo de pacientes BSGC + ALND 43,6% vs 13,8% (tabla 35), este grupo presentó un RR de desarrollar LF 3,17 veces superior al grupo de pacientes BSGD (RR=3,17; 1,73-5,80), la fracción etiológica del RR, pone de manifiesto que el 68,5% de los casos que desarrollaron LF se debieron a la realización de la ALND.

Al comprar con nuestros resultados, vemos que nuestras cifras de incidencia son algo más elevadas que la media, y posiblemente se deba a que en nuestro hospital el seguimiento tras la QX a las pacientes con CM está muy protocolizado y se diagnostican en estadíos muy iniciales.

En nuestro estudio la ALND es uno de las dos variables que se establecen como predictoras de la aparición del LF.

VII.6 Resultados de la cirugía mamaria

En nuestro estudio el 67,3% de las pacientes fue sometida a Qx conservadora y se realizó una mastectomía en un 32,7%.

En relación con los determinantes quirúrgicos (tabla 39), el desarrollo de LF no se asoció ni con el tipo de cirugía ($p=0,57$), ni con la reconstrucción quirúrgica de la mama ($p=0,23$).

Varios autores coinciden con nuestros datos, ya que tampoco encuentran relación entre el LF con el tipo de cirugía mamaria^{228, 206} Sin embargo otros si encuentran esa correlación como Yang,²⁰⁴ que relacionan el LF con la mastectomía y Tsai²²⁷ que encontró que el riesgo de padecer LF se incrementa después de la mastectomía comparada con la tumorectomía. Hayes²²⁹ también refiere que la cirugía más extensa de mama eleva la probabilidad de padecer un LF independientemente de la extensión de la disección axilar.

Miller²³⁰ evaluó la incidencia de LF en pacientes sometidas a mastectomía en las que se realizó BSGC, en comparación con la ALND ambas con o sin RT. La RT incluía irradiación de pared torácica con o sin RT ganglionar. A los dos años, la incidencia de LF acumulada fue: 10.0% en BSGC + RT comparada con 19.3% en ALND sin RT, y 30.1% en ALND + RT. La más baja fue de 2.19% en SLNB sin RT. Concluye que la BSGC con o sin RT disminuye el riesgo de LF en pacientes sometidas a mastectomía.

No hemos encontrados estudios de LF, que seleccionen como único tratamiento aplicado en CMP la mastectomía, sino que casi siempre va asociada a otros tratamientos.

VII.7 Resultados de la quimioterapia: Impacto de la QT sobre el LF

En el análisis de las características oncológicas de nuestras pacientes (tabla 14), el carcinoma que presenta una mayor incidencia fue el Carcinoma ductal infiltrante, que lo presentó un 80,3% de las pacientes. En relación con el estadiaje el 70% de los casos se encontraban en un Estadío I o IIA.

En relación con el tratamiento quimioterápico éste fundamentalmente se aplicó post-cirugía (56,3%) y en un 46,2% las pacientes recibieron quimioterapia con taxanos.

El desarrollo de LF se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de metástasis y con el estadío del CM, sin embargo, no se evidenció

una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de LF y tipo de carcinoma (tabla 38).

Dentro de la cohorte, el Riesgo de incidencia de LF fue menor en pacientes con diagnóstico Ca. Ductal in situ (12%), sin metástasis en ganglio centinela (13,3%) y en pacientes en estadio I (12,7%).

El Riesgo de incidencia de LF fue superior en aquellas pacientes que presentaron macrometástasis (43,8%) y cuyo estadiaje era de III A (50%).

La presencia de metástasis y el estadio de desarrollo del Ca., pueden jugar un papel determinante en la aparición del LF.

Todos estos datos se correlacionan con el hecho de que la presencia de metástasis en el ganglio centinela y el estadio IIIA (diseminado a los ganglios axilares), va asociada a la realización de una ALND y ésta, como hemos visto, está asociada al LF.

En relación con los determinantes relacionados con la quimioterapia aplicada (tabla 41), el desarrollo de LF se asoció de forma estadísticamente significativa con haber recibido tratamiento quimioterápico.

Dentro de la cohorte la incidencia de LF fue mayor en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (75%) y con quimioterapia con taxanos adyuvante (42,5%).

En nuestro estudio las pacientes tratadas con QT neoadyuvante fueron pocas (N=4) por lo que es difícil sacar conclusiones fiables, pero la QT con taxanos sí se asoció de forma significativa con mayor riesgo de LF.

Distintos autores encuentran que la QT es un predictor significativo de LF.^{231, 228}

Para Kim,²³² los factores de riesgo asociados con el LF son el número de ganglios linfáticos axilares extirpados, la QT adyuvante, y la RT adyuvante supraclavicular.

En el estudio de Cariati,²³³ el 27,1% de las pacientes con CM desarrollaron LF. La administración de taxanos mostró una fuerte asociación con el desarrollo de

LF, un 33,5% de las pacientes que recibieron taxanos desarrollaron LF. La administración de taxanos triplicó el riesgo de desarrollar LF, predominantemente de forma adyuvante. Los taxanos tras la ALND se mostraron como fuerte factor de riesgo independiente. Se cree que los taxanos ejercen un efecto antilinfangiogénico, inhibiendo el proceso de regeneración linfática que previene el desarrollo del LF.

No se observó dicho aumento cuando se administraron los taxanos en el entorno neoadyuvante. Los taxanos adyuvantes son más deletéreos que los neoadyuvantes.

Estos datos coinciden con los nuestros.

Para Swaaroop²³⁴, el tratamiento quimioterápico adyuvante con taxanos en el CM, se asocia con retención de fluidos en las extremidades, pero la asociación con el desarrollo del LF no está clara.

Los pacientes que reciben quimioterapia con taxanos, no presentaron un mayor riesgo de LF en comparación con los pacientes que no recibieron quimioterapia o quimioterapia adyuvante sin taxanos. Los tratados con docetaxel pueden experimentar hinchazón leve, pero esto no se traduce en un linfedema posterior.

Para Lee,²³⁵ los taxanos pueden causar un aumento de líquido extracelular. Evidenció que los taxanos aumentan el volumen de líquido extracelular en ambas extremidades superiores e inferiores, que no se observó después de la quimioterapia con antraciclinas. El brazo del lado de la cirugía fue el preferentemente afecto, pero el aumento del líquido extracelular apareció en los cuatro miembros. El edema se resolvió a los seis meses después de la finalización de la quimioterapia, excepto en el brazo de la cirugía, donde persistió.

Según Kilbreath,²³⁶ el LF que aparece en el primer año es probable que sea transitorio, y los factores como la QT con taxanos influyen en el riesgo de desarrollarlo.

VII.8 Resultados de la hormonoterapia.

El 72,8% de las pacientes recibieron hormonoterapia (tabla 26)

El Riesgo de Incidencia (RI) de LF fue más alta entre el grupo de pacientes que siguieron tratamiento de hormonoterapia (28,7% vs 27,9%), sin embargo, esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa (tabla 42).

De forma que en nuestro estudio no existe relación con el LF, y tampoco se han encontrado en la bibliografía estudios que correlacionen de forma independiente HT y LF.

VII.9 De los resultados de la Radioterapia: Impacto de la RT sobre el linfedema

Con respecto a la radioterapia aplicada en nuestras pacientes, (tabla 25) el 64,6% de las pacientes recibieron algún tipo de tratamiento mediante radioterapia, siendo la técnica de aplicación más frecuente la RT mamaria (58,6% de las pacientes).

En relación con los determinantes relacionados con la radioterapia aplicada (tabla 40), el desarrollo de LF se asoció de forma estadísticamente significativa con la radioterapia de pared torácica ($p < 0,01$), no asociándose con ningún otro tipo de radioterapia, pero la N fue baja ($n = 5$).

Dentro de la cohorte el Riesgo de incidencia de LF fue mayor en pacientes tratadas con radioterapia de pared (71,4%) y Radioterapia combinada (55,6%).

Existen pocos estudios que incluyan información detallada del tipo y lugar de radiación como parte de los tratamientos del CM. Por ello, es difícil separar los efectos de la radiación de los efectos de las demás terapias, en la aparición del LF.

Se cree que la radioterapia aumenta el riesgo de LF asociado al CM, pero aislar su contribución de la de la cirugía es difícil.^{86,212, 221, 237} (Tabla 52)

En una revisión sistemática reciente, realizada por Cormier,²³⁸ analizó la influencia de la radioterapia en el LF tras CM y encontró una incidencia de LF en pacientes tratados con irradiación mamaria y de pared torácica del 14,5%, del 31,5 % para los pacientes tratados con irradiación de la mama, pared torácica y región supraclavicular, y del 41,4 % en caso de irradiación de la mama, pared torácica, supraclavicular y axila.

REFERENCIA	SEGUIMIENTO	BSGC + RT MAMA	LA + RT MAMA	BSGC + RT MAMA + RT AXILA	LA + RT MAMA	LA + RT MAMA + RT AXILA
INCIDENCIA LINFEDEMA, %						
NSABP B-32	36 meses	8	14			
ACOSOG Z0011	12 meses	6	11			
EORTC AMAROS	5 años			14	28	
NCIC-CTG MA.20	5 años		4.2			7.3

Tabla 52. Estudios sobre Incidencia de Linfedema según Tratamientos Cormier

Varios autores consideran la RT como un indicador pronóstico independiente para LF.^{204, 239, 240}

Para Hinrichs,²⁴¹ los factores predictivos significativos de LF son, la dosis de RT, la irradiación posterior axilar y haber realizado el tratamiento de RT antes de 1999.

Coen,²⁴² encontró que la probabilidad de LF en pacientes tratadas con cirugía conservadora es del 1,8% en la RT mamaria y del 8,9% en la RT axilar.

Tsai²²⁷ en un metaanálisis sobre los factores de riesgo de LF, refiere que el riesgo de padecer LF del brazo se relacionó con la RT. Este aumento del riesgo también es reseñado por Tanguay²⁴³

Guenzi²⁴⁴ analizó el efecto de la RT leve de los ganglios linfáticos infra-supraclavicular después de la disección axilar y el impacto en la toxicidad tardía. Todos los pacientes recibieron un RT hipofraccionada leve mamaria y en fosa infra-supraclavicular más una dosis en la zona de la tumorectomía. Concluyen que la irradiación de los ganglios infra-supraclaviculares puede ser un tratamiento seguro y eficaz, sin evidencia de un aumento de aparición del LF relacionado con la RT.

Para Wernicke,²⁴⁵ la cirugía conservadora de la mama mediante tumorectomía y RT mamaria adyuvante logra un excelente control local. Con un seguimiento a largo plazo de 10 años compara, pacientes con CM precoz, tratados con RT mamaria sin RT axilar tras BSGC negativa frente a ALND. La RT se administró en la mama, sin RT axilar. El LF apareció en el 4,6% en BSGC y en el 34,8% de la ALND. Se deduce que este tratamiento ofrece excelentes tasas de curación a largo plazo, evitando la morbilidad asociadas con ALND o la RT axilar.

Brown²⁴⁶ hizo una revisión del papel de la RT en CM, de su toxicidad asociada y de los esfuerzos para reducir dicha toxicidad. Esta toxicidad de la RT se asocia al LF como complicación potencial del tratamiento del CM.

La radiación a los ganglios linfáticos regionales ha demostrado que aumenta el riesgo de LF, en comparación con la radiación mamaria o de la pared torácica sola. Una publicación reciente informó un riesgo 3 % de LF sin radiación, el riesgo de 3,1 % con radiación sólo en mama o pared, y del 21,9 % con radiación de ganglios supraclaviculares.²⁴⁷

Un ensayo clínico internacional reciente evalúa la ADLN frente axilar RT en mujeres con BSGC positiva, y encuentra una reducción del LF en las pacientes que recibieron radioterapia axilar en comparación con la ADLN (10% vs 21% a los 5 años).²⁴⁸

Durante mucho tiempo se ha pensado que la RT adyuvante en cualquiera de sus formas, aumenta el riesgo de LF; sin embargo, datos recientes han puesto esta creencia en tela de juicio.

Posiblemente el uso de técnicas de RT más anticuadas haya contribuido a que hace años la relación del LF con la RT fuese más evidente. Actualmente con los aceleradores lineales, (en nuestro hospital desde el año 2000), el cálculo de las dosis es más minucioso y personalizado, mejorando la distribución y eliminando zonas de sobredosificación.

Las técnicas de RT han avanzado y seguirán evolucionando de manera espectacular, ofreciendo una mayor precisión y reproducibilidad de la administración del tratamiento.

Este aumento de la sofisticación de la RT promete mejorar los resultados, mediante el mantenimiento o la mejora de la eficacia y la reducción de toxicidad.

En la actualidad existe evidencia significativa de que la radiación mamaria por sí sola no da lugar a un mayor riesgo de LF.²⁴⁹ Ya-Chen²⁰⁶ no encontró relación entre RT y LF. Goodwin²⁵⁰ realizó una revisión de la Cochrane sobre carcinoma ductal in situ y concluyó que no hay toxicidad de la RT a largo plazo.

De esta forma se controlan mejor los efectos adversos de la RT y los estudios más recientes no encuentran tanta asociación entre LF y RT.

En nuestro estudio, el LF sólo se asoció estadísticamente con la RT de pared torácica ($p < 0,01$), pero la $N = 5$, hace difícil su valoración y extrapolación.

Por todo lo expuesto, el asesoramiento y las estrategias de prevención son de suma importancia en las mujeres que reciben RT axilar y en las sometidas a la ADLN.

VII.10 Costes:

VII.10.a Modelo de vigilancia prospectiva

La detección y la intervención precoz han demostrado ser el tratamiento más adecuado y eficaz para la gestión de los síntomas del LF durante toda la vida.^{251,131}

En 2012, Stout et al²⁵² presentaron un modelo de vigilancia prospectiva para la rehabilitación y la identificación precoz del LP en las mujeres con CM. Este modelo promueve la vigilancia de los problemas físicos que se asocian con los tratamientos del CM.

Proporciona oportunidades para la educación y reducción de riesgos y facilita la identificación precoz del LF, que a su vez permite la intervención precoz con programas de gestión de la actividad física y el peso.

Este modelo ha demostrado eficacia clínica en la identificación temprana y en el tratamiento del linfedema.^{253, 254}

Como ya hemos reseñado, entre el 10% y el 64% de las mujeres presentan síntomas de LF entre 6 y 36 meses después del tratamiento del CM.²⁰⁰

Identificar y tratar el linfedema de forma precoz, reduce el impacto en los resultados funcionales y mejora la calidad de vida. También reduce los costes asociados al tratamiento.²⁵⁵

Un modelo de vigilancia prospectiva de este tipo se debería ofertar como prestación para la atención integral a los pacientes con CM, con la finalidad de mejorar los parámetros de salud en esta población.^{256, 257, 258}

VII.10.b Impacto del linfedema:

El LF es un problema de salud importante para los pacientes que sobreviven a un CM.²⁵⁹

A pesar de los resultados adversos asociados a esta patología, menos de 30% de las mujeres buscan atención médica para manejo de los síntomas derivados del LF que puede afectar a la calidad de vida de forma severa.

La calidad de vida es una estructura multidimensional que comprende parámetros que pertenecen a varios dominios que incluyen el emocional, el funcional, el social/familiar y el físico.²⁶⁰

Las medidas de bienestar emocional incluyen la percepción de sentimientos que van desde la alegría a la angustia.

El bienestar funcional se identifica con la habilidad personal para realizar las AVD, como vestirse, bañarse, realizar tareas domésticas entre otras.

El bienestar social incluye sentimientos relacionados con la cantidad y calidad de las relaciones con amigos y familiares, así como interacciones sociales más amplias.

En el bienestar físico, el dominio que más se afecta en el LF e incluye ámbitos relacionados con el dolor.

Se han utilizado muchos instrumentos para evaluar los síntomas específicos del LF.^{261, 262, 263}

Existen dos instrumentos sobre la calidad de vida validados específicamente para el LF secundario a CM: the Wesley Clinic Lymphedema Scale and the Upper Limb Lymphedema-27 questionnaire.^{264, 265}

VII.10.c Impacto económico

Los pacientes que tienen LF, no sólo generan mayores costes de tratamiento, sino que también tienen más ingresos hospitalarios por celulitis.²⁵⁵

Como ya hemos referido, la vigilancia prospectiva es útil para la identificación y el abordaje terapéutico precoz, proporcionando una importante medida de ahorro.

Stout comparó los costes directos del tratamiento de LF de inicio precoz con los costes del tratamiento tradicional mediante TFC y encontró un ahorro potencial de más de \$ 2400 por paciente/año, cuando se utiliza el modelo de vigilancia prospectiva.¹⁹⁵

Aunque se precisan más análisis económicos, un enfoque prospectivo de vigilancia puede reducir el impacto financiero de esta patología tan prevalente para así poder conservar recursos sanitarios.

La evidencia sugiere que la rehabilitación y el ejercicio son eficaces en la prevención de los efectos secundarios físicos del tratamiento del CM.

El modelo de vigilancia prospectiva de rehabilitación mediante la educación y la información sobre los efectos secundarios del tratamiento, la reducción de la incidencia y la carga de efectos secundarios a través de la identificación y el tratamiento precoz y mejorar el acceso a tiempo a la rehabilitación

La integración del ejercicio como un componente del modelo, beneficia a los pacientes en cada fase de su enfermedad, destacando la importante contribución del ejercicio para la salud global y la supervivencia.

El modelo de vigilancia prospectiva de rehabilitación puede satisfacer estas evidentes necesidades, a menudo expresadas por las pacientes de información, orientación e intervención para abordar y potencialmente mejorar, la calidad de vida de las pacientes con CM.

Por todo ello, siguiendo nuestro modelo operativo, elevamos a la categoría de Conclusiones las que se exponen seguidamente.

VIII CONCLUSIONES

Hoy por hoy, el linfedema después del tratamiento del cáncer de mama, sigue teniendo una importante morbilidad y un coste elevado derivado de su tratamiento. La gestión más razonable de este proceso y los nuevos enfoques preventivos nos permiten seguir mejorando en este campo.

Es importante evaluar cuidadosamente no sólo los síntomas del linfedema, sino también su impacto en la calidad de vida en general y en el bienestar de la paciente.

Las recientes mejoras en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, incluyen una imagen más precisa de los vasos linfáticos y un perfil genético para un tratamiento personalizado.

Los avances en la identificación de linfedema permiten aumentar la capacidad de identificar a las pacientes de alto riesgo de desarrollar linfedema, para poder tratarlas de forma precoz.

Todo ello augura mejoras en el manejo de este proceso crónico y progresivo.

- La incidencia de linfedema que se ha objetivado tras la realización de la BSGC fue del 13,8%, mientras que la presentada tras la ALND supuso un 43,6%.
- La incidencia total de linfedema en el cáncer de mama precoz fue de un 28,48%.
- Los dos factores de riesgo observados para la predicción del desarrollo del linfedema en el cáncer de mama precoz, fueron la linfadenectomía y la administración de taxanos como quimioterapia adyuvante.
- Insistir en la evaluación y seguimiento prospectivos de todas las pacientes con cáncer de mama precoz, independientemente del tratamiento específico al que sean sometidas, con la finalidad de proporcionar educación terapéutica, seguimiento y tratamiento precoz, para evitar las repercusiones tanto físicas como sobre la calidad de vida.

- La aplicación de una plataforma de Tele-Rehabilitación, es una herramienta válida y consistente para fidelizar a las pacientes en el seguimiento de los objetivos terapéuticos.
- Es evidente que todas estas medidas, su implantación y desarrollo supondrían importantes mejoras en el tratamiento del cáncer de mama precoz, tanto en el aspecto terapéutico, como en el económico.

IX ANEXOS

IX.1 Relación de Ilustraciones

Ilustración 1. Riesgo de cáncer de mama en la población española ³	3
Ilustración 2. Sistema linfático mamario.....	20
Ilustración 3. Tamaño tumoral	20
Ilustración 4. Imagen de HER2.....	24
Ilustración 5. BSGC Tomada de la página oficial de American Cancer Society .	39
Ilustración 6. Linfedema miembro superior	41
Ilustración 7. Medición de volumen por desplazamiento de agua	50
Ilustración 8. Medición de volumen por circimetría	50
Ilustración 9. Plataforma web linfedema	71
Ilustración 10. Vídeos DLM.....	71
Ilustración 11. Protocolo de Rehabilitación de Cáncer de Mama.....	85
Ilustración 12. Protocolo de Rehabilitación de Cáncer de Mama.....	85
Ilustración 13. Protocolo de Rehabilitación de Cáncer de Mama.....	86

IX.2 Relación de Tablas

Tabla 1. Frecuencia de cáncer en España ²	3
Tabla 2. Clasificación del T. Fuente: adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7. ^a edición 2010	9
Tabla 3: Clasificación anatómica de la N	10
Tabla 4. Clasificación clínica y patológica de la N. Fuente: adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7. ^a edición 2010	11
Tabla 5. Clasificación de la M. Fuente: adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7. ^a edición 2010.....	12
Tabla 6. Estadificación del CM.....	13

Tabla 7. Clasificación del cáncer de mama basado en criterios TNM de la American Joint Committee on Cancer classification (adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 7.a edición, 2010).....	14
Tabla 8. Tipos histológicos de cáncer de mama y grado de invasión	15
Tabla 9. Estadiaje linfedema según la Sociedad Internacional de Linfología....	57
Tabla 10. Variables a estudio	90
Tabla 11. Edad media de la muestra.....	95
Tabla 12. Distribución de la muestra por grupo de edad	96
Tabla 13. Clínica presentada por los casos	96
Tabla 14. Características oncológicas de los pacientes	98
Tabla 15. Distribución de la media de edad según grupo de lado afecto y presencia de lesión cutánea	101
Tabla 16. Distribución de la media de edad según grupo de localización del ganglio y presencia de lesión cutánea.....	102
Tabla 17. Distribución del tipo de Ca. según lado afecto	103
Tabla 18. Distribución del estadiaje del Ca. según lado afecto	103
Tabla 19. Distribución de la presencia de metástasis ganglio centinela.....	103
Tabla 20. Distribución del tipo de Ca. según estadio	104
Tabla 21. Relación tipo de Ca. y presencia de metástasis	105
Tabla 22. Presencia de metástasis en ganglio centinela en Ca. Ductal y Ca. lobulillar.....	106
Tabla 23. Distribución de la muestra según estadiaje y presencia de metástasis en ganglio centinela	106
Tabla 24. Distribución de la muestra según intervención quirúrgica	107
Tabla 25. Distribución de la muestra según tipo de tratamiento con radioterapia y radioterapia combinada.....	110
Tabla 26. Distribución de la muestra según tipo de tratamiento farmacológico	114
Tabla 27. Incidencia de aparición de complicaciones postquirúrgicas	116
Tabla 28. Comparación de la edad media entre grupos.....	118

Tabla 29. Comparación del lado afecto e incidencia de lesiones cutáneas previas	119
Tabla 30. Comparación de las variables oncológicas entre los grupos	120
Tabla 31. Comparación de las variables quirúrgicas entre los grupos	125
Tabla 32. Diferencia en la técnica de radioterapia aplicada.....	127
Tabla 33. Diferencias en el tratamiento médico aplicado	129
Tabla 34. Diferencia en la aparición de complicaciones post-quirúrgicas.....	132
Tabla 35. Incidencia de Linfedema por grupo de intervención	133
Tabla 36. Diferencia de edad media en pacientes con y sin linfedema.....	135
Tabla 37. Riesgo de Incidencia del linfedema y características clínicas	135
Tabla 38. Incidencia del linfedema y características oncológicas de la paciente	136
Tabla 39. Incidencia del linfedema y características del tratamiento quirúrgico	139
Tabla 40. Riesgo linfedema y tipo de radioterapia	141
Tabla 41. Incidencia del linfedema y tipo quimioterapia	143
Tabla 42. Incidencia del linfedema y hormonoterapia	144
Tabla 43. Riesgo Relativo de los Factores con un Riesgo de incidencia de linfedema superior al Riesgo de incidencia global de la cohorte.....	145
Tabla 44. Fracción etiológica del RR de factores determinantes de linfedema con RR Significativo	146
Tabla 45. Covariables incluidas en el modelo de Regresión Logística Binaria..	146
Tabla 46. Covariables incluidas en el modelo de Regresión Logística Binaria..	147
Tabla 47. Modelo de regresión logística binaria en la aparición de linfedema con interacción entre ALND y TTO con taxanos	148
Tabla 48. OR crudos y OR de la interacción para el desarrollo de linfedema..	148
Tabla 49. Incidencia según tipo de tratamiento empleado.....	148
Tabla 50. Estudios sobre Evaluación del Linfedema después de BSGC para tratamiento del Cáncer de Mama.....	154
Tabla 51. Estudios sobre Evaluación Linfedema después de Linfadenectomía Axilar para Tratamiento del Cáncer de Mama	155

Tabla 52. Estudios sobre Incidencia de Linfedema según Tratamientos Cormier	161
---	-----

IX.3 Relación de Gráficos

Gráfico 1. Incidencia en mujeres de los tumores más frecuentes	4
Gráfico 2. Mortalidad en mujeres en los tumores más frecuentes. Prevalencia a 5 años en mujeres en los tumores más frecuentes	5
Gráfico 3. Curvas de la tendencia de mortalidad por tipos de cáncer en España 1980-2007 ¹	5
Gráfico 4. Supervivencia acumulada según la afectación ganglionar ²⁴	19
Gráfico 5. Supervivencia acumulada según tamaño tumoral	21
Gráfico 6. Lado afecto	97
Gráfico 7. Lesiones cutáneas previas	97
Gráfico 8. Anatomía patológica del tumor	99
Gráfico 9. Metástasis en ganglio centinela	99
Gráfico 10. Estadío tumoral	100
Gráfico 11. Mortalidad	101
Gráfico 12. Localización de la incisión quirúrgica	108
Gráfico 13. Tipo de cirugía	108
Gráfico 14. Grupos de tratamiento	109
Gráfico 15. Porcentaje de reconstrucción mamaria	109
Gráfico 16. Pacientes tratados con radioterapia	111
Gráfico 17. Pacientes tratados con radioterapia mamaria	111
Gráfico 18. Pacientes tratados con radioterapia axilar	112
Gráfico 19. Pacientes que recibieron braquiterapia	112
Gráfico 20. Pacientes que recibieron radioterapia de la pared torácica	113
Gráfico 21. Pacientes que recibieron radioterapia combinada	113
Gráfico 22. Pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante	114
Gráfico 23. Pacientes tratados con quimioterapia adyuvante	115
Gráfico 24. Pacientes tratados con QT adyuvante con taxanos	115

Gráfico 25. Pacientes que recibieron hormonoterapia.....	116
Gráfico 26. Complicaciones post-quirúrgicas.....	117
Gráfico 27. Aparición de linfedema	117
Gráfico 28. Anatomía patológica del tumor por grupos.....	121
Gráfico 29. Estadío tumoral por grupos.....	122
Gráfico 30. Estadío tumoral grupo 1	122
Gráfico 31. Estadío tumoral grupo 2	123
Gráfico 32. Metástasis ganglio centinela.....	124
Gráfico 33. Tipo de cirugía.....	126
Gráfico 34. Reconstrucción mamaria.....	126
Gráfico 35. Radioterapia mamaria.....	128
Gráfico 36. Radioterapia axilar	128
Gráfico 37. QT adyuvante	130
Gráfico 38. QT adyuvante con taxanos.....	130
Gráfico 39. Hormonoterapia	131
Gráfico 40. Complicaciones tras cirugía.....	132
Gráfico 41. Aparición de linfedema	133
Gráfico 42. Aparición de linfedema por grupos	134
Gráfico 43. Factores determinantes de linfedema. AP del tumor	137
Gráfico 44. Factores determinantes del linfedema. Estadío tumoral.....	137
Gráfico 45. Factores determinantes del linfedema. Metástasis del ganglio centinela.....	138
Gráfico 46. Factores determinantes de linfedema. Localización de incisión	140
Gráfico 47. Factores determinantes de linfedema. Tipo de cirugía	140
Gráfico 48. Factores determinantes del linfedema. Radioterapia	142
Gráfico 49. Factores determinantes de linfedema. Quimioterapia.....	143
Gráfico 50. Factores determinantes de linfedema. Hormonoterapia.....	144

X BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?start=2#content>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 .
3. <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx>.
4. <http://www.acr.org/~media/3484CA30845348359BAD4684779D492D.pdf>, American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of screening and diagnostic mammography. Revised 2013 .
5. Chang JC, Hilsebeck SG. Prognostic and predictive markers. 3.a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 675-96.
6. (PAPPS), Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud <http://www.papps.org/upload/file/ADULTO%20PREVENCION%20C>, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Prevención de cáncer.
7. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos B, Chan BK, Humphrey L, U. S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: An update for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009. 151:727-37.
8. <http://canadiantaskforce.ca/guidelines/2011-breast-cancer>, Public Health Agency of Canada. Canadian Task Force on Preventive Health Care
9. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>, Agency for Healthcare Research and Quality. U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) .
10. González A. Importancia demográfica del cáncer de mama. El cribado poblacional. Situación actual en España. En: Sánchez M.C., López N., editors. Cáncer de mama. Temas actuales. Madrid: Ergón 3-12., 2007.

11. C. Álvarez Hernández ab, P. Vich Pérez c, , B. Brusint c, C. Cuadrado Rouco c, N. Díaz García d, L. Robles Díaz et al. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). SEMERGEN Medicina de Familia 2014. Vol. 40. Núm. 08.
12. Green FL, Page DL, Fleming -ID et al.-American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 6th edition Annals of Oncology.2002:345-346
13. Greene FL. TNM: Our Language of Cancer. CA Cancer J Clin.2004. (54) 129-130.
14. Burke Harry B. Outcome Prediction and the Future of the TNM Staging System. JNCI. J Nat Cancer Inst. 2014;96(19):1408-1409.
15. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer. 2010:347-76.
16. Anne Zujewski, J.A., Manrow, R.D. U.S. Department of Health and Human Services, Office on Women's Health. National Cancer Institute, National Institutes of Health , 2010.
17. Tavassoli FA, Devilee P, editors. WHO Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003.
18. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy. Mod Pathol. 2010;23(2):S60-4, (23).
19. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol 1994;12:888-8.
20. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? J Natl Cancer Inst Monogr 1994 y 16:35-42.

21. Arriagada R, Dunant A. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: Correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*. 2006. 106:743-50.
22. Maciejczyk A. New prognostic factors in breast cancer. *Adv Clin Exp Med*. 2013. 22:5-15.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBC TCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005. 365:1687-1717.
24. Soerjomataram I, et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008. 107:309-30.
25. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff D A, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP y Societ, American.
26. le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Hacene K, Friedman S, Brunet M. Nuclear characteristics as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1989;14:207-216.
27. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989. 7:1239-1251.
28. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, Wolmark N. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001. 93:112-120.
29. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer, 1957, a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 359-377., 11:.

30. Rank F, Dombernowsky P, Jespersen NC, Pedersen BV, Keiding N. Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. A regression analysis of prognostic factors in low-risk carcinomas from a multicenter trial. *Cancer* 1987.1299-1305, 60.
31. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991. 19:403-410.
32. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.*2000;124:966-978.
33. EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years: an overview of the randomized trials survival. *Lancet.* 2005.1687-1717, 365:1687-1717.
34. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:738-792.
35. Menard S, Balsari A, Casalini P et al. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res.* 2002.8:520–525.
36. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006. 42:357-362.
37. Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2003.27:832-835.
38. Simpson JF, Page DL. Prognostic value of histopathology in the breast. *Semin Oncol* 1992.19:254-262.

39. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008.10(4):R65.
40. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group. *J Natl Cancer Inst.*2013;105(24):1897-906.
41. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *Clin Oncol.* 2005;23(28):7212-20.
42. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007 y 96(10):1504-13.
43. 2. Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al.: Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 30 (1): 19-26, 2012.
44. 3. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al.: Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21 (1): 134-4.
45. Esteva FJ, Hortobagyi GN: Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004 y 109-118, 6:.
46. Martin M, et al. Molecular biology of breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2006 y (1):7-14, 8.

47. Foekens J, et al. 76-gene signature predicts LNN breast cancer outcome. *J Clin Oncol* 2006, 24:1665-1671.
48. Christos Sotirous, et al. Gene expression improves breast cancer grading. *J Natl Cancer Inst* 2006 y 98:262-272.
49. Coleman, M. P., et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology*. 9(8):730-756 (2008).
50. Burstein, H. J., et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology JCO-2013* (2014).
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432-444.
52. Giordano, S. H., et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology JCO-2013* (2014).
53. Morrow M. "Appropriate extent of surgery for early stage breast cancer, " *American Society of Clinical Oncology*. 2014;53-55.
54. Harris JR, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S A (eds.) *Cancer . Principles and practice of oncology* . Washington: Lippincott-Raven y 1997:1557-1616.
55. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536.

56. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P, Harris A, Bogaerts J, Therasse P, Floore A, Amakrane M, Piette F, Rutgers E, Sotiriou C, Cardoso F, Piccart MJ y and, TRANSBIG Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-1192.
57. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826.
58. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-2734.
59. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976 y 294:405-410.
60. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; 85., 339:71-.
61. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-942.
62. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based

combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.

63. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793)771–784.

64. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 2007; 9(1):R6.

65. Untch M, Thomssen C. Clinical practice decisions in endocrine therapy. *Cancer Investigation* 2010;1:4–13, 28 Suppl.

66. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1101-8.

67. Burstein HJ, Griggs JJ. Adjuvant hormonal therapy for early-stage breast cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2010 19(3):639–647.

68. Pagani O, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM early online.* June 1, 2014. ASCO late breaking abstract #1. TEXT: Clinicaltrials.gov/NCT00066703.SOFT: Clinicaltrials.gov/NCT00066690.

69. Violet JA, Harmer C. Breast cancer: improving outcome following adjuvant radiotherapy. *Br J Radiol.* 2004; 77:811–20.

70. Dowlathahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S, Snider HC Jr. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: a preliminary study. *Cancer* 1999 y 86:990-996.

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

72. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one- step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012;65:193-199.
73. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N y Bowel, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trials. *Lancet Oncol* 2007;8:881-888.
74. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase III trials. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
75. Mansel E., et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2006 98(9):599-609.
76. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-8.
77. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet oncol.* 2010;11(10):927-933.
78. Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M, Castellà E, Gonzalez JR, Alastrué A, Broggi MA. Sentinel node biopsy as a practical

alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000;11:701-705.

79. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, Dupont EL, Vrcel V, Diaz N, Boulware D. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 2008 y 206:261-268.

80. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995 y 394-399., 222:.

81. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR, Berman C, Boulware D, Cox CE. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel node. *Ann Surg Oncol* 1999 y 6:95-1.

82. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, Tomasic G, Ferraris C, Ammatuna M, Pilotti S, Menard S. Breast cancer patients treated without axillary surgery. *Ann Surg* 2000 y 232:1-7.

83. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, Orel SG, Keeney GL, Lawton TJ, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?. *J Clin Oncol* 1999, 17 y 1720-.

84. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol* 1997;66:7-10.

85. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229:536-541.

86. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010;102:111-118.

87. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node

dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:262-267.

88. Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H, Mochizuki H. Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2004 y 187:679-683.

89. Feu J, Tresserra F, Fábregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, Fernández-Cid A, Alegret X. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: In vitro US detection. *Radiology* 1997 y 205:831–835.

90. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, Schmitz PI, Wiggers T. Ultrasound guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: New diagnostic method. *World J Surg* 1;1997;21(3):270-274.

91. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: The role of high-resolution US. *Radiology* 1992;183:215–220.

92. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Skelly JM, Julian TB, Brown AM, Weaver DL, Wolmark N y National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Surgeon training, protocol compliance, and technical outcomes from breast cancer sentinel lymph node randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1356-1362.

93. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdés Olmos R, Schultze Kool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1068-1073.

94. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, Turco P, Houssami N. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:85–91.

95. García Fernández A, Fraile M, Giménez N, Reñe A, Torras M, Canales L, Torres J, Barco I, González S, Veloso E, González C, Cirera L, Pessarrodona A. Use of axillary ultrasound, ultrasound-fine needle aspiration biopsy and magnetic resonance imaging in the preoperative triage of breast cancer patients considered for sentinel node biopsy. *Ultrasound Med Biol* 2001; 37:16-22.
96. Reintgen D, Giuliano R, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer J* 2002 y 1:S15-21., 8 Suppl.
97. Foldi M. *Textbook of Lymphology For Physicians and Lymphedema Therapists*. Maryland Heights, MO: Mosby Inc; 2012.
98. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46:1-11.
99. Smith BG, Lewin JS. Lymphedema management in head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 18:153-158.
100. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_5x7.pdf.
101. Morrell, R; Halyard, M.Y.; Schild, S; et. al; Breast cancer-related lymphedema *mayo clin proc* 2005; 80(1):1480-148.
102. Kern KA. Achieving the lowest false-negative rate in peritumoral breast lymphatic mapping: the oncologic search for the Holy Grial. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:486-487.
103. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:837.
104. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer*. 1998;83:2798-2802.

105. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*. 2010 376:1175-1185.
106. Petropoulos P. Lymphedema. In: Ferri FF, ed. *Ferri's Clinical Advisor: Instant Diagnosis and Treatment*. St. Louis, Mo: Mosby; 2005:490-491.
107. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:500-515.
108. Miaskowski C, Dodd M, Paul SM, et al. Lymphatic and angiogenic candidate genes predict the development of secondary lymphedema following breast cancer surgery. *PLoS One*. 2013.
109. Newman B, Lose F, Kedda MA, et al. Possible genetic predisposition to lymphedema after breast cancer. *Lymphat Res Biol*. 2012; 10:2-1-13.
110. Chang JC, Hilsenbeck SG. Prognostic and predictive markers. In: Harris, JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:675-696.
111. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol*. 2003;21:3244-3248.
112. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000*. Bethesda, Md: National Cancer Institute 2003.
113. 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.
114. 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.

115. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:341-350.
116. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986;73:580-584.
117. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:96-111.
118. Gerber L, Lampert M, Wood C, et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 21:139-145.
119. Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risk in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J.* 2004;10:405-411.
120. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronisky 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; 745-753, 9.
121. 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.
122. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, et al. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:705-710.
123. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2553-2559.

124. Armer J, Fu MR, Wainstock JM, Zagar E, Jacobs LK. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph-node biopsy. *Lymphology*. 2004;37:73-91.
125. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, Del Turco MR, Cardona G. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92:1783-1787.
126. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187:69-72.
127. Albrecht MR, Zink K, Busch W, Ruhl U. Dissection or irradiation of the axilla in post-menopausal patients with breast cancer: long-term results and long-term effects in 655 patients. *Strahlenther Onkol*. 2002;178:510-516.
128. Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, Assaad SI, Powell SN. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1209-1215.
129. Meek AG. Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer*. 1998; 83 (12):2788-2797.
130. Lee T.S., et al. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2008; 110:19-37.
131. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*. 2000, 292-307.
132. Kocak Z, Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2000; 39:389-392.
133. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer*. 2001;92:1368.
134. Geller BM, Vacek PM, O'Brien P, Secker-Walker RH. Factors associated with arm swelling after breast cancer surgery. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:921-930.

135. Vassard D, Olsen MH, Zinckernagel L, Vibe-Petersen J, Dalton SO, Johansen C. Psychological consequences of lymphoedema associated with breast cancer: a prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2010; 46:3211-3218.
136. Kim SJ, Park YD. Effects of complex decongestive physiotherapy on the oedema and the quality of life of lower unilateral lymphoedema following treatment for gynecological cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008; 17:463-468.
137. Stamataki Z, Brunton L, Lorigan P, Green AC, Newton-Bishop J, Molassiotis A. Assessing the impact of diagnosis and the related supportive care needs in patients with cutaneous melanoma [published online ahead of print September 5, 2014]. *Support Care Cancer*.
138. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: anatomy, physiology and pathogenesis. *Vasc Med*. 1997; 2:321-326.
139. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest*. 2014; 124:915-921.
140. Thieme, Zuther J. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. 2nd ed. New York. 2009.
141. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol*. 2005; 3:208-217.
142. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol*. 2012 y 30:3726-3733.
143. Gerber LH. A review of measures of lymphedema. *Cancer*. 1998;83:2803-2804.
144. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology* 1994;27:56-70.

145. Avellanet, M, González Viejo, M-A., Condón Huerta M.J., Sáenz Guerrero M.A. Linfedema secundario a linfadenectomía axilar: concepto y valoración. *Rehabilitación* 2003;37(4):215-21.
146. Markowski J, Wilcox JP, Helm PA, Lymphoedema incidence after specific postmastectomy therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:449-51.
147. Stanton AWB, Badger C, Sitzia J. Non-invasive assessment of the lymphoedematous limb. *Lymphology* 2000; 33:122-35.
148. Mortimer PS. Managing lymphoedema. *Clin Experimental Dermatol* 1995;20:98-106.
149. Harris SJ, Hugi MR, Olivetto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Lymphoedema. *CMAJ* 2001; 164:191-9.
150. Latchford S, Casley-Smith JR. Estimating limb volumes and alterations in peripheral edema from circumferences measured at different intervals. *Lymphology* 1997; 30:161-7.
151. Stanton AW. Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer). *Lymphology* 1997; 30:77-97.
152. Duff M, Hill DK, McGreal G, Walsh S, McDermott EW, O'Higgins NJ. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg* 2001; 114-7, 88:.
153. Stanton AWB, Northfield JW, Holroyd B. Validation of an optoelectronic limb volumeter. *Lymphology* 1997; 30:77-97.
154. Stout NL, Pfalzer LA, Levy E, et al. Segmental limb volume change as a predictor of the onset of lymphoedema in women with early breast cancer. *PM R*. 2011; 1098-1105.
155. Ward LC, Dylke E, Czerniec S, Isenring E, Kilbreath SL. Confirmation of the reference impedance ratios used for assessment of breast cancer-related lymphoedema by bioelectrical impedance spectroscopy. *Lymphat Res Biol*. 2011; 9:47-51.

156. Ridner SH, Dietrich MS, Deng J, Bonner CM, Kidd N. Bioelectrical impedance for detecting upper limb lymphedema in nonlaboratory settings. *Lymphat Res Biol.* 2009; 7:11-15.
157. Adriaenssens N, Buyl R, Lievens P, Fontaine C, Lamote J. Comparative study between mobile infrared optoelectronic volumetry with a perometer and two commonly used methods for the evaluation of arm volume in patients with breast cancer related lymphedema of the arm. *Lymphology.* 2013;46:132-143.
158. Deltombe T, Jamart J, Recloux S, et al. Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema. *Lymphology.* 2007; 40:26-34.
159. Armer J, Fu MR. Age differences in postbreast cancer lymphedema signs and symptoms. *Cancer Nurs.* 2005; 28:200-207.
160. Gartner R, Jensen MB, Kronborg L, Ewertz M, Kehlet H, Kroman N. Self-reported arm lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment—a nation wide study of prevalence and associated factors. *Breast.* 2010; 19:506-515.
161. Bulley C, Gaal S, Coutts F, et al. Comparison of breast cancer-related lymphedema (upper limb swelling) prevalence estimated using objective and subjective criteria and relationship with quality of life. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:807569.
162. Armer JM, Radina ME, Porock D, Culbertson SD. Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms. *Nurs Res.* 2003; 52:370-379.
163. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003; 1:79.

164. Armer JM, Whitman M. The problem of lymphedema following breast cancer treatment: prevalence, symptoms, and self-management. *Lymphology*. 2002; 35(suppl):153-159.
165. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003; 44:43-57.
166. Kramer EL. Lymphoscintigraphy: defining a clinical role. *Lymphat Res Biol*. 2004;2:32-37.
167. Tiwari A, Cheng KS, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg*. 2003; 138:152-161.
168. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg*. 2004; 188:49-61.
169. Baulieu F, Bourgeois P, Maruani A, et al. Contributions of SPECT/CT imaging to the lymphoscintigraphic investigations of the lower limb lymphedema. *Lymphology*. 2013; 46:106-119.
170. Pecking AP, Wartski M, Cluzan RV, Bellet D, Alberini JL. SPECT-CT fusion imaging radionuclide lymphoscintigraphy: potential for limb lymphedema assessment and sentinel node detection in breast cancer. *Cancer Treat Res*. 2007; 135:79-84.
171. Cheville AL, Brinkmann DH, Ward SB, et al. The addition of SPECT/CT lymphoscintigraphy to breast cancer radiation planning spares lymph nodes critical for arm drainage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85:971-977.
172. Lu Q, Delproposto Z, Hu A, et al. MR lymphography of lymphatic vessels in lower extremity with gynecologic oncology related lymphedema. *PLoS One*. 2012; 7-11.

173. Noguchi M. Axillary reverse mapping for preventing lymphedema in axillary lymph node dissection and/or sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer*. 2010; 17:155-157.
174. Klimberg VS. A new concept toward the prevention of lymphedema: axillary reverse mapping. *J Surg Oncol*. 2008;97:563-564.
175. Boneti C, Korourian S, Diaz Z, et al. Scientific Impact Award: axillary reverse mapping (ARM) to identify and protect lymphatics draining the arm during axillary lymphadenectomy. *Am J Surg*. 2009; 198:482-487.
176. Bedrosian I, Babiera GV, Mittendorf EA, et al. A phase I study to assess the feasibility and oncologic safety of axillary reverse mapping in breast cancer patients. *Cancer*. 2010; 116:2543-2548.
177. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46:1-11.
178. Lasinski BB, McKillip Thrift K, Squire D, et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PM R*. 2012; 4:580-601.
179. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3758-3763.
180. Kasseroller RG. The Vodder School: the Vodder method. *Cancer*. 1998; 83(suppl 12):2840-2842.
181. Tan IC, Maus EA, Rasmussen JC, et al. Assessment of lymphatic contractile function after manual lymphatic drainage using near-infrared fluorescence imaging. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92:756-764.
182. Karki A, Anttila H, Tasmuth T, Rautakorpi UM. Lymphoedema therapy in breast cancer patients: a systematic review on effectiveness and a survey of

current practices and costs in Finland. *Acta Oncol.* 2009 y 850-859., 48:850-853.

183. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv.* 2011; 5:320-336.

184. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41:483-489.

185. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, et al. Survivorship: healthy lifestyles, versión 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12:1222-1237.

186. Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol.* 2012; 19:642-651.

187. Boccardo F, De Cian F, Campisi CC, et al. Surgical prevention and treatment of lymphedema after lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Lymphology.* 2013; 46:20-26.

188. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 132:1305-1314.

189. Yamamoto T, Yamamoto N, Numahata T, et al. Navigation lymphatic supermicrosurgery for the treatment of cancer-related peripheral lymphedema. *Vasc Endovascular Surg.* 2014; 48:139-143.

190. Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, Tervala TV, Hartiala P, Suominen EA. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg.* 2012; 255:468-473.

191. Cheng MH, Chen SC, Henry SL, Tan BK, Lin MC, Huang JJ. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema:

- flap anatomy, recipient sites, and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131:1286-1298.
192. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med.* 1993; 1158-1163.
193. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340:346-350.
194. González Viejo, M.A., Condón Huerta, M.J., Lecuona Navea, M. et al. Coste-efectividad del tratamiento del linfedema postmastectomía en España.
195. Stout NL, Pfalzer LA, Springer B, et al. Breast cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Phys Ther.* 2012; 92:152-163.
196. Binkley JM, Harris SR, Levangie PK, Pearl M, Guglielmino J, Kraus V, Rowden D. Patient perspectives on breast cancer treatment side effects and the prospective surveillance model for physical rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer.* 2012; 118:2207-16.
197. Yi M, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol.* 2010Suppl 3:343-51.
198. Paskett ED, et al. The Epidemiology of Arm and Hand Swelling in Premenopausal Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(4):775-82.
199. Keast DH, Despatis M, Allen JO, Brassard A. Chronic lymphoedema: under-recognised and under-treated. *Int Wound J.* 2015; 12(3):328-33.
200. Hayes SC, Rye S, Battistutta D, DiSipio T, Newman B. Upper-body morbidity following breast cancer treatment is common, may persist longer-

term and adversely influences quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 8:92.

201. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol*. 2009; 27:390-397.

202. Kwan ML, et al. Risk factors for lymphedema in a prospective breast cancer survivorship study: the Pathways Study. *Arch Surg*. 2010 Nov; 145(11):1055-63.

203. Lawenda B.D., et al. 59:8-24. Lymphedema: A primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *Cancer J Clin* 2009; 59:8-24.

204. Yang EJ, et al. Longitudinal change of treatment-related upper limb dysfunction and its impact on late dysfunction in breast cancer survivors: a prospective cohort study. *J Surg Oncol*. 2010 Jan 1; 101(1):84-91.

205. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:491-500.

206. Ya-Chen Tina Shih, et al. Incidence, Treatment Costs, and Complications of Lymphedema After Breast Cancer Among Women of Working Age: A 2-Year Follow-Up Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 12 (April 20), 2009: pp.2007-2014.

207. Kingsmore DB, et al. Axillary recurrence in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(3):226-231

208. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, et al. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer. *Br J Surg*. 2014; 101:390-397.

209. Sagen A, Kaaresen R, Sandvik L, Thune I, Risberg MA. Upper limb physical function and adverse effects after breast cancer surgery: a prospective 2.5-year

follow-up study and preoperative measures. *ArchPhys Med Rehabil.* 2014; 95:875-881.

210. Velloso FS, Barra AA, Dias RC. Functional performance of upper limb and quality of Lymphedema Treatment and Prevention. *Rev Bras Fisioter.* 2011; 146-153.

211. Goldberg JI, Wiechmann LI, Riedel ER, Morrow M, Van Zee KJ. Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer: the relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:3278-3286.

212. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al y Surgeo, American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3657-3663.

213. Langer I, Guller U, Berclaz G, 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.

214. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir MA. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg.* 2006; 192:636-63.

215. Leidenius M, Krogerus L, Tukiainen E, von Smitten K. Accuracy of axillary staging using sentinel node biopsy or diagnostic axillary lymph node dissection—a casecontrol study. *APMIS.* 2004; 112:264-270.

216. Ronka R, Smitten K, Sintonen H, et al. The impact of sentinel node biopsy and axillary staging strategy on hospital costs. *Ann Oncol.* 2004; 15:88-94. 41.

217. Langer S, Guenther JM, Haigh PI, Difronzo LA. Lymphatic mapping improves staging and reduces morbidity in women undergoing total mastectomy for breast carcinoma. *Am Surg.* 2004; 70:881-885.
218. Blanchard E, Herman L, Larson L, et al. Understanding the role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer and melanoma. *JAAPA.* 2003; 16:49-50, 54.
219. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 73:31-36.
220. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer.* 2001; 92:748-752.
221. Rutgers EJ DM, Evelien Straver M, Meijnen P, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROs trial (10981/22023). *J Clin Oncol.* 2013; 31(suppl).
222. Teshome M BK, McCall LM, Cormier JN, Giuliano AE, Hunt KK. Long-term incidence of lymphedema after sentinel lymph node dissection for early stage breast cancer: ACOSOG Z0010. Presented at: Society of Surgical Oncology 67th Annual Cancer Symposium; March 12-15, 2014; Phoenix, AZ.
223. Shaitelman, S.F.; Cromwell K.D.; Rasmussen, J.C.; Stout N.L.; et al.; Recent Progress in the Treatment and prevention of cancer-related lymphedema *CA Cancer J CLIN* 2015; 65:55-81
224. Veronesi, U., et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7 349(6):546-53.
225. McLaughlin SA, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviours. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10 26(32):5220-6.

226. Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T, Coeck D, Tjalma W. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Jun(6):1131-9..
227. Tsai RJ, et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jul 14, 16(7):1959-72.
228. Kootstra, J.J. et al. A Longitudinal Comparison of Arm Morbidity in Stage I-II Breast Cancer Patients Treated with Sentinel Lymph Node Biopsy, Sentinel Lymph Node Biopsy Followed by Completion Lymph Node Dissection, or Axillary Lymph Node Dissection. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2384-2394.
229. Hayes, S.C et al. Lymphedema After Breast Cancer: Incidence, Risk Factors, and Effect on Upper Body Function. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, 2008: pp.3536-3542.
230. Miller CL, Specht MC, Skolny MN, Horick N, Jammallo LS, O'Toole J, Shenouda MN, Sadek BT, Smith BL, Taghian AG. Risk of lymphedema after mastectomy: potential benefit of applying ACOSOG Z0011 protocol to mastectomy patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb; 144(1):71-7.
231. Hayes SB, et al. Does axillary boost increase lymphedema compared with supraclavicular radiation alone after breast conservation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Dec 1; 72(5):1449-55.
232. Kim M, Kim SW, Lee SU, Lee NK, Jung SY, Kim TH, Lee ES, Kang HS, Shin KH. A model to estimate the risk of breast cancer-related lymphedema: combinations of treatment-related factors of the number of dissected axillary nodes, adjuvant chemotherapy, and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; Jul 1; 86(3):498-503.
233. Cariati M, Bains SK, Grootendorst MR, Suyoi A, Peters AM, Mortimer P, Ellis P, Harries M, Van Hemelrijck M, Purushotham AD, Aug, Adjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema. *Br J Surg.* 2015; 102 (9):1071-8.

234. Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, Brunelle CL, O'Toole JA, Isakoff SJ, Specht MC, Taghian AG y prospe, Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(2):393-403.
235. Lee MJ, Beith J, Ward L, Kilbreath S y Lymphedema following taxane-based chemotherapy in women with early breast cancer. *Lymphatic Research and Biology.* 2014; 12(4): 282-288.
236. Kilbreath SL, Lee MJ, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Simpson JM, Black D, Dec, Transient swelling versus lymphoedema in the first year following surgery for breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2014; 12(4):282-8.
237. Whelan TJ. NCIC-CTG MA. 20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl).
238. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010; 116: 5138-5149.
239. Schulze T, et al. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol.* 2006; 93:109-19.
240. Johansson K, et al. Arm lymphoedema in a cohort of breast cancer survivors 10 years after diagnosis. *Acta Oncol.* 2010; 49(2):166-73.
241. Hinrichs C.S. et al. Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: Incidence and risk factors. *Ann Surg Oncol* 11 (2004), pp.573-580.
242. Coen AG, et al., Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003), pp.1209-1215.

243. Tanguay JS., et al. Radioterapia Selective axillary node sampling and radiotherapy to the axilla in the management of breast cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol).2008; 20(9):677-82.
244. Guenzi M, Blandino G, Vidili MG, Aloï D, Configliacco E, Verzanini E, Tornari E, Cavagnetto F, Corvò R. y surgery:, Hypofractionated irradiation of infra-supraclavicular lymph nodes after axillary dissection in patients with breast cancer post-conservative surgery: impact on late toxicity. Radiat Oncol. 2015; 10:177.
245. Wernicke AG, Goodman RL, Turner BC, Komarnicky LT, Curran WJ, Christos PJ, Khan I, Vandris K, Parashar B, Nori D, Chao KS y treated, A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes dissection or axillary clearance. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(3):893-902.
246. Brown LC, Mutter RW, Halyard MY, Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. Int J Womens Health. 2015; 449-58.
247. Warren LE, Miller CL, Horick N, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 565–571.
248. Donker M, Rutgers E, van de Velde C, et al. Axillary lymph node dissection vs axillary radiotherapy: A detailed analysis of morbidity. Presented at: Annual meeting of the American Society of Breast Surgeons; April 30, 2014; Las Vegas, NV.
249. McCloskey SA, Bandos H, Julian T, et al. The impact of radiation therapy on lymphedema risk and the agreement between subjective and objective lymphedema measures: NSABP B-32 Secondary Data Analysis y So, Oral Presentation at: Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology. 2014; San Francisco.
250. Goodwin PS, et al. La radioterapia postoperatoria en el carcinoma ductal in situ de la mama. Cochrane Syst Base de Datos. Rev. 2009.

251. Stout Gergich NL, Pfalzer LA, McGarvey C, Springer B, Gerber LH, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer*. 2008;112:2809-2819.
252. Stout NL, Binkley JM, Schmitz KH, et al. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer*. 2012; 2191-2200., 118.
253. Torres Lacomba M, Yuste Sanchez MJ, Zapico Goni A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ*. 2010; 340:b5396.
254. Boccardo FM, Ansaldi F, Bellini C, et al. Prospective evaluation of a prevention protocol for lymphedema following surgery for breast cancer. *Lymphology*. 2009; 42:1-9.
255. Shih YC, Xu Y, Cormier JN, et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2007-2014.
256. Springer BA, Levy E, McGarvey C, et al. Pre-operative assessment enables early diagnosis and recovery of shoulder function in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 120:135-147.
257. Gerber LH, Stout N, McGarvey C, et al. Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. *Support Care Cancer*. 2011; 19:1581-1591.
258. Gerber LH, Stout NL, Schmitz KH, Stricker CT. Integrating a prospective surveillance model for rehabilitation into breast cancer survivorship care. *Cancer*. 2012; 118:2201-2206.
259. Beckjord EB, Reynolds KA, van Londen G, et al. Population-level trends in posttreatment cancer survivors' concerns and associated receipt of care: results from the 2006 and 2010 LIVESTRONG surveys. *J Psychosoc Oncol*. 2013; 32:125-151.

260. Cella DF, Tulskey DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 199 11: 570-57.
261. Armer JM, Henggeler MH, Brooks CW, Zagar EA, Homan S, Stewart BR. The health deviation of post-breast cancer lymphedema: symptom assessment and impact on self-care agency. *Self Care Depend Care Nurs.* 2008; 16:14-21.
262. Carter J, Raviv L, Appollo K, Baser RE, Iasonos A, Barakat RR. A pilot study using the Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ) as a clinical care tool to identify lower extremity lymphedema in gynecologic cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):317-323.
263. Armer JM, Radina ME, Porock D, Culbertson SD. Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms. *Nurs Res.* 2003; 52:370-379.
264. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer.* 2005; 104:457-466.
265. Bulley C, Coutts F, Blyth C, et al. A Morbidity Screening Tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and lymphedema after breast cancer treatment: a validity study. *Eur J Oncol Nurs.* 2014; 18:218-227.