



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Facultat de Medicina i Odontologia**

**Programa de Doctorado en Medicina**

**VALIDACIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE  
GANGLIO CENTINELA COMO MÉTODO DE  
ESTADIFICACIÓN AXILAR POSTNEOADYUVANCIA  
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y AXILA  
POSITIVA AL DIAGNÓSTICO**

**TESIS DOCTORAL**

Autor: Marina Alarcón Iranzo

Director: Elvira Buch Villa

Tutor: Joaquín Ortega Serrano

Diciembre 2020

**TESIS DOCTORAL**

**VALIDACIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA  
DE GANGLIO CENTINELA COMO  
MÉTODO DE ESTADIFICACIÓN AXILAR  
POSTNEOADYUVANCIA EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE MAMA Y AXILA  
POSITIVA AL DIAGNÓSTICO**

**Marina Alarcón Iranzo**

**Diciembre 2020**





VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA

D<sup>a</sup> ELVIRA BUCH VILLA, Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Jefa de la Sección de Cirugía Mamaria del Hospital Clínico Universitario,

CERTIFICA: Que D<sup>ña</sup> MARINA ALARCÓN IRANZO, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título “Validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila positiva al diagnóstico” bajo mi dirección para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Valencia, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal asignado para su juicio y calificación.

En Valencia, a 22 de Octubre de 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. Buch Villa', written over a light-colored rectangular background.

Fdo: Dra D<sup>a</sup> Elvira Buch villa





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

D. JOAQUÍN ORTEGA SERRANO, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia,

CERTIFICA: Que Dña MARINA ALARCÓN IRANZO, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título “Validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila positiva al diagnóstico” bajo mi tutela para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Valencia, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal asignado para su juicio y calificación.

En Valencia, a 22 de Octubre de 2020

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical and diagonal strokes.

Fdo: Prof. Dr. D. Joaquín Ortega Serrano



## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Elvira Buch Villa, Directora de esta tesis doctoral, gracias por haber confiado en mí y por embarcarme en este bonito proyecto y guiarme durante todo el proceso. Gracias por tus consejos, tu paciencia y tu cariño. Gracias por ser una cirujana excepcional y una maestra maravillosa.

Al Dr. Joaquín Ortega Serrano, Tutor Académico de esta tesis, por acceder a formar parte de este proyecto, por su accesibilidad, apoyo y profesionalidad.

A Sergio, por tu amor y tu apoyo incondicional, por ser capaz de hacerme reír hasta en los peores momentos, y por ser lo más inesperado y a la vez lo mejor de mi vida. Sin ti esto nunca hubiera sido posible. Gracias por tanto.

A mis padres, a mi hermano y a mi abuela, los pilares de mi vida, gracias por ser la mejor familia que una puede desear, por estar a mi lado y apoyarme siempre y por estar tan emocionados con todo esto como yo.

A todos los miembros de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital de Sagunto, a los que todavía están y a los que estuvieron (Gara, te echamos de menos), gracias infinitas por vuestra colaboración desde el momento en que arrancó este proyecto. Gracias por el cariño y dedicación que demostráis cada día en vuestro trabajo. En especial, gracias a Sandra, por transmitirme tu pasión por la lucha contra el cáncer de mama, por haber sido desde el primer momento un referente para mí, por ser una excelente persona, gran cirujana y mejor amiga.

A los miembros de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Clínico, que han colaborado desinteresadamente en este proyecto. Vuestro trabajo ha sido fundamental para poder llevarlo a cabo. Gracias a todos.

A los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Provincial de Castellón, por vuestra accesibilidad y vuestra colaboración, fundamental para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Enrique Rodilla, por su amabilidad y su incalculable ayuda con el análisis estadístico.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital de Sagunto, es un verdadero placer trabajar a vuestro lado y aprender cada día de vosotros. Gracias a mis residentes pequeñas, Isa, Chusi y M. Carmen, por haber aparecido en mi vida y por aportarme todo lo que me aportáis cada día. Sin vosotras nunca hubiera sido lo mismo.

A mis amigos, mi segunda familia, en especial a mis brujas, porque vuestra existencia otorga a todo un sentido especial. Gracias por esa energía que lo hace todo más fácil.

Y sobre todo, gracias a todas las mujeres que han padecido, padecen o padecerán cáncer de mama; vosotras sois nuestras heroínas y el verdadero impulso para todo lo que hacemos. Gracias por ser un ejemplo de valentía y de superación.





# ÍNDICE



## **ÍNDICE GENERAL**

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>17</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>19</b>
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	<b>23</b>
<b>RESUMEN/ ABSTRACT</b> .....	<b>27</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>31</b>
<b>1. Cáncer de mama</b> .....	<b>33</b>
1.1. Epidemiología .....	33
1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama en la Comunidad Valenciana.....	35
1.2. Anatomía .....	38
1.2.1. Anatomía de la mama .....	38
1.2.1.1. Irrigación arterial y drenaje venoso .....	39
1.2.1.2. Inervación mamaria .....	40
1.2.2. Anatomía de la axila .....	41
1.2.2.1. Contenido de la axila .....	42
1.2.2.2. Anatomía linfática de la axila .....	43
1.3. Factores de riesgo .....	45
1.4. Clínica .....	47
1.5. Diagnóstico .....	48
1.5.1. Historia clínica .....	48
1.5.2. Examen físico .....	48
1.5.3. Exploraciones radiológicas .....	49
1.5.3.1. Mamografía .....	49
1.5.3.2. Ecografía mamaria y axilar .....	51
1.5.3.3. Resonancia magnética nuclear .....	53
1.5.3.4. Otras pruebas de imagen .....	56
1.5.3.4.1. Mamografía digital con realce de contraste .....	56
1.5.3.4.2. Técnicas de imagen molecular .....	56
1.5.4. Biopsia de tejido mamario y ganglionar .....	57
1.5.4.1. Biopsia por aspiración con aguja fina .....	57
1.5.4.2. Biopsia con aguja gruesa.....	57
1.5.4.3. Biopsia escisional .....	58
1.5.4.4. Biopsia ganglionar .....	58
1.6. Clasificación .....	59
1.6.1. Clasificación histológica .....	59
1.6.2. Clasificación molecular .....	62
1.6.2.1. Cáncer de mama luminal .....	64
1.6.2.2. Cáncer de mama Her2+ .....	65
1.6.2.3. Cáncer de mama basal-like/triple negativo .....	66
1.6.2.4. Clusters integrativos .....	66
1.7. Estadificación TNM .....	68

1.8. Factores pronósticos y predictivos .....	71
1.8.1. Factores pronósticos .....	71
1.8.1.1. Afectación ganglionar axilar .....	72
1.8.1.2. Tamaño tumoral .....	74
1.8.1.3. Tipo histológico .....	75
1.8.1.4. Invasión linfovascular .....	75
1.8.1.5. Grado histológico .....	76
1.8.1.6. Estadio tumoral .....	77
1.8.1.7. Edad .....	77
1.8.2. Factores predictivos .....	77
1.8.2.1. Receptores hormonales .....	77
1.8.2.2. Sobreexpresión de Her2/neu .....	78
1.8.2.3. ADN y marcadores proliferativos .....	78
1.8.3. Plataformas genómicas .....	79
1.9. Tratamiento .....	81
1.9.1. Tratamiento quirúrgico .....	81
1.9.1.1. Cirugía de la mama .....	81
1.9.1.1.1. Cirugía conservadora .....	81
1.9.1.1.2. Cirugía radical .....	83
1.9.1.1.2.1. Indicaciones de mastectomía .....	83
1.9.1.1.2.2. Tipos de mastectomía .....	84
1.9.1.1.2.2.1. Mastectomía radical modificada .....	84
1.9.1.1.2.2.2. Mastectomía simple .....	85
1.9.1.1.2.2.3. Mastectomía ahorradora de piel .....	85
1.9.1.1.2.2.4. Mastectomía ahorradora de piel y CAP .....	86
1.9.1.1.3. Cirugía oncoplastica .....	87
1.9.1.2. Cirugía de la axila .....	90
1.9.1.2.1. Linfadenectomía axilar .....	91
1.9.1.2.1.1. Técnica quirúrgica .....	91
1.9.1.2.1.2. Morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar .....	91
1.9.1.2.1.2.1. Linfedema de miembro superior .....	93
1.9.1.2.1.2.2. Alteraciones en la movilidad y sensibilidad .....	94
1.9.1.2.2. Biopsia selectiva de ganglio centinela .....	95
1.9.2. Tratamiento médico sistémico .....	95
1.9.2.1. Quimioterapia .....	95
1.9.2.2. Terapias dirigidas anti-Her2 .....	96
1.9.2.3. Hormonoterapia .....	96
1.9.3. Radioterapia .....	97
1.9.3.1. Radioterapia tras cirugía conservadora .....	98
1.9.3.2. Radioterapia tras mastectomía .....	99
1.9.3.3. Radioterapia axilar .....	99
<b>2. Neoadyuvancia en cáncer de mama .....</b>	<b>100</b>
2.1. Concepto y desarrollo .....	100
2.2. Indicaciones .....	101
2.3. Tipos de tratamiento neoadyuvante .....	102

2.3.1. Quimioterapia .....	102
2.3.1.1. Esquema y número de ciclos óptimo .....	103
2.3.2. Terapias anti-Her2 .....	104
2.3.3. Terapia hormonal .....	105
2.4. Respuesta a la neoadyuvancia .....	106
2.4.1. Respuesta clínico-radiológica .....	106
2.4.2. Respuesta patológica .....	106
2.4.2.1. Respuesta patológica completa según el subtipo molecular .....	107
2.4.2.2. Respuesta patológica completa ganglionar .....	108
<b>3. Biopsia selectiva de ganglio centinela .....</b>	<b>109</b>
3.1. Recuerdo histórico .....	109
3.2. Diseminación linfática del cáncer de mama .....	109
3.3. Concepto de ganglio centinela .....	110
3.4. Definición de la técnica .....	111
3.5. Aspectos técnicos .....	111
3.5.1. Agentes de mapeo linfático .....	111
3.5.1.1. Radiotrazadores .....	111
3.5.1.1.1. Localización de la inyección .....	112
3.5.1.2. Colorantes vitales .....	113
3.5.1.3. Partículas ferromagnéticas .....	114
3.5.1.4. Verde de indocianina .....	114
3.5.2. Linfogammagrafía prequirúrgica .....	114
3.5.3. Detección intraoperatoria del ganglio centinela .....	115
3.6. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela .....	116
3.6.1. Técnica molecular .....	117
3.6.2. Estudio histológico .....	117
3.6.3. Citología por impronta o por raspado .....	118
3.6.4. Resultados del análisis .....	118
3.7. Criterios de indicación y contraindicación .....	119
3.8. Complicaciones .....	120
<b>4. Biopsia selectiva de ganglio centinela y neoadyuvancia .....</b>	<b>121</b>
4.1. Pacientes sin enfermedad axilar al diagnóstico .....	121
4.2. Pacientes con enfermedad axilar al diagnóstico .....	122
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>129</b>
1. Hipótesis .....	131
2. Objetivos .....	131
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>133</b>
1. Diseño del estudio .....	135
1.1. Tipo de estudio .....	135
1.2. Cálculo del tamaño muestral .....	135
1.3. Aspectos éticos .....	135
2. Selección de pacientes .....	136
2.1. Población de estudio .....	136

2.2. Técnica de reclutamiento de pacientes .....	136
2.3. Criterios de selección .....	136
2.3.1. Criterios de inclusión .....	136
2.3.2. Criterios de exclusión .....	136
2.3.3. Criterios de retirada .....	137
<b>3. Metodología de estudio de las pacientes .....</b>	<b>137</b>
3.1. Evaluación inicial .....	137
3.2. Marcaje de las adenopatías afectas .....	139
3.3. Neoadyuvancia .....	139
3.4. Evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia .....	140
3.5. Algoritmo de actuación .....	141
<b>4. Metodología de estudio del ganglio centinela .....</b>	<b>142</b>
4.1. Aspectos técnicos previos a la BSGC: Servicio de Medicina Nuclear .....	142
4.1.1. Radiotrazador .....	142
4.1.2. Lugar de inyección .....	142
4.1.3. Linfogammagrafía .....	142
4.2. Aspectos de la técnica quirúrgica .....	143
4.2.1. Marcaje con arpón del ganglio clipado .....	143
4.2.2. Localización intraoperatoria con sonda de detección gamma .....	144
4.2.3. Exéresis del ganglio/s centinela .....	144
4.2.4. Linfadenectomía axilar .....	145
4.3. Estudio radiológico de los ganglios centinela postexéresis .....	145
4.4. Análisis de la muestra .....	147
4.4.1. Estudio histológico .....	147
4.4.2. Estudio molecular .....	148
<b>5. Análisis de los datos .....</b>	<b>148</b>
5.1. Variables de estudio .....	148
5.2. Análisis estadístico .....	150
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>151</b>
<b>1. Análisis descriptivo .....</b>	<b>153</b>
1.1. Selección de pacientes .....	153
1.2. Características clínicas .....	154
1.2.1. Edad .....	154
1.2.2. Antecedentes personales de neoplasia mamaria .....	154
1.2.3. Motivo de consulta .....	154
1.3. Características del tumor .....	155
1.3.1. Tamaño tumoral clínico .....	155
1.3.2. Localización del tumor primario .....	155
1.3.3. Tipo histológico .....	157
1.3.4. Grado histológico .....	158
1.3.5. Subtipo molecular .....	158
1.4. Evaluación de la afectación axilar .....	158
1.5. Estadiaje TNM clínico al diagnóstico .....	159
1.6. Tipo de tratamiento neoadyuvante .....	160





2.5.4. Presencia del clip en el ganglio centinela .....	184
2.5.5. Consideración de las micrometástasis y las células tumorales aisladas como ganglio centinela positivo .....	184
2.5.6. Marcaje con arpón del ganglio clipado .....	185
2.6. Validez de la ecografía como técnica de estadificación axilar postNA .....	185
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>187</b>
<b>1. Aspectos técnicos relevantes del procedimiento .....</b>	<b>190</b>
1.1. Marcaje del ganglio inicialmente afecto al diagnóstico .....	190
1.2. Localización del ganglio clipado .....	192
<b>2. Validez diagnóstica de la BSGC .....</b>	<b>195</b>
2.1. Tasa de identificación intraoperatoria del ganglio centinela .....	195
2.1.1. Factores que influyen en la tasa de identificación del ganglio GC .....	196
2.2. Tasa de falsos negativos .....	199
2.2.1. Factores que influyen en la tasa de falsos negativos .....	199
2.2.1.1. Tamaño tumoral .....	200
2.2.1.2. Localización tumoral .....	200
2.2.1.3. Estadio N clínico al diagnóstico .....	201
2.2.1.4. Número de ganglios centinela extirpados .....	201
2.2.1.5. Método de mapeo linfático .....	202
2.2.1.6. Método de análisis del ganglio centinela .....	203
2.2.1.7. Consideración de cualquier tamaño de metástasis en el ganglio centinela como positiva .....	203
2.2.1.8. Respuesta axilar clínica completa .....	204
2.2.1.9. Presencia del clip en el ganglio centinela .....	204
2.2.1.10. Localización con arpón del ganglio clipado .....	204
<b>3. Validez diagnóstica de la biopsia del ganglio clipado .....</b>	<b>205</b>
<b>4. Validez diagnóstica de la BSGC asociada a la biopsia dirigida del ganglio clipado</b>	<b>205</b>
<b>5. Respuesta patológica completa axilar .....</b>	<b>206</b>
<b>6. Valoración de la respuesta axilar mediante ecografía .....</b>	<b>207</b>
<b>7. Propuesta de manejo en las pacientes con enfermedad axilar al diagnóstico que reciben neoadyuvancia .....</b>	<b>207</b>
<b>8. Limitaciones del estudio .....</b>	<b>209</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>211</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>215</b>
<b>VIII. ANEXOS .....</b>	<b>255</b>
I. Informe favorable del CEIC del Hospital de Sagunto .....	257
II. Informe favorable del CEIC del Hospital Clínico .....	259
III. Hoja de información al paciente .....	260
IV. Documento de Consentimiento Informado .....	263
V. Hoja de Recogida de Datos .....	264

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura I.1.</b> Mapa global que presenta los tipos de cáncer más frecuentes en 2018 en mujeres .....	33
<b>Figura I.2.</b> Distribución de casos y muertes por los 10 tumores más frecuentes en 2018 para mujeres .....	34
<b>Figura I.3.</b> Distribución de la incidencia de cáncer de mama por grupos de edad .....	35
<b>Figura I.4.</b> Evolución de la mortalidad por cáncer de mama de 2007 a 2015 .....	36
<b>Figura I.5.</b> Representación de la mortalidad por cáncer de mama en los municipios de la Comunidad Valenciana (2000-2015).....	37
<b>Figura I.6.</b> Anatomía mamaria .....	38
<b>Figura I.7.</b> Irrigación arterial de la mama .....	39
<b>Figura I.8.</b> Drenaje venoso de la mama .....	40
<b>Figura I.9.</b> Inervación mamaria .....	41
<b>Figura I.10.</b> Anatomía de la axila .....	42
<b>Figura I.11.</b> Contenido axilar .....	43
<b>Figura I.12.</b> Esquema ilustrativo de los principales grupos de ganglios linfáticos asociados con el drenaje linfático de la mama .....	44
<b>Figura I.13.</b> Niveles de Berg .....	45
<b>Figura I.14.</b> Clasificación de Bedi según grado de sospecha de afectación ganglionar .....	52
<b>Figura I.15.</b> Clasificación de los ganglios axilares según grado de sospecha de infiltración basado en la clasificación de Cho et al .....	53
<b>Figura I.16.</b> Tipos de cirugía conservadora .....	82
<b>Figura I.17.</b> Tipos de mastectomías ahorradoras de piel .....	86
<b>Figura I.18.</b> Patrones de técnicas oncoplásticas conservadoras y resultado de la cicatriz final de cada patrón .....	89
<b>Figura I.19:</b> Estadios de linfedema del miembro superior .....	93
<b>Figura I.20.</b> Técnicas de inyección del radiofármaco superficiales y profundas .....	112
<b>Figura III.1.</b> Mamógrafo y ecógrafo empleados .....	137
<b>Figura III.2.</b> Dispositivo de biopsia .....	138

<b>Figura III.3.</b> Clips empleados para el marcaje ganglionar. A) Tumark Biopsy site Marker®; B) Marcador de gel HydroMARK® .....	139
<b>Figura III.4:</b> Algoritmo de actuación .....	141
<b>Figura III.5:</b> Imágenes de linfogammagrafía en proyección lateral y anterior .....	143
<b>Figura III.6:</b> Sonda de detección Neoprobe® .....	144
<b>Figura III.7:</b> Radiografías de ganglios centinela con clip ( <i>Tumark</i> ®) en su interior .....	146
<b>Figura III.8: A)</b> Radiografía de muestras de linfadenectomía axilar. <b>B)</b> Ampliación de la misma evidenciando en uno de los ganglios axilares el marcador tipo Hydromark® .....	146
<b>Figura III.9:</b> Radiografías de ganglios marcados con arpón, donde también se visualiza el clip .....	147
<b>Figura IV.1.</b> Diagrama CONSORT de flujo de pacientes .....	153
<b>Figura IV.2.</b> Histograma de la edad al diagnóstico (en años) .....	154
<b>Figura IV.3.</b> Distribución por mama y cuadrantes de los tumores primarios .....	157
<b>Figura IV.4.</b> Tipo de intervención quirúrgica .....	161
<b>Figura IV.5.</b> Relación de casos de migración del radiotrazador en la linfogammagrafía, detección intraoperatoria del GC y exéresis del ganglio marcado con arpón .....	163
<b>Figura IV.6.</b> Mediana del número de ganglios centinela extirpados en función del marcaje o no con arpón del ganglio clipado .....	164
<b>Figura IV.7.</b> Mediana del número de ganglios centinela afectados en función del marcaje o no del ganglio clipado con arpón .....	166
<b>Figura IV.8.</b> Diagrama sectorial de la localización del clip en las muestras extirpadas .....	168
<b>Figura IV.9.</b> Diagrama de barras que compara los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC en los diferentes grupos: global, con arpón y sin arpón .....	173
<b>Figura IV.10.</b> Curva COR del global de las pacientes .....	174
<b>Figura IV.11.</b> Curva COR para el subgrupo de pacientes con marcaje con arpón .....	175
<b>Figura IV.12.</b> Esquema de los casos con estatus axilar patológico y resultado del análisis del ganglio centinela y del ganglio clipado .....	177
<b>Figura V.1:</b> Propuesta de algoritmo de manejo en las pacientes con afectación axilar al diagnóstico que reciben neoadyuvancia .....	208

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla I.1.</b> Factores de riesgo para cáncer de mama .....	47
<b>Tabla I.2.</b> Clasificación BIRADS según los hallazgos radiológicos.....	50
<b>Tabla I.3.</b> Criterios ecográficos sospechosos de malignidad.....	51
<b>Tabla I.4.</b> Clasificación histológica de los tumores de mama (OMS, 2012) .....	59
<b>Tabla I.5.</b> Clasificación de subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica ....	64
<b>Tabla I.6.</b> Descripción de los subtipos de clusters integrativos .....	67
<b>Tabla I.7.</b> Definición del tumor primario (T)- Clínica y Patológica .....	68
<b>Tabla I.8.</b> Clasificación TNM. Definición de los ganglios linfáticos regionales – Clínica .....	69
<b>Tabla I.9.</b> Clasificación TNM. Definición de los ganglios linfáticos regionales – Patológica .	69
<b>Tabla I.10.</b> Clasificación TNM. Definición de Metástasis a Distancia .....	70
<b>Tabla I.11.</b> Estadiaje TNM. Clasificación por estadios .....	71
<b>Tabla I.12.</b> Grado histológico combinado .....	76
<b>Tabla I.13.</b> Tests genómicos para el cáncer de mama .....	79
<b>Tabla I.14.</b> Indicaciones y contraindicaciones relativas de la COC .....	88
<b>Tabla I.15.</b> Indicaciones de las principales técnicas oncoplasticas conservadoras.....	88
<b>Tabla I.16.</b> Complicaciones más frecuentes de la linfadenectomía axilar .....	92
<b>Tabla I.17:</b> Resumen de las tasas de complicaciones a medio-largo plazo de la LA, en base a los principales estudios disponibles .....	92
<b>Tabla I.18.</b> Principales esquemas de tratamiento sistémico adyuvante en función del subtipo molecular .....	97
<b>Tabla I.19.</b> Criterios de selección de pacientes para tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama.....	102
<b>Tabla I.20.</b> Régimenes de terapia neoadyuvante con QT en pacientes con tumores Her2-	103
<b>Tabla I.21.</b> Régimenes de terapia neoadyuvante en pacientes con tumores Her2+ .....	104
<b>Tabla I.22.</b> Comparación de tasa de linfedema en casos de BSGC y LA .....	120
<b>Tabla I.23.</b> Estudios más relevantes de validación de la técnica de BSGC en pacientes con afectación clínica axilar previa al tratamiento neoadyuvante .....	123

<b>Tabla I.24:</b> Resumen de los principales estudios prospectivos multicéntricos de BSGC postneoadyuvancia en pacientes cN+ al diagnóstico .....	124
<b>Tabla I.25:</b> Resumen de varios estudios con diferentes métodos de marcaje del ganglio afecto al diagnóstico .....	126
<b>Tabla IV.1:</b> Motivo de consulta de las pacientes incluidas en el estudio.....	155
<b>Tabla IV.2:</b> Tamaño tumoral medio según los diferentes métodos de valoración.....	155
<b>Tabla IV.3:</b> Localización del tumor primario .....	156
<b>Tabla IV.4:</b> Tipo histológico del tumor primario .....	157
<b>Tabla IV.5:</b> Grado histológico del tumor primario .....	158
<b>Tabla IV.6:</b> Subtipo molecular tumoral .....	158
<b>Tabla IV.7:</b> Métodos de valoración axilar y casos de afectación ganglionar .....	158
<b>Tabla IV.8:</b> Estadaje clínico según la clasificación TNM .....	159
<b>Tabla IV.9:</b> Clasificación por estadios (AJCC) .....	160
<b>Tabla IV.10:</b> Tipo de tratamiento neoadyuvante administrado .....	160
<b>Tabla IV.11:</b> Respuesta axilar clínico-radiológica a la neoadyuvancia .....	161
<b>Tabla IV.12:</b> Localización de la inyección del radiotrazador .....	162
<b>Tabla IV.13:</b> Número de ganglios centinela extraídos en la BSGC .....	164
<b>Tabla IV.14:</b> Número de ganglios centinela afectados en el análisis anatomopatológico .....	165
<b>Tabla IV.15:</b> Tipo de afectación metastásica de los ganglios centinela .....	165
<b>Tabla IV.16:</b> Relación entre el grado de afectación del GC y la presencia de otros ganglios afectados en la linfadenectomía axilar .....	167
<b>Tabla IV.17:</b> Localización del clip en el conjunto global de pacientes en función del marcaje con arpón .....	168
<b>Tabla IV.18:</b> Localización del clip en el GC en las pacientes a las que se realizó BSGC en función del marcaje con arpón .....	169
<b>Tabla IV.19:</b> Variación en la presencia del clip en el GC en función del número de GC extirpados .....	169
<b>Tabla IV.20:</b> Respuesta patológica completa tumoral en función del subtipo molecular..	170
<b>Tabla IV.21:</b> Respuesta patológica completa axilar en función del subtipo molecular .....	171
<b>Tabla IV.22:</b> Tabla de contingencia 2 x 2 BSGC vs LA (global) .....	172

<b>Tabla IV.23:</b> Tabla de contingencia BSGC vs LA en los casos de marcaje con ARPÓN en que se realizó BSGC .....	172
<b>Tabla IV.24:</b> Tabla de contingencia GC vs LA en los casos sin marcaje con arpón en que se realizó BSGC .....	173
<b>Tabla IV.25:</b> Tabla de contingencia 2 x 2 biopsia ganglio clipado (global).....	175
<b>Tabla IV.26:</b> Tabla de contingencia 2 x 2 biopsia ganglio clipado en el grupo de marcaje con arpón .....	176
<b>Tabla IV.27:</b> Tabla de contingencia 2 x 2 biopsia ganglio clipado en el grupo sin marcaje con arpón .....	176
<b>Tabla IV.28:</b> Tabla de contingencia 2 x 2 BSGC +/- Biopsia Gclip .....	177
<b>Tabla IV.29:</b> Tabla de contingencia 2 x 2 BSGC +/- Biopsia Gclip en el grupo de marcaje con arpón (Dissección axilar dirigida).....	178
<b>Tabla IV.30:</b> Correlación entre factores clínico-patológicos y la tasa de identificación del ganglio centinela .....	179
<b>Tabla IV.31:</b> Comparación de la media del tamaño tumoral clínico, ecográfico y por RMN entre los grupos de detección y no detección intraoperatoria del GC .....	181
<b>Tabla IV.32:</b> Comparación de las medias del porcentaje de expresión de receptores de estrógenos y progesterona y expresión del Ki67 entre los grupos de detección y no detección intraoperatoria del GC .....	181
<b>Tabla IV.33:</b> Correlación entre factores clínico-patológicos y la tasa de falsos negativos	181
<b>Tabla IV.34:</b> Correlación entre el método de análisis del GC y la TFN .....	183
<b>Tabla IV.35:</b> Correlación del número de GC con la TFN .....	184
<b>Tabla IV.36:</b> Correlación entre la presencia del clip en el GC y la TFN .....	184
<b>Tabla IV.37:</b> Correlación entre el marcaje con arpón del ganglio clipado y la TFN .....	185
<b>Tabla IV.38:</b> Respuesta ecográfica axilar postneoadyuvancia vs respuesta patológica axilar completa .....	185
<b>Tabla V.1:</b> Resumen de los principales estudios que han empleado la localización con arpón del ganglio clipado .....	195



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

### A

---

ACO: Anticonceptivos orales  
ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AJCC: American Joint Committee on Cancer  
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero  
AP: Anatomía patológica  
ASBrS: American Society of Breast Surgeons  
ASCO: American Society of Clinical Oncology

### B

---

BAG: Biopsia con aguja gruesa  
BAV: Biopsia asistida por vacío  
Bclip: Biopsia de ganglio clipado  
BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data Systems  
BRCA 1: Breast Cancer 1  
BRCA 2: Breast Cancer 2  
BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela

### C

---

CARE: Contraceptive and Reproductive Experiences  
CAP: Complejo areola-pezón  
CEIC: Comité Ético de Investigación Científica  
CESM: Mamografía con realce de contraste espectral  
CDI: Carcinoma ductal infiltrante  
CDIS: Carcinoma ductal in situ  
CIE: Cuadrante inferoexterno  
CII: Cuadrante inferointerno  
CK19: Citoqueratina-19  
CM: cáncer de mama  
cm: centímetros  
COR: Características operativas del receptor  
CSE: Cuadrante superoexterno  
CSI: Cuadrante superointerno  
CTA: Células tumorales aisladas

### D

---

DAD: Disección axilar dirigida  
DE: Desviación estándar

### E

---

ESMO: European Society for Medical Oncology  
ECIS: European Cancer Information System

### F

---

FDA: Food and Drugs Administration  
FN: Falso negativo  
FOV: Fields of view



---

FP: Falso positivo

---

## **G**

G: gauge  
GC: Ganglio centinela  
Gclip: Ganglio clipado  
Gy: Grey

---

## **H**

HE: Hematoxilina-eosina  
Her2: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2  
HR: Hazard Ratio

---

## **I**

IC95%: Intervalo de confianza del 95%  
IHQ: Inmunohistoquímica  
ILV: Invasión linfovascular  
INE: Instituto Nacional de Estadística  
IORT: Radioterapia intraoperatoria

---

## **K**

Kg: kilogramo

---

## **L**

LA: Linfadenectomía axilar  
LICE: Línea intercuadrántica externa  
LCInf: Línea intercuadrántica inferior  
LICint: Línea intercuadrántica interna  
LICS: Línea intercuadrántica superior

---

## **M**

MAP: Mastectomía ahorradora de piel  
MAP-CAP: Mastectomía ahorradora de piel y complejo areola-pezones  
MARI: Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds  
mCi: milicurios  
mm: Milímetros  
mmol: milimoles  
MRM: Mastectomía radical modificada

---

## **N**

NA: Neoadyuvancia  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network  
NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

---

## **O**

OMS: Organización Mundial de la Salud  
OSNA: One Step Nucleic Acid Amplification  
OR: Odds Ratio

---

**P**

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina  
PCNA: Antígeno nuclear de células proliferativas  
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa  
PET: Tomografía por emisión de positrones  
PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa

---

**Q**

QT: Quimioterapia  
QTNA: Quimioterapia neoadyuvante

---

**R**

RCB: Residual Breast Cancer Burden  
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
RE: Receptores estrogénicos  
RH: Receptores hormonales  
RP: Receptores de progesterona  
RIC: Rango intercuartílico  
RMN: Resonancia magnética nuclear  
RcC: Respuesta clínica completa  
RR: Riesgo relativo  
RpC: Respuesta patológica completa  
RT: Radioterapia

---

**S**

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program  
SESPM: Sociedad Española de Patología Mamaria  
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica  
SG: Supervivencia global  
SLE: Supervivencia libre de enfermedad  
SPIO: Superparamagnetic iron oxide  
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

---

**T**

TCEM: Mamografía con realce de contraste con técnica de sustracción temporal  
TFN: Tasa de falsos negativos  
THS: Terapia hormonal sustitutiva  
TN: Triple negativo  
TNM: Tumor, Node, Metastasis  
TRAM: Transverse rectus abdominis myocutaneous

---

**U**

UICC: International Union for Cancer Control

---

**V**

VPN: Valor predictivo negativo  
VPP: Valor predictivo positivo

---

**W**

WHI: Women Health's Initiative



## RESUMEN

### Introducción

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) es la técnica de elección para la estadificación axilar en pacientes con cáncer de mama que no reciben tratamiento neoadyuvante (NA), así como en aquellas con axila negativa (N0) al diagnóstico que reciben NA. En pacientes con afectación axilar al diagnóstico (N+) que reciben NA, la realización de BSGC todavía sigue generando debate, debido fundamentalmente a la mayor tasa de falsos negativos (TFN) reportada en los primeros estudios realizados, recomendando todavía la mayoría de guías actuales la realización de linfadenectomía axilar (LA). Algunos procedimientos recientemente descritos, como el marcaje del ganglio inicialmente afecto y su localización posterior mediante diversas técnicas (arpón, semillas radiactivas, localización ecográfica) parecen mejorar la precisión de la técnica disminuyendo el número de falsos negativos.

### Objetivos

Los objetivos principales del estudio fueron: 1) evaluar la fiabilidad y validez de la técnica de la BSGC tras la NA en casos N+ al diagnóstico y 2) valorar la utilidad del marcaje con arpón del ganglio clipado como técnica complementaria para asegurar la extirpación del ganglio inicialmente afecto y determinar su influencia en la precisión y la TFN de la BSGC. Los objetivos secundarios fueron determinar la tasa de migración del radioisótopo, determinar la tasa de identificación intraoperatoria del ganglio centinela (GC) y la tasa de falsos negativos e identificar las variables con influencia sobre ambas tasas, valorar la tasa de concordancia entre el GC y el ganglio clipado, determinar los parámetros de validez de la biopsia selectiva del ganglio clipado y de la combinación de la BSGC y la biopsia del ganglio clipado y evaluar la fiabilidad de la ecografía como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia (postNA).

### Material y método

Estudio transversal multicéntrico de validación de técnica diagnóstica realizado entre junio de 2015 y abril de 2019 en pacientes con cáncer de mama y axila positiva confirmada histológicamente que recibieron NA. Al diagnóstico, se realizó el marcaje con clip metálico de las adenopatías afectas guiado por ecografía. Tras finalizar la NA, se reevaluó de nuevo a las pacientes clínica y radiológicamente. En los casos en que existió una respuesta clínica axilar completa o parcial, se practicó BSGC y LA en un mismo tiempo quirúrgico. Durante el tiempo de estudio incorporó el marcaje con arpón del ganglio clipado previo a la intervención. Se calcularon los parámetros de validez de la BSGC global y por subgrupos en función de la localización o no del ganglio clipado con arpón.

### Resultados

Se han incluido 103 pacientes, con una edad media de 54,2 años ( $\pm 12,67$ ). En todos los casos se marcó tras el diagnóstico de afectación axilar la adenopatía afectas con clip. En 28 casos (27,2%) se realizó además la localización con arpón del ganglio clipado previa a la intervención (doble marcaje). Tras la NA, se reevaluó la axila con ecografía en 81 casos. Para la BSGC se inyectó el radiotrazador (nanocoloides de albúmina marcados con Tc99), existiendo migración

## Resumen

en la linfogammagrafía en el 85,4% de pacientes. En 19 casos (18,4%) no se pudo realizar la BSGC por no migración del radiotrazador o no localización del GC en quirófano. En 4 de estos 19 casos se extirpó exclusivamente el ganglio referenciado con el arpón, que coincidió con el clipado. La tasa de identificación global fue del 81,6%. La tasa de identificación de GC en el grupo de pacientes con migración axilar en la linfogammagrafía fue del 90,1%. La mediana del número de ganglios extraídos fue de 2 (RIC 2). En 62 de los 84 casos existió afectación de alguno de los ganglios centinela, siendo en 27 de estos casos el GC el único afectado. En el 73,8% de casos alguno de los ganglios centinela coincidió con el ganglio clipado. En los casos en que se localizó con arpón el ganglio clipado, éste se recuperó en el 100% de casos. La precisión de la BSGC para la evaluación del estado axilar en el conjunto global de pacientes fue del 95,2%. La sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) fueron del 93,9% y 81,8%, respectivamente. La TFN global fue del 6,1%. En el grupo de pacientes con marcaje con arpón, la precisión de la BSGC fue del 100% y la TFN descendió al 0%. Con el análisis exclusivo del ganglio clipado se obtuvo una sensibilidad del 90,1%, un VPN de 78,1% y una precisión del 92,7%, con una TFN del 9,9%. En el 24,3% de los casos se produjo una respuesta patológica axilar completa. La precisión de la ecografía axilar como técnica de reestadificación axilar postNA fue del 50,61%, con una TFN del 55,9%.

## Conclusiones

La BSGC en pacientes con afectación axilar al diagnóstico y negativización de la misma tras la NA es una técnica fiable para la evaluación axilar, con una precisión global del 95,2%, aunque la tasa de identificación intraoperatoria del GC (81,6%) y la TFN global (6,1%) en este grupo de pacientes no alcanzan los valores clásicamente recomendados en los procesos de validación de la técnica en pacientes sin afectación axilar y sin NA (>95% y <5%, respectivamente). La localización con arpón del ganglio clipado es un procedimiento seguro y fiable con el que se consigue una recuperación del clip en el 100% de casos sin aumentar el número de complicaciones, mejorando así la precisión de la técnica, que alcanza en el grupo de pacientes con marcaje con arpón una precisión del 100% con una tasa de falsos negativos del 0%. La combinación de la BSGC con la exéresis dirigida del ganglio clipado ofrece los mejores resultados en cuanto al estadiaje axilar en comparación con el gold standard.

## ABSTRACT

### Introduction

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the technique of choice for axillary staging in breast cancer patients who are not receiving neoadjuvant treatment (NAT), as well as in those with a negative axilla (N0) at diagnosis receiving NA. In patients with axillary involvement at diagnosis (N+) who receive NAT, the performance of SLNB is still an ongoing concern, mainly due to the higher false negative rates (FNR) reported in the first studies conducted, with most current guidelines still recommending the performance of axillary lymph node dissection (ALND). Some recently described procedures, such as marking of the initially affected node and its subsequent location by means of various techniques (wire, radioactive seeds, ultrasound location) seem to improve the accuracy of the technique by reducing the number of false negatives.

### Objectives

The main objectives of the study were: 1) to evaluate the reliability and accuracy of SLNB after NAT in N+ cases at diagnosis and, 2) to assess the usefulness of wire marking of the clipped node as a complementary technique to ensure the removal of the initially affected node and to determine its influence on the accuracy and FNR of SLNB. The secondary objectives were to determine the rate of radioisotope migration, to determine the sentinel node (SN) identification rate (IR) and the FNR and to identify the variables that influence both rates, to assess the rate of concordance between the SN and the clipped node, to determine the validity parameters of the selective biopsy of the clipped node and of the combination of the SLNB and the clipped node biopsy and to evaluate the accuracy of ultrasound as a technique of post-NAT axillary staging.

### Material and method

Multicenter cross-sectional diagnostic technique validation study conducted between June 2015 and April 2019 in patients with histologically confirmed positive breast and axillary cancer who received NAT. At diagnosis, ultrasound-guided metal clip marking of affected nodes was performed. After completion of NAT, patients were reassessed clinically and radiologically. In cases where there was a complete or partial axillary clinical response, SLNB and ALND were performed at the same time surgically. During the study time, wire marking of the clipped node was incorporated prior to the intervention. The validity parameters of SLNB were calculated globally and for subgroups depending on the wire location or not of the clipped node.

### Results

103 patients have been included, with a mean age of 54.2 years ( $\pm 12.67$ ). In all cases, after the diagnosis of axillary involvement, the pathologic node was marked by clip. In 28 cases (27.2%) the location of the clipped node was also performed with a wire before the operation (double marking). After NAT, the axilla was re-evaluated with ultrasound in 81 cases. For the SLNB, the radiotracer was injected (albumin nanocoloids marked with Tc99), and lymphoscintigraphy

## Abstract

showed migration in 85.4% of patients. In 19 cases (18.4%) it was not possible to perform SLNB due to non-migration of the radiotracer or non-localization of the SN in the operating room. In 4 of these 19 cases only the node referenced with wire was removed, which coincided with the clipped node. The overall SN identification rate (IR) was 81.6%. In the patient group with lymphoscintigraphy migration, IR was 90.9%. The median number of removed SNs was 2 (RIC 2). In 62 of the 84 cases there was involvement of one of the SNs, being in 27 of these cases the SN the only one affected. In 73.8% of cases, one of the SNs coincided with the clipped node. In cases where the clipped node was located with a wire, it was recovered in 100% of cases. The accuracy of the SLNB for axillary status evaluation in the overall patient population was 95.2%. The sensitivity and negative predictive value (NPV) were 93.9% and 81.8%, respectively. The overall FNR was 6.1%. In the group of patients with wire marking, the accuracy of SLNB was 100% and the FNR decreased to 0%. With exclusive analysis of the clipped node, sensitivity was 90.1%, NPV was 78.1%, and accuracy was 92.7%, with a 9.9% FNR. In 24.3% of the cases there was a pathological complete axillary response. The accuracy of axillary ultrasound as a technique of post-NAT axillary restaging was 50.61%, with a high FNR (55.9%).

## Conclusions

SLNB in patients with axillary involvement at diagnosis and axillary clinical response after NAT is a reliable technique for axillary assessment, with an overall accuracy of 95.2%, although the IR (81.6%) and overall FNR (6.1%) in this group of patients do not reach the values classically recommended in the validation processes of the technique in patients without axillary involvement and without NAT (>95% and <5%, respectively). Wire location of the clipped node is a safe and reliable procedure that achieves 100% recovery of the clipped node without increasing the number of complications, thus improving the accuracy of the technique, which reaches 100% precision in the wire-group with a 0% FNR. The combination of SLNB with targeted excision of the clipped node offers the best results in terms of axillary staging compared to the gold standard.

# I. INTRODUCCIÓN



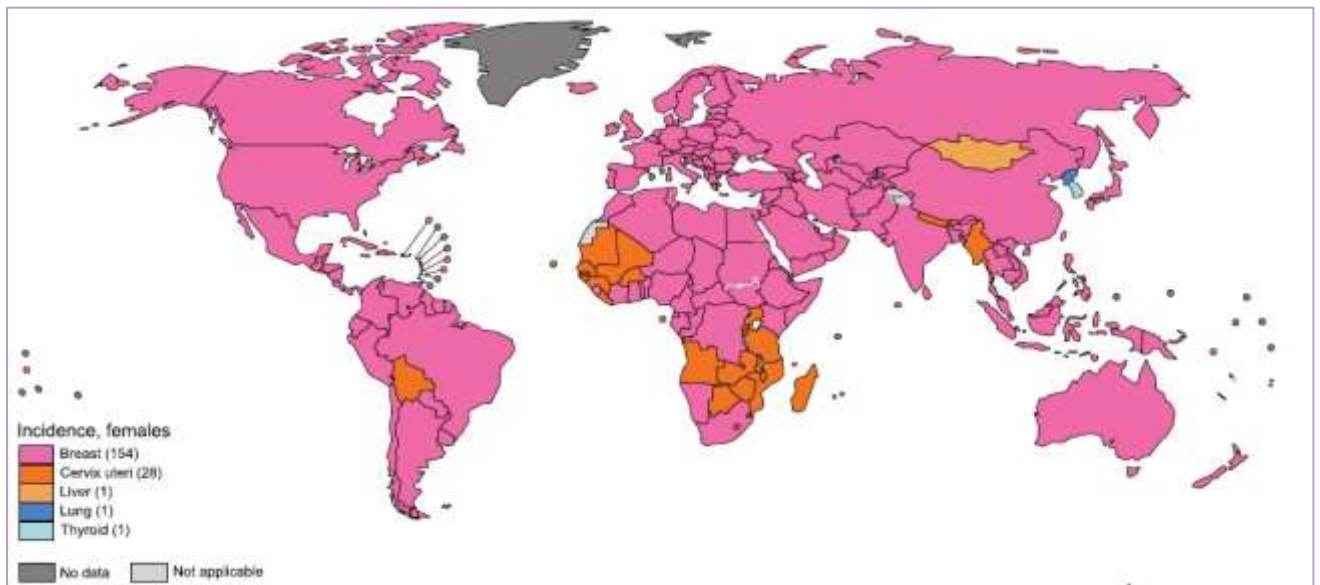


## 1. Cáncer de mama.

### 1.1. Epidemiología.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina a nivel mundial, exceptuando los tumores cutáneos no melanomas<sup>1,2</sup> (figura I.1).

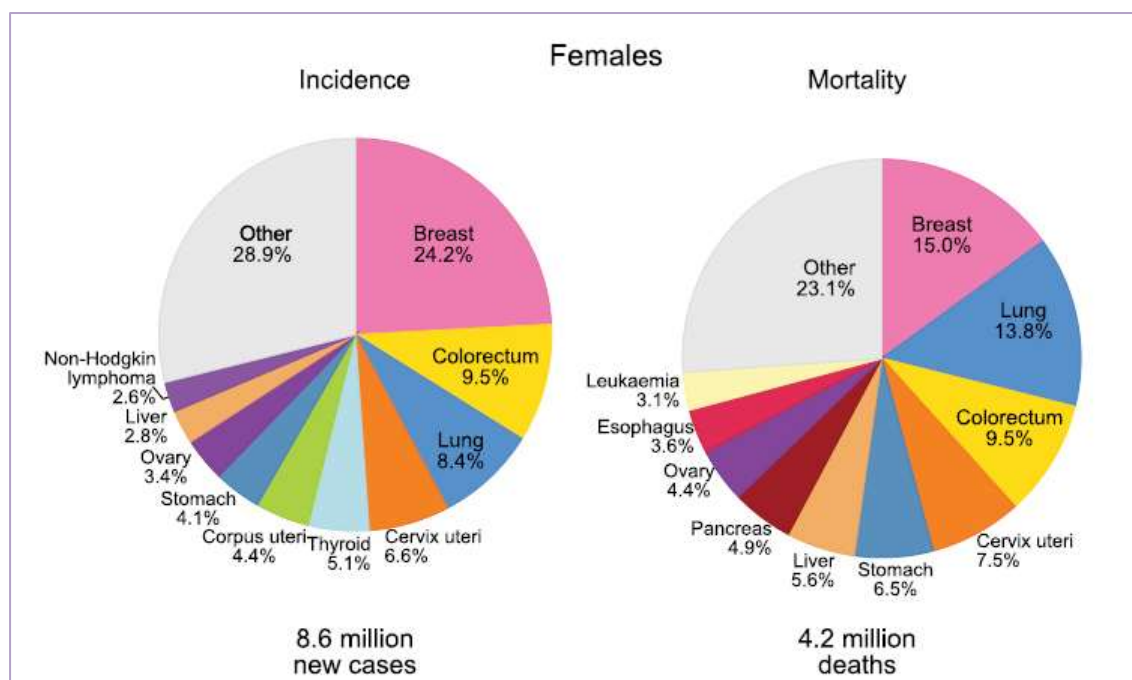
En 2012 se diagnosticaron alrededor de 1.670.000 casos de cáncer de mama en todo el mundo<sup>2</sup>, cifra que ascendió a más de dos millones de casos diagnosticados en 2018, lo que representa aproximadamente el 25 % de todos los cánceres en la mujer<sup>1</sup>.



**Figura I.1.** Mapa global que presenta los tipos de cáncer más frecuentes en 2018 (incidencia) en mujeres. *El número de países representados en cada grupo están incluidos en la leyenda.* Fuente: GLOBOCAN<sup>1</sup>.

La incidencia del cáncer de mama presenta importantes variaciones geográficas. Las mayores tasas de incidencia se encuentran en Australia, Nueva Zelanda, países del norte y este de Europa y Norteamérica<sup>1</sup>.

En cuanto a la mortalidad, el cáncer de mama se considera la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en más de 100 países. En 2018 se registraron en todo el mundo 626.000 muertes por esta patología, lo que supone el 15% del total de fallecimientos por tumores malignos<sup>1</sup> (figura I.2).



**Figura 1.2.** Distribución de casos y muertes por los 10 tumores más frecuentes en 2018 para mujeres. Cada área del gráfico circular refleja la proporción del total del número de casos o muertes. Los tumores no melanomas están incluidos en la categoría "Otros". Fuente: GLOBOCAN<sup>1</sup>.

En España, se diagnostican alrededor de 26.000 casos de cáncer de mama al año, lo que representa aproximadamente el 30% de todos los cánceres diagnosticados en la población femenina en nuestro país. En 2015, el número de casos diagnosticados se estimó en 27.747<sup>2</sup>.

Aunque la tasa de incidencia en España es una de las más bajas de Europa, en los últimos años se ha evidenciado un aumento de la incidencia así como un cambio en los patrones de diagnóstico en pacientes mayores de 45 años<sup>3,4</sup>.

De forma global, la tasa de incidencia ajustada por edad se incrementó de 54,7 casos por 100.000 mujeres-año en 1980-1984 a 83,8 casos por 100.000 mujeres-año en 2000-2004. Las mayores tasas de incidencia en los registros de 2000 a 2004 se observaron en las provincias de Gerona, Tarragona y Navarra mientras que las tasas más bajas se observaron en Cuenca, Albacete, Castellón y Granada<sup>3,4</sup>.

En el análisis de las tendencias por grupos de edad, entre las mujeres de 45 a 64 años se evidenció una caída abrupta en las tasas de incidencia en 2001, mientras que en mujeres de más de 65 años, la tendencia creciente anual se estabilizó en 1995 y se mantuvo estable a partir de entonces. En las mujeres menores de 45 años, sin embargo, la incidencia de cáncer de mama aumentó de manera constante durante todo el periodo de estudio (1980-2004)<sup>3,4</sup>.

Estos cambios en la incidencia por grupos de edad podrían explicarse por una parte por el aumento de los factores de riesgo, como el retraso y la reducción en la maternidad y la lactancia materna, la exposición a hormonas exógenas y otros factores del estilo de vida, como el consumo de alcohol, la obesidad o la actividad física reducida, así como por factores genéticos. Por otra parte, pueden estar relacionados con la saturación de los programas de

cribado<sup>3,4</sup>, por lo que en los próximos años es posible que continúe habiendo cambios importantes en la incidencia conforme se alcance la saturación en todos los programas de detección precoz y sigan aumentando los factores de riesgo potenciales.

La mortalidad en España para cáncer de mama creció desde 1975 a 1985 un 2% anual, siendo esta tendencia creciente más pronunciada en el periodo de 1985 a 1988, con un incremento anual del 4%. A partir de 1993, sin embargo, esta tendencia al alza cambió y desde entonces la mortalidad atribuida a esta patología decae un 2,4% cada año<sup>5</sup>.

En España fallecen alrededor de 6000 mujeres al año por tumores malignos de mama, lo que representa en torno al 16,7% de todas las muertes por cáncer en el género femenino en nuestro país, y en 3,3% del total de muertes en las mujeres. En el año 2016, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la cifra de muertes por cáncer de mama en España se estimó en 6.385<sup>6</sup>.

### 1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama en la Comunidad Valenciana

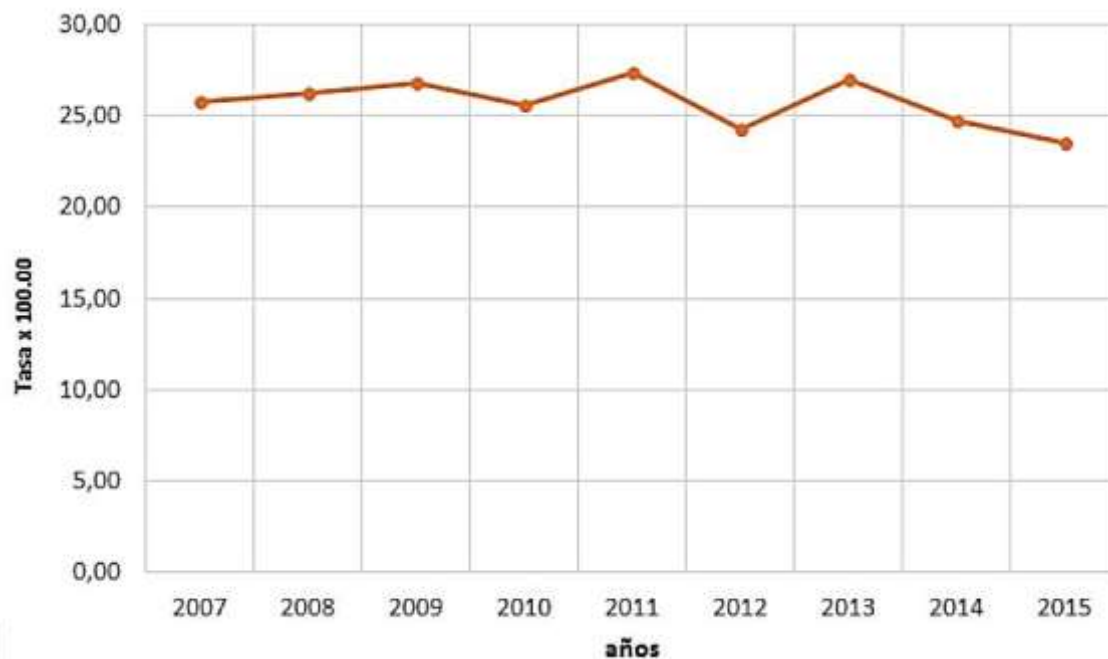
En la Comunidad Valenciana, aunque con ligeras oscilaciones, la incidencia de cáncer de mama se mantiene estable. En el año 2007 la tasa de incidencia fue de 123 casos por 100.000 mujeres (2885 casos) y en 2015 fue de 127,3 (3344 casos)<sup>7</sup>. El cáncer mamario supone el 30% de todos los cánceres que afectan a las mujeres. La mayor incidencia de casos se produce en el grupo de edad de 45-69 años, intervalo de población que coincide con los criterios de inclusión en el programa de detección precoz del cáncer de mama (figura I.3). La media de edad es de 60 años. El riesgo estimado en 2015 de desarrollar cáncer de mama fue de una de cada 12 mujeres. Las tasas de incidencia en la Comunidad Valenciana y en España son similares, siendo la tasa de incidencia en Europa ligeramente superior según las estimaciones realizadas por el European Cancer Information System (ECIS) para el 2018<sup>7</sup>.



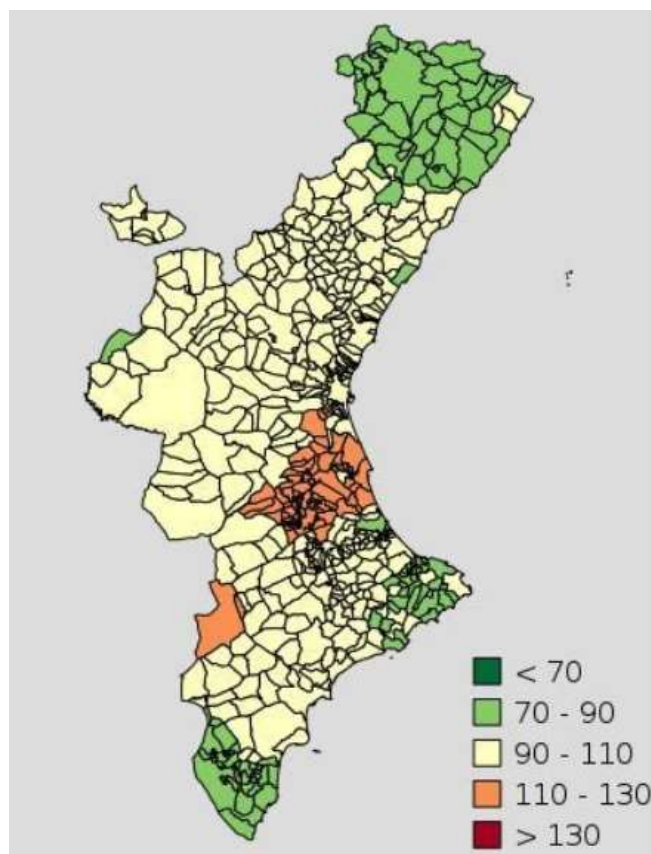
**Figura I.3:** Distribución de la incidencia de cáncer de mama por grupos de edad. Comunidad Valenciana 2015. Tasa por 100.000 habitantes. Fuente: Sistema de Información Oncológico. Elaborada por el Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. DGSP<sup>7</sup>.

## Introducción

En 2015, el número total de muertes por tumores en mujeres fue de 4242, de las cuales 644 fueron atribuidas al cáncer de mama, suponiendo el 15% de las muertes por cáncer en la mujer. La tasa de mortalidad es de 23,5 muertes por 100.000 mujeres (figura I.4). Las tasas de mortalidad más elevadas presentan un patrón con franja costera y hacia el interior en el centro y sur de la Comunidad<sup>7</sup> (figura I.5).



**Figura I.4:** Evolución de la mortalidad por cáncer de mama de 2007 a 2015. Tasa de mortalidad ajustada por edad (población estándar europea 2013) por 100.000 habitantes. Fuente: Registro de Mortalidad de la Comunidad Valenciana. Elaborada por el Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. DGSP<sup>7</sup>.



**Figura I.5:** Representación de la mortalidad por cáncer de mama en los municipios de la Comunidad Valenciana (2000-2015). Razón de mortalidad estandarizada suavizada (RMEs). Fuente: Registro de Mortalidad Comunidad Valenciana 2000-2015. Elaborada por el Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias<sup>7</sup>.

Los años potenciales de vida perdidos por este tumor son el 19,4%. Desde el año 2000 ha experimentado un decremento del 18%. En la distribución por grupos de edad se observa que el 56% de las muertes por cáncer de mama se producen en mayores de 69 años.

El cáncer de mama es el tumor con la supervivencia más alta en las mujeres. Se estima que a los 5 años el 86% de las pacientes diagnosticadas permanecen con vida. En la comparación de cohortes de mujeres diagnosticadas en diferentes periodos (2004-2008 y 2009-2013) no se aprecian diferencias estadísticamente significativas<sup>7</sup>.

## 1.2. Anatomía

### 1.2.1. Anatomía de la mama

Las glándulas mamarias se localizan en la pared anterior del tórax. Se extienden en sentido craneocaudal desde la segunda a la sexta costilla y desde la línea media axilar al esternón en sentido lateromedial.

Cada glándula mamaria está compuesta por 15-20 lóbulos de tejido glandular de tipo túbulo-alveolar, compuestos a su vez por lobulillos. Éstos desembocan en los conductos galactóforos, que confluyen en los senos galactóforos en la parte posterior del pezón<sup>8</sup> (figura I.6).

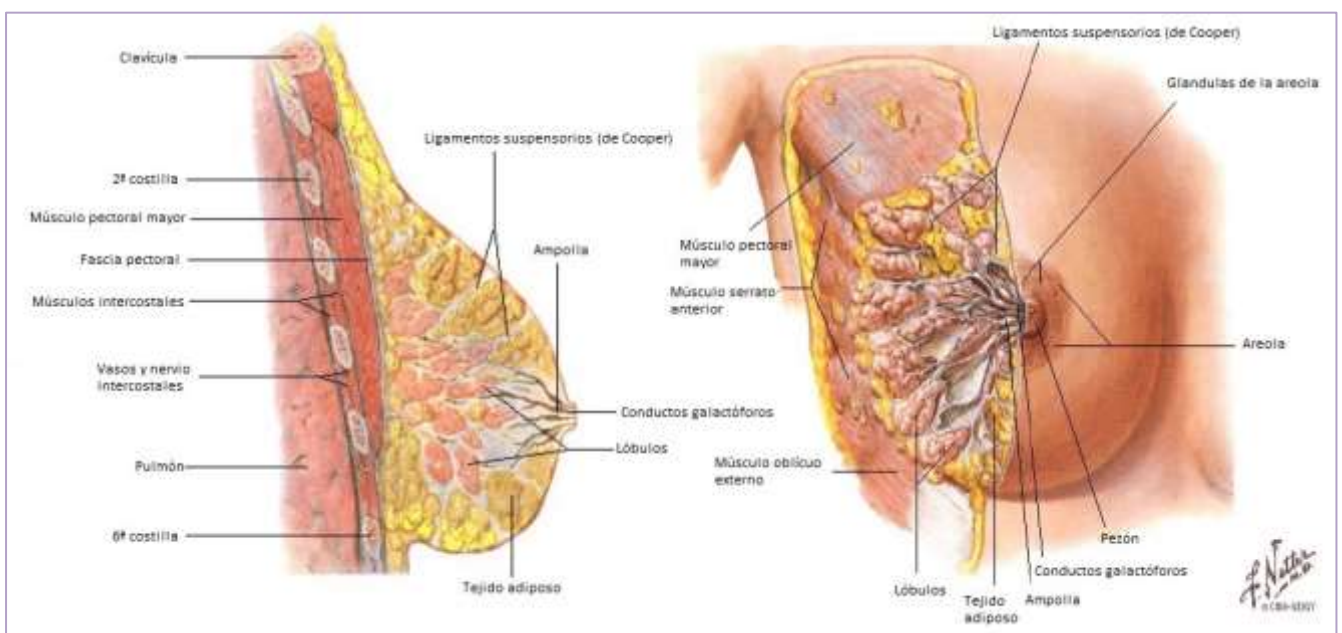


Figura I.6: Anatomía mamaria<sup>9</sup>.

La mama se engloba dentro de la fascia superficial de la pared torácica anterior, entre sus capas superficial y profunda. Desde la capa profunda de la fascia superficial discurren prolongaciones de tejido conectivo en dirección perpendicular hacia la dermis, conocidos como ligamentos de Cooper. Estos tractos fibrosos se interdigitan entre el parénquima mamario y proporcionan estructura y sujeción a la mama.

El tejido adiposo de la mama se distribuye en la parte anterior de la glándula en las crestas adiposas de Duret, compartimentadas por los ligamentos de Cooper, y en la parte posterior formando la capa adiposa retroglándular, delimitando lo que conocemos como espacio submamario.

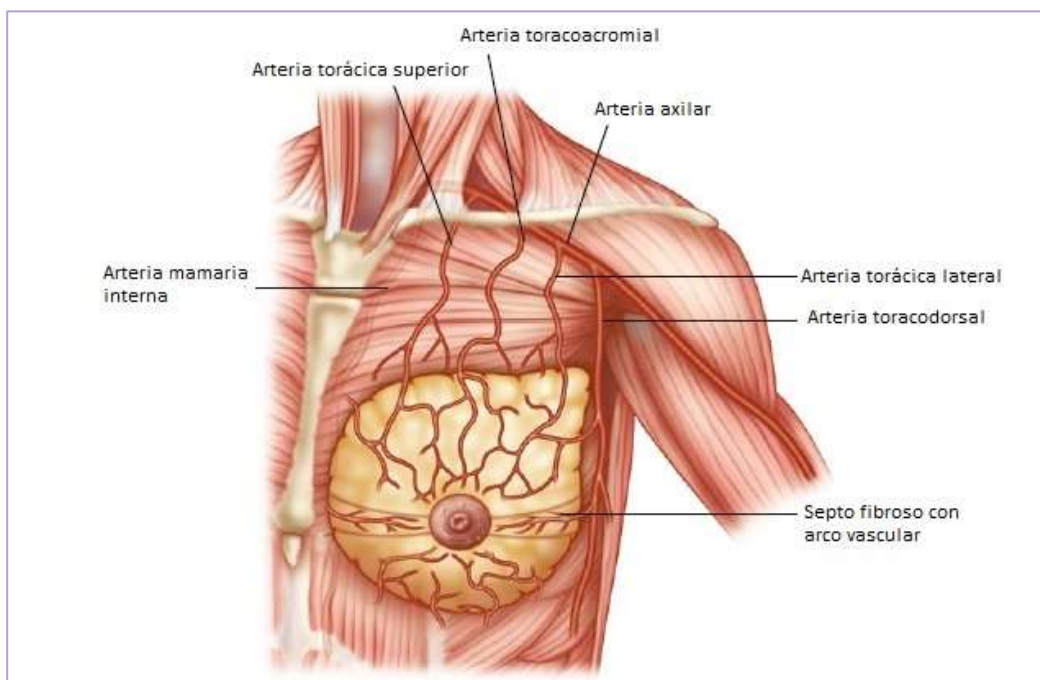
El complejo areola-pezón (CAP) se encuentra en la parte anterior de la mama, sobre la 4ª-5ª costilla, aunque esto puede diferir en las múltiples variantes anatómicas. La areola contiene glándulas sebáceas (glándulas de Morgagni), apocrinas, sudoríparas (tubérculos de Montgomery) y accesorias.

La mama se divide desde el punto de vista funcional en 4 cuadrantes: superoexterno (CSE), superinterno (CSI), inferoexterno (CIE) e inferointerno (CII). La prolongación axilar de la mama se denomina cola de Spence.

#### 1.2.1.1. Irrigación arterial y drenaje venoso

La vascularización de la mama proviene de 3 sistemas principales, que por orden de importancia son: arteria mamaria interna (rama de la arteria subclavia), ramas la arteria axilar (arteria mamaria externa –torácica lateral-, torácica superior, toracodorsal y acromioclavicular), y ramas perforantes de las arterias intercostales posteriores, que surgen directamente de la aorta. Estos tres sistemas se encuentran conectados entre sí mediante anastomosis de las diferentes ramas arteriales, lo que facilita la realización de colgajos durante la cirugía mamaria con menor riesgo de isquemia del parénquima (figura I.7).

La arteria mamaria interna irriga fundamentalmente la parte medial de la mama, así como la zona areolar. La parte superior y lateral de la mama están irrigadas por las ramas de la arteria axilar mencionadas.



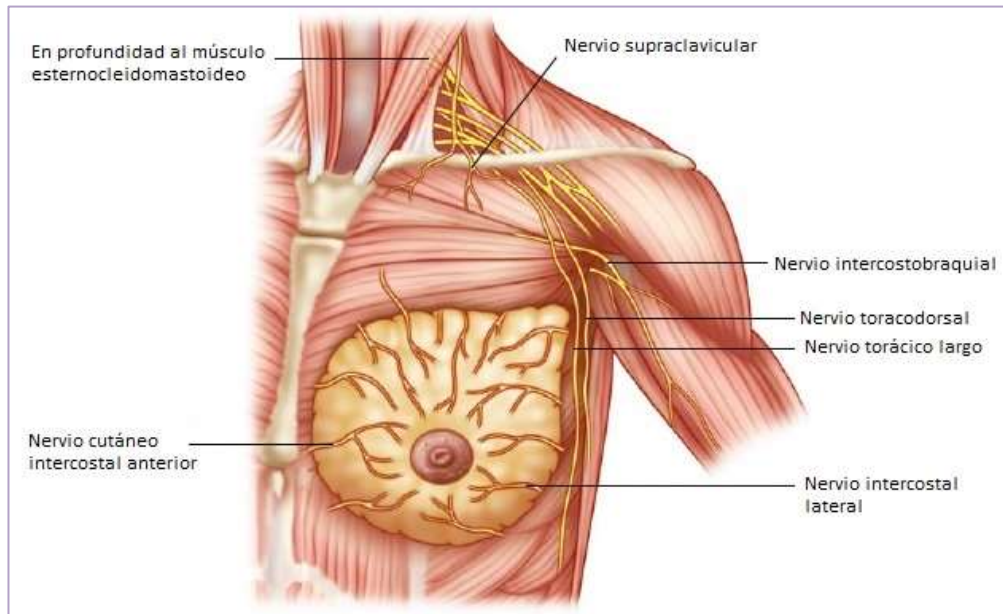
**Figura I.7:** Irrigación arterial de la mama<sup>10</sup>.

El drenaje venoso de la mama se establece a través del sistema venoso superficial y el sistema venoso profundo. Las venas superficiales forman una amplia red anastomótica que puede ser visible a través de la piel. Alrededor del CAP, estas venas forman un círculo anastomótico, el plexo venoso de Haller. El sistema venoso superficial drena en su mayoría hacia la vena mamaria interna, así como hacia la vena axilar y las venas yugulares internas. El sistema





El nervio intercostobraquial (braquial intercostal) surge de la rama lateral del segundo nervio intercostal y puede localizarse durante la disección axilar, debiendo mantener su integridad para evitar complicaciones nerviosas postoperatorias.

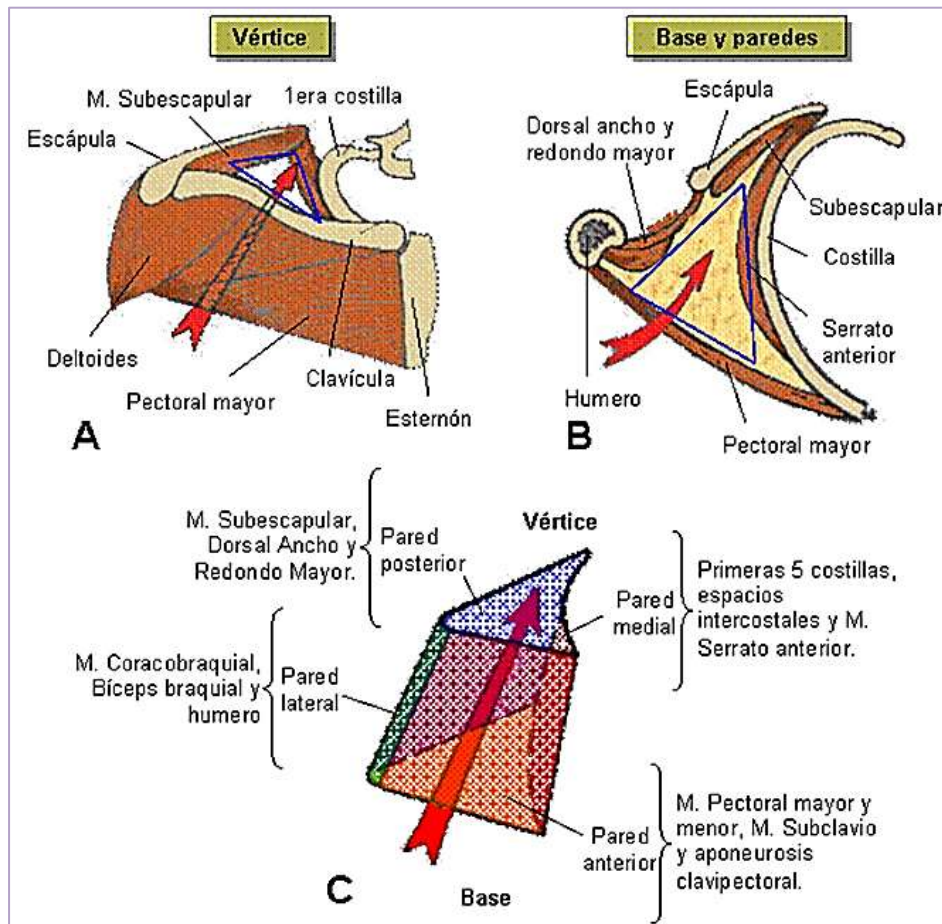


**Figura I.9:** Inervación mamaria<sup>10</sup>.

### 1.2.2. Anatomía de la axila

La axila es un compartimento piramidal localizado entre la extremidad superior y la pared torácica.

La base de la axila está compuesta por la porción más caudal de la fascia o aponeurosis clavipectoral (aponeurosis de Richet). El ápex de la axila es un hiato que se extiende hacia el triángulo posterior del cuello a través del canal cervicoaxilar. El canal cervicoaxilar está limitado anteriormente por la clavícula, posteriormente por la escápula y medialmente por la primera costilla, y es atravesado por numerosas estructuras que discurren entre el cuello y la extremidad superior. La pared anterior de la axila está formada por los músculos pectorales mayor y menor y sus respectivas fascias. La pared posterior la forman principalmente el músculo subescapular, el músculo redondo y el músculo dorsal ancho, así como sus tendones asociados. La pared lateral está compuesta por una delgada porción del húmero, el surco bicipital, entre las inserciones de los músculos de las paredes anterior y posterior, y la pared medial está formada por el músculo serrato anterior, que cubre la pared torácica en esta región (sobre las 4-5 costillas superiores y sus músculos intercostales asociados).



**Figura I.10:** Anatomía de la axila. A. Límites de la base. B. Límites del vértice y las paredes. C. Esquema de la forma y estructura de la axila. (Extraída de la presentación “Anatomía de la mama”, de JA Espejo, disponible online en: <https://slideplayer.es/slide/4711152/>)

### 1.2.2.1. Contenido de la axila

La axila contiene el paquete vasculonervioso de la extremidad superior, incluyendo la arteria y vena axilar con sus respectivas ramas, las ramas cutáneas externas de algunos nervios intercostales, el nervio torácico largo (también denominado Nervio de Bell), el nervio toracodorsal, el nervio intercostobraquial, los nervios torácicos anteriores o pectorales medial y lateral, así como el tejido linfático axilar (figura I.11). Es de vital importancia el conocimiento de la anatomía de la axila a la hora de efectuar una adecuada disección axilar respetando los elementos mencionados con el objeto de evitar posteriores lesiones vasculonerviosas.

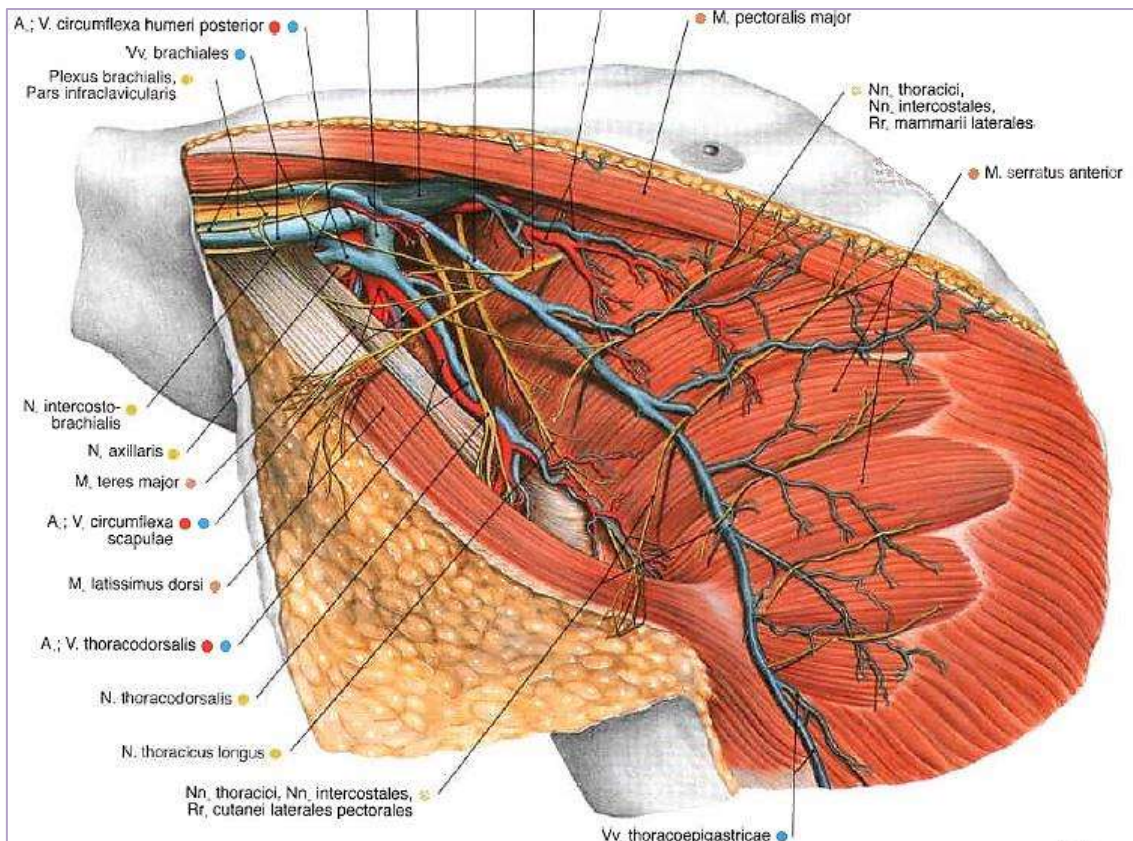


Figura I.11. Contenido axilar<sup>11</sup>.

#### 1.2.2.2. Anatomía linfática de la axila

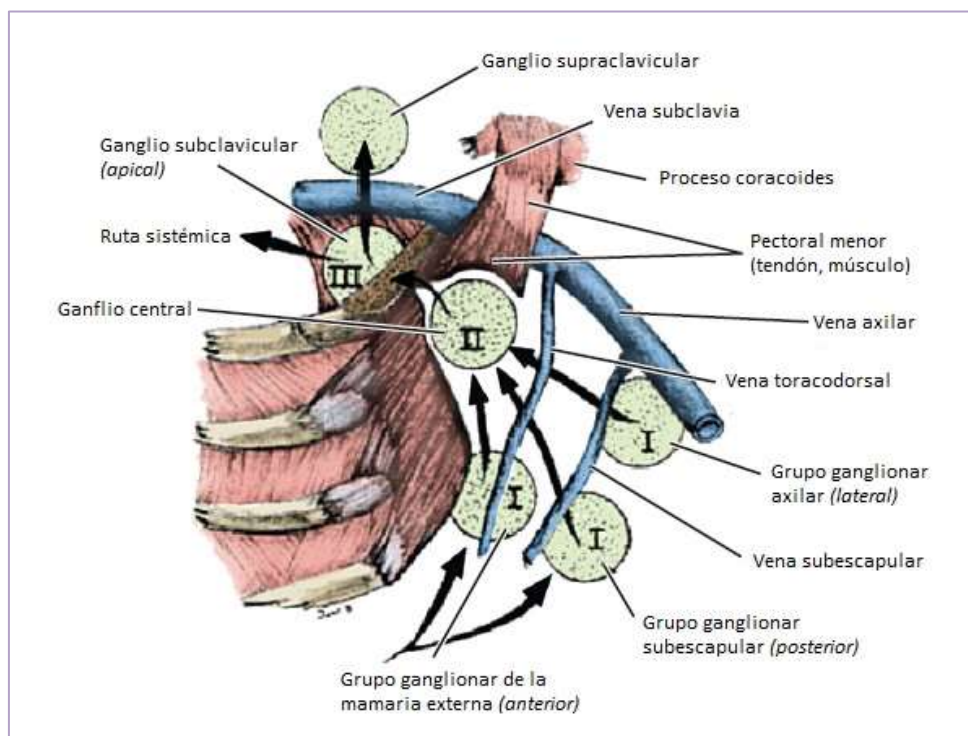
Las principales rutas de drenaje linfático de la mama se establecen por vía de los ganglios axilares. Los límites de los grupos de ganglios linfáticos de la axila no están bien definidos, por lo que existen variaciones en la nomenclatura asignada a los diferentes grupos ganglionares. Así, los anatomistas describen 5 grupos ganglionares mientras que los cirujanos consideran 6 grupos primarios, estando éstos definidos en todos los casos en base a sus límites anatómicos y a las estructuras neurovasculares adyacentes<sup>12</sup>.

La anatomía clásica establece los siguientes grupos de ganglios linfáticos (figura I.12):

- 1) Grupo de la vena axilar (*grupo lateral*): compuesto por 4-6 ganglios, que se localizan mediales o posteriores a la vena axilar en el nivel 1. Estos ganglios reciben la mayor parte del drenaje linfático de la extremidad superior.
- 2) Grupo de la mamaria externa (*grupo anterior o pectoral*): constituido por 4-5 ganglios localizados a lo largo del borde inferior del pectoral menor, asociados a los vasos torácicos largos. Reciben la mayor parte del drenaje linfático de la mama. Habitualmente, la linfa drena de forma primaria en este grupo y de aquí pasa al grupo central.
- 3) Grupo escapular y subescapular (*grupo posterior o subescapular*): lo componen 6-7 ganglios que se encuentran a lo largo de la pared posterior de la axila en el borde lateral de la escápula en relación a los vasos subescapulares. Reciben linfa de la parte

posterior del cuello y partes posteriores del tronco, desde la cresta ilíaca, y del hombro.

- 4) Grupo central: formado por 3-4 ganglios incluidos en la grasa axilar, normalmente posteriores al músculo pectoral menor. Estos ganglios reciben la linfa de los grupos 1,2 y 3, aunque pueden recibir también de linfáticos aferentes directamente de la mama. La linfa pasa de este grupo directamente al grupo subclavicular. El grupo central presenta habitualmente una localización superficial, debajo de la piel y la fascia axilar, por lo que es comúnmente palpable y permite la evaluación clínica de la axila.
- 5) Grupo subclavicular (*grupo apical*): compuesto por 6-12 ganglios localizados a nivel posterior y superior al borde superior del músculo pectoral menor, que se extienden en el ápex de la axila a lo largo del borde medial de la vena axilar. Reciben linfa directa o indirectamente del resto de grupos. Los vasos linfáticos eferentes de este grupo se unen para formar el tronco subclavio.
- 6) Ganglios interpectoresales o de Rotter: considerados exclusivamente por los cirujanos. Este grupo se compone de 1-4 ganglios interpuestos entre los músculos pectoral mayor y menor, asociados con las ramas pectorales de los vasos toracoacromiales. La linfa de estos ganglios puede drenar al grupo central o al subclavicular.



**Figura I.12:** Esquema ilustrativo de los principales grupos de ganglios linfáticos asociados con el drenaje linfático de la mama.<sup>12</sup> Nota: Los números romanos indican los niveles de Berg.

Los cirujanos también clasifican los ganglios linfáticos según su relación con el músculo pectoral menor, definiendo así los niveles de Berg (figura I.13):

- 1) Nivel 1: ganglios localizados lateral o inferiormente al borde inferior del músculo pectoral menor. Incluye los grupos ganglionares 1,2 y 3.

- 2) Nivel 2: ganglios posteriores o profundos al músculo pectoral menor. Incluye el grupo 4 y parte del 5.
- 3) Nivel 3: ganglios de localización medial o superior al borde superior del pectoral menor, que incluye el grupo 5.

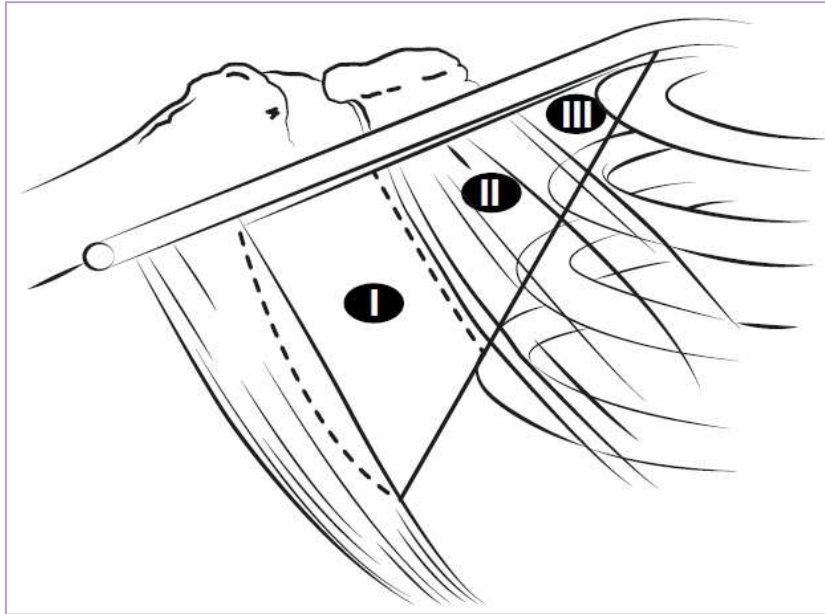


Figura I.13: Niveles de Berg<sup>8</sup>.

### 1.3. Factores de riesgo

Aunque las causas por las que se produce el cáncer de mama todavía no están claras, sí existen numerosos factores de riesgo que predisponen al desarrollo del mismo. Entre ellos, se pueden encontrar factores no modificables, como el género, la edad o los factores genéticos, y factores modificables, relacionados mayoritariamente con el estilo de vida (tabla I.1).

La edad es probablemente el factor más importante para el desarrollo de cáncer de mama<sup>13</sup>. La incidencia ajustada por edad del cáncer de mama se incrementa conforme aumenta la edad en la población femenina<sup>14</sup>.

El género también se considera un factor de riesgo importante, ya que el cáncer de mama aparece predominantemente en mujeres, con una frecuencia 100 veces superior. Aunque este cáncer en el varón representa <1% de todos los cánceres de mama, se ha observado un aumento de la incidencia con una distribución unimodal por edad y un pico de incidencia a los 70 años<sup>15</sup>.

Existe una relación directa entre el cáncer de mama y la exposición a las hormonas sexuales femeninas. Por tanto, cualquier situación que aumente el tiempo de exposición a dichas hormonas puede aumentar el riesgo de aparición de esta patología. Se ha demostrado que la

menarquia precoz (antes de los 13 años) y la menopausia tardía (después de los 55 años) aumentan el riesgo de cáncer de mama<sup>16-18</sup>, lo que parece estar directamente relacionado con el inicio y el cese de la actividad ovárica. La nuliparidad y la edad tardía del primer embarazo a término también están asociadas a un aumento del riesgo<sup>17</sup>, mientras que la multiparidad confiere un efecto protector. La lactancia también parece tener un efecto protector sobre el cáncer de mama<sup>19</sup>. El efecto de los factores reproductivos sobre el riesgo varía en función de si el momento de inicio del proceso carcinogénico es pre- o postmenopausia<sup>18-20</sup>.

La exposición a estrógenos exógenos se ha relacionado también con el riesgo de neoplasias malignas de mama. En cuanto a los anticonceptivos orales (ACO), algunos estudios han sugerido que el riesgo de cáncer de mama aumenta en las consumidoras de ACO, disminuyendo este riesgo a medida que aumenta el intervalo tras el cese de su consumo<sup>21</sup>. Otros estudios poblacionales no sugieren un aumento del riesgo asociado al consumo de estos fármacos<sup>22,23</sup>. En el estudio de casos y controles CARE<sup>23</sup>, el uso en el momento del estudio o previo de ACO no se asoció con un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama. El uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) ha demostrado a su vez una relación con el cáncer de mama<sup>24,25</sup>. El ensayo prospectivo realizado por "The Women Health's Initiative (WHI)" demostró que las mujeres que recibían THS combinada con estrógenos y progestágenos tenían alrededor de un 20% más de riesgo de desarrollar carcinomas mamarios<sup>25</sup>, mientras que las mujeres que tomaban formulaciones de estrógenos solos (debido a histerectomía previa) no parecían sufrir una mayor incidencia<sup>26,27</sup>.

Una historia personal de carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma infiltrante (CI) de mama aumenta la probabilidad de desarrollar un segundo cáncer primario en la mama contralateral<sup>28</sup>. La magnitud del riesgo depende de la edad al diagnóstico del cáncer primario, del estado de los receptores de estrógenos del cáncer inicial y del uso de quimioterapia sistémica adyuvante y terapia hormonal. En términos absolutos, el riesgo real varía de 0,5% a 1%/año en pacientes más jóvenes a 0,2% en pacientes mayores<sup>28-29</sup>.

A su vez, las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama tienen un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad. La probabilidad estimada a lo largo de la vida de desarrollar un tumor maligno mamario para mujeres con 0, 1 y 2 familiares de primer grado afectos por esta patología es de 7.8, 13.3 y 21.1%, respectivamente. Sin embargo, 8 de cada 9 mujeres que desarrollan la enfermedad no tienen ningún familiar afecto<sup>30</sup>. En promedio, sólo el 5-10% de los tumores malignos de mama se consideran atribuibles a la predisposición genética. Los dos genes principales que confieren susceptibilidad genética para el cáncer de mama, el BRCA1 y BRCA2, fueron identificados en la década de 1990<sup>31,32</sup>. Los riesgos acumulados de cáncer de mama estimados en los portadores de mutaciones de estos genes a los 70 años fueron del 65% para BRCA1 (IC 95% 44-78%) y 45% para BRCA2 (IC 95% 31-56%)<sup>33</sup>. Existen otros genes adicionales, como p53 y PTEN, también asociados con un alto riesgo de cáncer mamario, aunque la frecuencia de mutaciones en estos genes en la población general es rara<sup>34</sup>.

Otros factores como la densidad mamaria<sup>35,36</sup>, la exposición a grandes dosis de radiaciones ionizantes (sobre todo en edades tempranas)<sup>37,38</sup>, los antecedentes de patología benigna previa proliferativa, el consumo de alcohol<sup>39-41</sup>, el tabaquismo<sup>42</sup>, la obesidad en mujeres

postmenopáusicas<sup>43</sup> o el trabajo en turnos nocturnos<sup>44,45</sup> han demostrado cierta relación con el aumento del riesgo de cáncer de mama.

Factores de riesgo para cáncer de mama	
No modificables	Modificables
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Género femenino</li> <li>• Factores hormonales:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menarquia precoz (&lt;12 años)</li> <li>- Menopausia tardía (&gt;55 años)</li> </ul> </li> <li>• Nuliparidad</li> <li>• Historia personal de cáncer de mama</li> <li>• Historia familiar de cáncer de mama</li> <li>• Predisposición genética (portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2)</li> <li>• Enfermedad proliferativa mamaria</li> <li>• Raza, etnia</li> <li>• Historia de exposición a radiaciones ionizantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores reproductivos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad tardía de primera gestación (&gt;30 años)</li> <li>- Paridad</li> <li>- Ausencia de lactancia</li> </ul> </li> <li>• Obesidad</li> <li>• Consumo de alcohol</li> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Terapia hormonal sustitutiva</li> <li>• Escasa actividad física</li> <li>• Trabajo en turno nocturno</li> </ul>

**Tabla I.1:** Factores de riesgo para cáncer de mama.

#### 1.4. Clínica

En los países que tienen implantados los programas de cribado de cáncer de mama, la mayoría de las pacientes se diagnostican por alteraciones en la mamografía cuando todavía no existe sintomatología. En algunos casos, sin embargo, puede existir enfermedad oculta mamográficamente o aparecer sintomatología en los periodos de intervalo. Las pacientes menores de 45 años o aquellas que no participan en los programas de cribado también pueden debutar con síntomas<sup>46</sup>.

La principal forma de presentación del cáncer de mama en los casos sintomáticos es la aparición de un nódulo mamario. Los nódulos mamarios malignos suelen ser indoloros y se caracterizan habitualmente por estar mal delimitados; presentan formas irregulares, consistencia pétreas, están adheridos a planos profundos y, en algunos casos, pueden asociarse a otras alteraciones cutáneas o adenopatías axilares sospechosas<sup>47</sup>.

Otros síntomas que pueden aparecer, habitualmente relacionados con enfermedad avanzada, son:

- Alteraciones cutáneas:
  - Eritema o enrojecimiento mamario.
  - Edema o engrosamiento cutáneo.
  - Retracciones.



- Piel de naranja.
- Deformidades o asimetrías.
- Dolor mamario
- Alteraciones del pezón:
  - Inversión del pezón.
  - Aparición de lesiones cutáneas a nivel del pezón.
  - Telorrea.
- Palpación de adenopatías axilares.

### 1.5. Diagnóstico

#### 1.5.1. Historia clínica

La anamnesis es fundamental al inicio del proceso diagnóstico de cáncer de mama, y está dirigida a investigar tanto la presencia de factores de riesgo que confieran susceptibilidad como de manifestaciones indicativas de enfermedad mamaria.

Debe incluir los factores hormonales y reproductivos, como la edad de la menarquia, la condición menopáusica, la existencia de gestaciones y la edad de las mismas, los antecedentes de lactancia en cada uno de los embarazos, y la utilización de anticoncepción hormonal o terapia hormonal sustitutiva<sup>48</sup>.

La revisión de la historia personal y familiar de patología mamaria debe ser minuciosa. La historia personal incluye los antecedentes previos de patología mamaria tanto benigna como maligna, la edad al diagnóstico, sobre todo en el caso de tumores, las biopsias anteriores y los tratamientos recibidos (cirugías mamarias, empleo de radioterapia en cáncer previo, etc). La historia familiar recoge fundamentalmente los antecedentes de cáncer de mama y ovario en familiares de primer grado, incluyendo la edad de aparición de los mismos, así como de otro tipo de tumores<sup>48,49</sup>.

Se debe investigar acerca de la sintomatología mamaria en el caso de existir, detallando el momento de inicio, tiempo de evolución, pruebas diagnósticas previas y participación en programas de cribado. La existencia de clínica sistémica, como astenia, pérdida de peso, dolor óseo o articular también debe ser evaluada.

#### 1.5.2. Examen físico

La exploración física incluye la inspección y palpación mamaria bilateral, así como la palpación de áreas axilares y supraclaviculares para detectar adenopatías palpables<sup>48,49</sup>.

En la inspección deben detectarse posibles asimetrías mamarias, alteraciones cutáneas como defectos de retracción, cambios de coloración o grosor de la piel, secreción por el pezón, nódulos visibles, etc<sup>49</sup>. La palpación se realizará siguiendo una sistemática para abarcar toda la extensión de la glándula, y se describirán los hallazgos incluyendo localización, tamaño de la

lesión y características de la misma con el objeto de orientar futuras exploraciones radiológicas.

En la evaluación axilar, el empleo exclusivo de la exploración física no es una técnica fiable para predecir una posible afectación ganglionar<sup>50,51</sup>, ya que en múltiples ocasiones los ganglios metastásicos no son palpables, y por otra parte, existen determinadas circunstancias en que los ganglios pueden aumentar su tamaño de forma reactiva a procesos benignos y esto no se traduce en una significación patológica. En varias series de los años 90<sup>52-55</sup> se reportó un valor predictivo positivo (VPP) para la exploración física axilar de entre el 64-82%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 50-63% y una precisión global del 63-68%. Otras series más recientes tampoco han identificado una adecuada concordancia entre la palpación axilar y la histología. En el estudio de Lanng et al<sup>56</sup>, el 40% de los ganglios axilares no palpables presentaron metástasis, mientras que de los ganglios palpables clasificados como benignos, el 61,54% presentaron infiltración metastásica. En la serie de Specht et al<sup>51</sup>, dentro del grupo de pacientes con alta sospecha de infiltración en la exploración física, sólo el 70% de casos tenían metástasis axilares. Valente et al<sup>57</sup> reportaron una sensibilidad, de la palpación axilar para la detección de afectación ganglionar del 35%, similar a otros grupos<sup>58,59</sup>, con una especificidad del 98,4% y una precisión global del 82,4%. En otro estudio que incluyó 2573 pacientes<sup>60</sup>, de las 674 pacientes con metástasis axilares confirmadas histológicamente, sólo 206 presentaron ganglios palpables en el examen físico axilar. La S y la E reportadas en este estudio fueron del 30% y del 93%, respectivamente.

### 1.5.3. Exploraciones radiológicas

El diagnóstico por imagen debe incluir mamografía y ecografía, pudiendo asociar en ocasiones resonancia magnética nuclear (RMN). La decisión de tomar muestras de tejido se basa en el nivel de sospecha en las pruebas de imagen y/o en el examen clínico, siendo la biopsia imprescindible en todos los casos para la confirmación diagnóstica de cáncer de mama.

#### 1.5.3.1. Mamografía

La mamografía puede realizarse de forma rutinaria en los programas de cribado o como parte del estudio ante la aparición de sintomatología mamaria. La mamografía de cribado consiste en dos proyecciones de rayos X estándar (craneocaudal y oblícuca mediolateral) de cada mama, mientras que la mamografía diagnóstica incluye proyecciones adicionales para investigar el hallazgo en cuestión. La mamografía diagnóstica se asocia con mayor sensibilidad pero menor especificidad que la de cribado<sup>61</sup>. La tomosíntesis puede complementar o reemplazar a la mamografía tradicional en determinadas situaciones<sup>62</sup>.

Para la elaboración de informes de mayor calidad, el Colegio Americano de Radiología (ARC), en colaboración con otras asociaciones, elaboró en 1993 el sistema BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data Systems*)<sup>63</sup> que permite estandarizar los informes radiológicos, clasificando los hallazgos en la mama en 6 categorías (tabla I.2). El sistema de evaluación BI-RADS ayuda a

estandarizar tanto el informe de hallazgos mamográficos como las recomendaciones de manejo posterior.

Categoría y hallazgos	Manejo	Probabilidad de malignidad
BI-RADS 0: Evaluación incompleta	Necesidad de completar estudio con otras pruebas diagnósticas	-
BI-RADS 1: Negativa	Remisión a cribado rutinario	0%
BI-RADS 2: Lesión benigna	Remisión a cribado rutinario	0%
BI-RADS 3: Lesión probablemente benigna	Control en 6 meses y 1 año con pruebas de imagen; en función de hallazgos, nuevo control 2 años o biopsia en algunos casos (tabla x)	>0% pero $\leq 2\%$
BI-RADS 4: Sospechosa - 4A: <i>Baja sospecha de malignidad</i> - 4B: <i>Moderada sospecha de malignidad</i> - 4C: <i>Alta sospecha de malignidad</i>	Biopsia	>2 pero <95% $\geq 2$ - <10% $\geq 10$ - <49% $\geq 50$ - <95%
BI-RADS 5: Alta sospecha de malignidad	Biopsia	$\geq 95\%$
BI-RADS 6: Malignidad confirmada con biopsia	Tratamiento quirúrgico si procede	-

**Tabla I.2:** Clasificación BIRADS según los hallazgos radiológicos<sup>63</sup>.

Las evaluaciones negativas o benignas de BIRADS en pacientes con hallazgos clínicos sospechosos pueden indicar la necesidad de biopsia incluso con imágenes negativas. Los hallazgos de imagen sospechosos en mujeres con hallazgos clínicos de muy baja sospecha también justifican una biopsia<sup>61</sup>. Cuando se realiza una biopsia, se requiere obtener una concordancia entre el informe patológico y los hallazgos de imagen. Si la patología y la imagen son discordantes, deben repetirse las imágenes y/o realizarse biopsias adicionales. Cuando permanecen discordantes se recomienda la escisión quirúrgica.

La mamografía no se considera una técnica adecuada para la valoración axilar<sup>64</sup>, ya que determinadas zonas del área axilar pueden no visualizarse mediante las proyecciones habituales en la mamografía de rutina<sup>65</sup>. Además, la capacidad de la mamografía para distinguir entre ganglios linfáticos benignos y malignos es limitada, especialmente en estadios precoces de la enfermedad, cuando la afectación axilar es inicial, o en ganglios de pequeño tamaño, en cuyo caso se pueden observar hallazgos inespecíficos en la imagen. Por otra parte, no hay criterios consistentes para clasificar un ganglio linfático como anormal en la mamografía. En general, los hallazgos en la mamografía sospechosos de malignidad incluyen ganglios aumentados de tamaño con márgenes mal definidos y ganglios homogéneamente densos sin hilio graso<sup>66,67</sup>. Se ha reportado una especificidad y sensibilidad del 97% y 31%, respectivamente, cuando se utiliza un tamaño mayor de 33 mm en el eje largo como criterio

de sospecha en un ganglio con densidad homogénea y sin hilio graso en la mamografía<sup>67</sup>. En la serie de Valente et al<sup>57</sup>, la sensibilidad y especificidad para identificar ganglios afectados en pacientes con cáncer de mama fue del 21% y 99,5%, respectivamente, con una precisión del 79,5%.

### 1.5.3.2. Ecografía mamaria y axilar

La ecografía es una técnica de imagen basada en la detección y representación de la energía acústica reflejada por las diferentes interfases en el interior del organismo.

La obtención de imágenes con ecografía es un complemento importante para el diagnóstico del cáncer de mama. La adición de la ecografía al diagnóstico mamográfico aumenta significativamente la detección del cáncer y la detección de hallazgos benignos específicos<sup>68</sup>.

Las exploraciones radiológicas en mujeres sintomáticas menores de 30 años se inician con la ecografía, mientras que en mujeres mayores se realizan ambos estudios<sup>61</sup>.

La ecografía permite valorar la naturaleza sólida o quística de las lesiones y además puede detectar lesiones que pasan desapercibidas en la mamografía<sup>69,70</sup>, sobre todo en mamas densas<sup>71</sup>. Es una técnica sencilla, económica y no invasiva, que no emplea radiaciones ionizantes y que permite la realización de biopsias tanto de lesiones mamarias como axilares, así como el marcaje de lesiones no palpables o la localización previa a neoadyuvancia. Como limitaciones, la ecografía mamaria no visualiza la mayoría de las microcalcificaciones agrupadas, la hipertrofia mamaria dificulta la correcta exploración de las zonas más profundas y es una técnica operador-dependiente<sup>72</sup>.

En un metaanálisis reciente<sup>73</sup> en que se incluyeron 26 estudios que evaluaron los hallazgos ecográficos en la detección de cáncer de mama, la sensibilidad y especificidad de la ecografía fueron, respectivamente, del 80,1% (IC 95% 72,2%-86,3%) y 88,4% (IC 95% 79,5%-93,6%).

Los hallazgos ecográficos se clasifican, de igual manera que en la mamografía, mediante el sistema BI-RADS (ver tabla I.2). Los hallazgos sugestivos de malignidad están recogidos en la tabla I.3.

Hallazgos sugestivos de malignidad
Nódulos marcadamente hipoecogénicos
Mal delimitados
Márgenes angulares
Diámetro anteroposterior > diámetro transversal
Sombra acústica posterior
Presencia de microcalcificaciones
Hipervascularización

**Tabla I.3:** Criterios ecográficos sospechosos de malignidad.

## Introducción

Para la evaluación axilar, la ecografía es uno de los principales métodos diagnósticos, siendo la técnica de elección recomendada por algunas guías clínicas<sup>74</sup>. La sensibilidad y especificidad de la ecografía axilar en la detección de metástasis axilares oscilan entre el 55-65% y el 80-90%, respectivamente, existiendo variaciones en función de si existen o no adenopatías palpables y en los criterios en los que se base la sospecha de malignidad<sup>75-78</sup>. La combinación de la ecografía con la biopsia ganglionar ha demostrado mejorar los resultados<sup>76,77</sup>.

Los ganglios axilares normales son ovalados, con contornos lisos y bien definidos. Presentan una corteza discretamente hipocóica, uniformemente fina y con una anchura menor de 3 mm. Dentro de los criterios de evaluación de sospecha de afectación axilar, el tamaño de los ganglios ya no es un criterio válido para determinar la presencia o ausencia de metástasis axilares. Los signos morfológicos sugestivos de metástasis son el engrosamiento cortical (>3,5mm), el abombamiento o protrusión del contorno ganglionar, la desaparición total o parcial del hilio graso, la hipogenicidad marcada o la presencia de flujo vascular no hilar en el Doppler color<sup>79</sup>.

Algunos autores han clasificado los hallazgos ecográficos ganglionares según el grado de sospecha, estableciendo varias categorías<sup>80,81</sup> (figuras I.14 y I.15).

La ecografía axilar ha demostrado en algunos estudios un alto valor predictivo negativo (VPN 95-96%)<sup>82,83</sup> para excluir enfermedad axilar avanzada (pN2-N3). Sin embargo, se ha señalado la incapacidad de la ecografía para distinguir entre enfermedad axilar limitada y avanzada, evidenciando en más del 50% de las pacientes cN1 detectadas con ecografía una afectación axilar avanzada en el examen patológico.

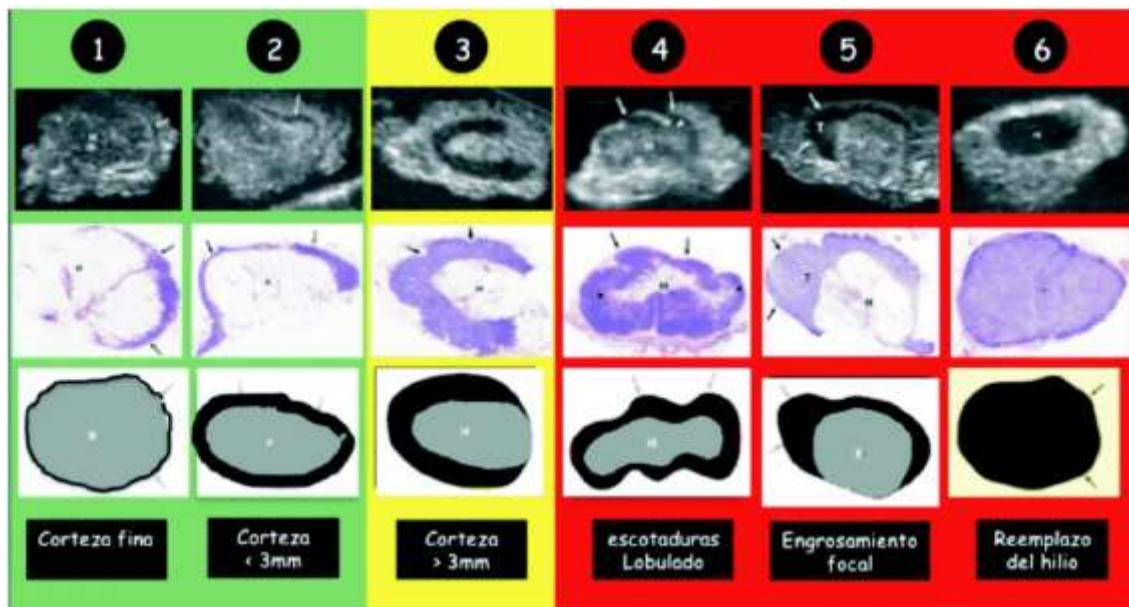
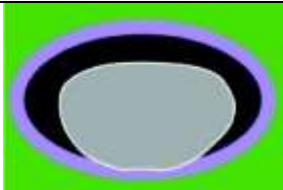


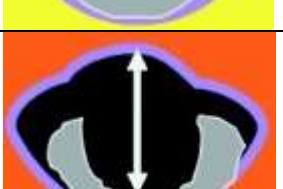



Figura I.14: Clasificación de Bedi según grado de sospecha de afectación ganglionar<sup>80</sup>.

Grado		Grosor cortical	Descripción
1		0-1,5 mm	Ganglio con relación cortico-hiliar y forma conservadas
2		1,5-2,5 mm	Ganglio con aumento del espesor cortical y forma conservada
3		2,5-3,5 mm	Ganglio con aumento del espesor cortical y forma alterada
4		>3,5 mm	Ganglio con aumento del espesor y/o con engrosamiento focal cortical; hilio graso conservado
5			Ganglio con pérdida de la forma y reemplazo total del hilio

**Figura I.15:** Clasificación de los ganglios axilares según grado de sospecha de infiltración basado en la clasificación de Cho et al<sup>81</sup>.

### 1.5.3.3. Resonancia magnética

La RMN se ha utilizado para la detección del cáncer de mama desde su aprobación por la FDA hace más de 25 años. La RMN mamaria es la prueba de imagen más sensible para la detección de CM. Su sensibilidad supera el 90%, y su valor predictivo negativo (VPN) es casi del 100%, lo que probablemente sea uno de los mejores atributos de esta prueba<sup>84-87</sup>. La alta sensibilidad de la RMN parece deberse en parte a su capacidad para detectar neovascularización<sup>87</sup>. Los tumores de mama agresivos tienen un crecimiento rápido, aumentando el suministro de oxígeno y nutrientes. Esto se logra liberando péptidos que promueven la angiogénesis, que conduce a cambios en la arquitectura microvascular del tumor, incluyendo el desarrollo de nuevos vasos y diferenciación de células endoteliales, lo que tiende a aumentar la permeabilidad vascular. La detección de estos cambios posiblemente se deba al rápido realce y lavado del material de contraste en la RMN, que característico del cáncer de mama<sup>85</sup>.

## Introducción

La especificidad de la RMN, sin embargo, es algo menor y presenta mayor variabilidad (rango 30-90%). La combinación de una elevada sensibilidad y una especificidad subóptima resultan en un elevado número de falsos positivos (FP)<sup>85,88-89</sup>.

Se ha demostrado que la RMN aumenta la identificación de tumores malignos ipsilaterales y contralaterales. En 2008, en un metaanálisis de Houssami et al<sup>86</sup> sobre 2610 pacientes con CM que se sometieron a RMN, se identificó enfermedad adicional en el 16% de las pacientes (rango 6-34%). El impacto de los hallazgos de la RMN fue un cambio de actitud quirúrgica de escisión local a mastectomía en el 8,1% de las pacientes (IC 95%: 5,9-11,3) y a una escisión local más amplia en el 11,3% de las mujeres (IC 95%: 6,8-18,3). En 2012, en una revisión sistemática se reportó que 617 de 4500 mujeres con cáncer de mama (13,7%) sometidas a RMN tenían una neoplasia ipsilateral adicional y 151 (3,6%) de 4147 mujeres tenían una neoplasia contralateral detectadas por RMN, afectando estos nuevos hallazgos a la toma de decisiones quirúrgicas<sup>90</sup>. Otro metaanálisis investigó las tasas de CM contralateral detectado por RMN en pacientes con presunta enfermedad unilateral. La RMN detectó un cáncer contralateral sincrónico en el 4,1% de las pacientes; el 35% eran CDIS y el 65% cáncer invasivo<sup>88</sup>.

La precisión de la RMN para determinar el tamaño del tumor se ha comparado con las pruebas de imagen convencionales en el contexto de neoadyuvancia. El nivel de concordancia entre la RMN y el tamaño del tumor patológico es mejor que en el examen físico y la mamografía, pero es similar a la ecografía<sup>91</sup>.

La RMN se basa en el uso de un potente campo magnético proporcionado por un imán de alta calidad (mínimo 1,5 Tesla) y de ondas electromagnéticas de baja energía radiadas y recibidas por unas bobinas especiales (antenas) dentro del imán que se colocan cerca de la parte del cuerpo estudiada. Deben emplearse bobinas de superficie receptoras específicas para el estudio de las mamas. Las bobinas multielementos ofrecen mayor relación señal-ruido y la posibilidad de imagen en paralelo<sup>84,92</sup>. Se requiere siempre la administración de un medio de contraste intravenoso (Gadolinio), habitualmente a dosis de 0,1 mmol/Kg, excepto para la evaluación de los implantes mamarios.

Durante la realización de la prueba, la paciente estará posicionada en decúbito prono, con los brazos situados a lo largo del cuerpo para aumentar la cobertura anatómica de la bovina. Habitualmente se utilizan fields of view (FOV) de 280 a 320 mm con una matriz de 512 x 256 o 512 x 512 mm, dependiendo del plano de corte. La cobertura anatómica del grosor de corte debe incluir desde la región supraclavicular hasta el pliegue inframamario incluyendo la axila. Siempre se incluyen ambas mamas en el estudio<sup>92</sup>.

La indicación de RMN como complemento de la exploración física, mamografía y ecografía en paciente con cáncer de mama recién diagnosticado debe ser consensuada por los facultativos y las pacientes, teniendo en cuenta tanto los beneficios como las posibles consecuencias, como una tasa de FP frecuente, el aumento de las tasas de mastectomía ipsi- y contralateral y el aumento del tiempo de tratamiento<sup>84,88,89,93</sup>. La RMN además presenta un elevado coste, su disponibilidad es más limitada que la de las técnicas convencionales y puede generar un aumento en la ansiedad de la paciente. Aunque esta técnica no expone a la paciente a radiación potencialmente peligrosa, deben tenerse en cuenta otras precauciones,

contraindicaciones y posibles efectos adversos importantes (incluidos los relacionados con los medios de contraste).

La “American Society of Breast Surgeons” (ASBrS) recomienda la realización de la RMN en las siguientes situaciones<sup>84</sup>:

- a) Para buscar el cáncer oculto en pacientes con enfermedad de Paget del pezón o en pacientes con metástasis en los ganglios axilares cuando la exploración física y las imágenes de mama convencionales no detectan un CM primario. La RMN identifica un foco de cáncer ipsilateral en el 60-70% de las pacientes que presentan metástasis ganglionares axilares y ningún nódulo identificado en el examen clínico, la mamografía o ecografía<sup>94</sup>.
- b) Para determinar la extensión del tumor, la presencia de tumor multifocal o multicéntrico o de una neoplasia contralateral en pacientes con un CM diagnosticado y hallazgos clínicos sospechosos asociados o hallazgos indeterminados en las pruebas de imagen convencionales.
- c) Para ayudar a la evaluación de la indicación y respuesta al tratamiento neoadyuvante, tanto antes, durante como después del tratamiento. La RMN puede ser de ayuda para identificar las pacientes candidatas a cirugía conservadora y determinar el alcance de la resección. Después de la QTNA, la RMN tiene una sensibilidad del 92% para detectar la enfermedad residual y una especificidad del 60% para la respuesta patológica completa<sup>95</sup>. La RMN, en comparación con la mamografía, fue mejor para la evaluación de la respuesta a la NA, pero una RMN negativa no siempre excluyó la presencia de enfermedad microscópica residual.
- d) Para la evaluación adicional de hallazgos clínicos o de imagen sospechosos que permanecen indeterminados después de evaluaciones mamográficas y ecográficas completas (aunque si las lesiones cumplen con los criterios de biopsia, puede ser preferible realizar una biopsia en lugar de una RMN).
- e) Para la evaluación de sospecha de rotura de implante mamario, especialmente en las pacientes con implantes de silicona, o la evaluación diagnóstica de hallazgos clínicos o de imagen convencionales en pacientes con implantes.

Para la evaluación de los ganglios de la axila, la RMN ha demostrado en algunos estudios publicados ser más útil que la ecografía a la hora de distinguir los casos de enfermedad axilar limitada y avanzada. Van Nijnatten et al<sup>96</sup> evidenciaron una reducción en la probabilidad de pN2-N3 de 29% a 11,6-15,4% en los casos catalogados de cN1 en los que se sustituyó la ecografía axilar por la RM mamaria. Sin embargo, el VPP fue relativamente bajo para identificar enfermedad axilar en los casos en que se observó cN1 en la RMN, por lo que el beneficio en este subgrupo de pacientes es limitado. En la serie de Hyun et al<sup>97</sup>, la RMN también demostró un alto VPN para excluir enfermedad axilar avanzada, siendo superior en el grupo que no había recibido neoadyuvancia (VPN 99,6%). Otros estudios que evaluaron el empleo de ecografía y RMN para la identificación de ganglios no palpables, sin embargo, evidenciaron una superioridad de la ecografía en cuanto a su capacidad discriminativa para detectar enfermedad axilar en los ganglios no palpables<sup>57,98</sup>.



### 1.5.3.4. Otras pruebas de imagen

#### 1.5.3.4.1. Mamografía digital con realce de contraste

Las técnicas que incorporan medios de contraste para mejorar el diagnóstico de lesiones tumorales basándose en la angiogénesis tumoral (neovascularización y aumento de la permeabilidad vascular) han ido desarrollándose progresivamente en las últimas décadas, siendo uno de los ejemplos la mamografía con realce de contraste yodado. Dentro de esta técnica, existen dos modalidades: la mamografía con realce de contraste con técnica de sustracción temporal (TCEM) y la mamografía con realce de contraste espectral (o de energía dual) (CESM). En ambas se inyecta a la paciente un medio de contraste yodado por vía intravenosa mediante un inyector automático para asegurar un flujo constante. Los resultados de los primeros estudios indican que la TCEM tiene algunas limitaciones técnicas y que el rendimiento de la CESM puede ser mejor, ya que su capacidad diagnóstica es similar y es más sencilla de realizar, más rápida y mejor tolerada<sup>99</sup>.

La CESM puede emplearse como técnica adjunta a la mamografía convencional y a la ecografía para mejorar el diagnóstico de lesiones malignas, así como para el diagnóstico de lesiones de baja sospecha de malignidad, como estudio complementario de lesiones malignas de diagnóstico reciente para descartar lesiones multicéntricas, multifocales y contralaterales, para la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante y en pacientes no aptas para el estudio con RMN<sup>99</sup>.

Los principales estudios que han estudiado el diagnóstico de lesiones malignas con CESM han demostrado una mayor sensibilidad para detección de lesiones malignas y lesiones adicionales sin aumentar la tasa de FP<sup>100,101</sup>. Según estos estudios, la sensibilidad y la especificidad de la CESM son equivalentes a las de la mamografía convencional combinada con ecografía, llegando a aumentar la capacidad diagnóstica hasta un 40% a manos de radiólogos experimentados<sup>100,101</sup>. En la detección de tumores primarios, la CESM y la RMN pueden considerarse equivalentes. Para la detección de lesiones adicionales la RM es superior, aunque la RMN presenta un mayor número de FP, y el VPP para el carcinoma en algunas series es significativamente superior con la CESM<sup>102</sup>.

#### 1.5.3.4.2. Técnicas de imagen molecular

En los últimos años, la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) se ha ido incorporando como una nueva tecnología no invasiva en el estudio de pacientes con cáncer de mama. Sus principales indicaciones son la detección del tumor primario, la valoración de los ganglios axilares y de la mamaria interna y el estudio de metástasis a distancia, en especial las metástasis óseas, así como el estudio en casos de sospecha de recurrencia cuando la elevación de los marcadores tumorales es el único dato patológico presente<sup>103</sup>.

La PET presenta una sensibilidad aceptable, aunque insuficiente (más de 20% de falsos negativos) para la detección de lesiones axilares, lo que puede deberse en parte a su baja resolución espacial, que impide detectar lesiones <5-10 mm<sup>103</sup>. El metaanálisis de Cooper et al<sup>104</sup> reveló una sensibilidad del 63% con una especificidad del 94% para la estadificación axilar.

Al igual que la linfogammagrafía, la PET puede detectar la afección ganglionar de la cadena mamaria interna, que en ocasiones pasa inadvertida para la TC o la RMN. Esta cadena suele estar afectada con más frecuencia en lesiones del cuadrante interno y en los casos con enfermedad localmente avanzada. Se ha descrito una sensibilidad y especificidad para la PET del 85 y 90%, respectivamente, en la estadificación mediastínica y de la mamaria interna<sup>103</sup>.

#### **1.5.4. Biopsia de tejido mamario y ganglionar**

Se recomienda biopsia si los hallazgos clínicos o de imagen son sospechosos o altamente sugestivos de malignidad. Para la toma de muestras de tejido, existen diversas opciones que difieren en cuanto al material y la técnica empleados.

##### **1.5.4.1. Biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF)**

Una PAAF implica el uso de una aguja de menor diámetro para obtener muestras citológicas de una masa mamaria. Sus ventajas principales son que se trata de un procedimiento mínimamente invasivo y de bajo coste, mientras que los inconvenientes son la necesidad de patólogos con experiencia específica en la interpretación de estas muestras y la necesidad de realizar una nueva biopsia cuando se detecta atipia o malignidad<sup>61</sup>.

La PAAF de lesiones no palpables se puede realizar guiada por pruebas de imagen (ej: radioguiada o ecoguiada), aunque hay evidencia de que tanto la biopsia con aguja gruesa (BAG) como la biopsia escisional son más precisas que la PAAF en la evaluación de lesiones no palpables<sup>105</sup>.

En las lesiones palpables, aunque la PAAF presenta buenos resultados como método diagnóstico, las series más amplias han demostrado que la BAG es superior a la PAAF en términos de sensibilidad, especificidad y correcta gradación histológica de nódulos palpables<sup>105,106</sup>.

##### **1.5.4.2. Biopsia con aguja gruesa**

La BAG consiste en la obtención de múltiples núcleos de tejido sólido usando técnicas estándar. Puede realizarse guiada por técnicas de imagen (estereotaxia, ecografía o RMN) o dirigida por palpación. Como ventajas, presenta una mayor precisión que la PAAF cuando se realiza en lesiones no palpables, y permite obtener muestras de tejido de tamaño suficiente para eliminar la necesidad de nuevas biopsias para confirmar malignidad. En ocasiones puede realizarse una biopsia asistida por vacío (BAV) que facilita la obtención de muestras adecuadas de la lesión mamaria sin necesidad de múltiples punciones, realizándose incluso, en algunos casos, la exéresis completa de la lesión.

Durante la realización de la BAG se procede a la colocación de un clip o marcador para permitir la identificación de la ubicación de la lesión mamaria en caso de que esta sea eliminada por completo o desaparezca durante el tratamiento neoadyuvante.

Con algunas excepciones, la mayoría de guías recomiendan la BAG sobre la biopsia quirúrgica cuando se requiere una muestra de tejido<sup>74</sup>. La biopsia escisional se realiza cuando la BAG no puede llevarse a cabo.

### 1.5.4.3. Biopsia escisional

La biopsia escisional o quirúrgica implica la extirpación completa del nódulo o área sospechosa por parte de un cirujano en quirófano.

En lesiones mamográficas o ecográficas no palpables, el radiólogo realiza la localización de la lesión con arpón metálico inmediatamente antes de una biopsia escisional para dirigir la escisión quirúrgica. Con el arpón se pueden realizar marcajes de lesiones en las cuales se había colocado un clip tras la BAG. Otros métodos de marcaje de lesiones están siendo progresivamente implementados, como las semillas de radionucleótidos, dispositivos reflectores o dispositivos magnéticos.

Aunque la biopsia escisional es más invasiva que la BAG y requiere el empleo de marcadores adicionales cuando las lesiones son no palpables, hay determinadas situaciones en las que pueden ser necesarias muestras de tejido más grandes. Se recomienda biopsia por escisión si el diagnóstico por BAG es el de lesión indeterminada, en lesiones benignas que no son concordantes con los hallazgos de imagen y en casos de hiperplasia ductal atípica u otras lesiones específicas que requieren tejido adicional (lesiones productoras de mucina, tumores phyllodes potenciales, lesiones papilares, cicatrices radiales, etc). En otras situaciones, la escisión quirúrgica puede sustituirse por la observación en casos seleccionados<sup>61</sup>.

### 1.5.4.4. Biopsia ganglionar

En los casos en que mediante pruebas de imagen exista sospecha de infiltración de los ganglios axilares, debe realizarse una biopsia ganglionar para la confirmación histológica de afectación. Esta se realiza generalmente bajo guía ecográfica. La técnica de biopsia más utilizada para la evaluación de los ganglios axilares ha sido la PAAF, que ha demostrado una sensibilidad de entre el 70-85% en múltiples estudios<sup>76,77,107,108</sup>, con una especificidad cercana al 100% y una precisión diagnóstica mayor del 70%<sup>76</sup>. Varios estudios han comparado la precisión de la PAAF y la BAG en el diagnóstico de metástasis axilares. Aunque en algunos se ha evidenciado una mayor S para la BAG, en la mayoría no se han encontrado diferencias significativas entre ambos procedimientos. Gannot et al<sup>108</sup> reportaron una sensibilidad de la BAG del 87,1% frente al 78,6% de la PAAF, cifras similares a la serie de Rao et al<sup>109</sup> (82% para la BAG y 75% para la PAAF), sin ser estos resultados estadísticamente significativos. En otro estudio prospectivo<sup>110</sup> la BAG presentó una sensibilidad del 88,2% mientras que con la PAAF la sensibilidad se redujo al 72,5% (p=0.008). El VPN fue del 91,2% y del 81,7%, respectivamente. En el metaanálisis de Houssami et al<sup>77</sup>, la sensibilidad fue del 83,3% y del 72,2% con la BAG y la PAAF, respectivamente, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Otro metaanálisis<sup>111</sup> detectó una mayor sensibilidad de la BAG (88%; IC95% 84-91%) con respecto a la PAAF (74%; IC 95 70-78%), evidenciando a su vez una mayor tasa de complicaciones con la BAG (7,1% vs 1,3%; p<0,001) y una mayor necesidad de repetir el procedimiento con la PAAF

(4% vs 0,5%;  $p < 0,001$ ). La especificidad en la mayoría de estudios alcanza el 100% para ambas técnicas<sup>76,107,109-111</sup>.

A la vez que se realiza la biopsia de las adenopatías sospechosas, actualmente se recomienda la colocación de un marcador radiovisible en el ganglio afecto, con el objetivo de identificarlo posteriormente durante la cirugía axilar.

## 1.6. Clasificación del cáncer de mama

### 1.6.1. Clasificación histológica

El cáncer de mama se clasifica morfológicamente en función de su patrón de crecimiento y del grado de diferenciación celular, que determinan el tipo histológico y el grado histológico tumoral.

La clasificación histológica de los tumores de mama propuesta por la OMS, actualizada en 2012<sup>112</sup>, se resume en la tabla I.4.

El carcinoma ductal infiltrante, también conocido como carcinoma infiltrante no especificado o carcinoma infiltrante sin tipo especial (término elegido por la OMS para este tipo histológico en su última clasificación), es el tipo más común de cáncer de mama, y representa el 70-80% de todos los casos de cáncer de mama<sup>112</sup>. Esta categoría, en lugar de representar una entidad única, muestra una marcada heterogeneidad con respecto a la morfología tumoral, subyacente a la biología molecular y al pronóstico de los tumores que la integran. El resto de tumores mamarios se engloban dentro de la categoría de “tipos histológicos especiales”. Este grupo incluye, entre otros, el carcinoma lobulillar infiltrante, que constituye el segundo tipo histológico más frecuente, abarcando del 5 al 15% de los casos de cáncer de mama.

Clasificación de los tumores de la mama OMS 2012
<b>Tumores epiteliales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma microinvasivo</li> </ul>
<b>Carcinoma infiltrante de la mama</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma infiltrante sin tipo especial           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carcinoma pleomórfico</li> <li>○ Carcinoma con células gigantes tipo osteoclastos</li> <li>○ Carcinoma con rasgos de coriocarcinoma</li> <li>○ Carcinoma con rasgos melanocíticos</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma infiltrante lobulillar           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carcinoma lobulillar clásico</li> <li>○ Carcinoma lobulillar sólido</li> <li>○ Carcinoma lobulillar alveolar</li> <li>○ Carcinoma lobulillar pleomórfico</li> <li>○ Carcinoma tubulolobulillar</li> <li>○ Carcinoma lobulillar mixto</li> </ul> </li> </ul>

- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma con rasgos medulares
  - Carcinoma medular
  - Carcinoma medular atípico
  - Carcinoma infiltrante sin tipo especial con rasgos medulares
- Carcinoma con diferenciación apocrina
- Carcinoma con células en anillo de sello
- Carcinoma invasivo micropapilar
- Carcinoma metaplásico sin tipo especial
  - Carcinoma adenoescamoso de bajo grado
  - Carcinoma metaplásico tipo fibromatoso
  - Carcinoma de células escamosas
  - Carcinoma de células fusiformes
  - Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal
    - Diferenciación condroide
    - Diferenciación ósea
    - Otros tipos de diferenciación mesenquimal
  - Carcinoma metaplásico mixto
  - Carcinoma mioepitelial
- Tipos raros
  - Carcinoma con rasgos neuroendocrinos
    - Tumor neuroendocrino, bien diferenciado
    - Carcinoma neuroendocrino, pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)
    - Carcinoma con diferenciación neuroendocrina
  - Carcinoma secretor
  - Carcinoma papilar invasivo
  - Carcinoma de células en acinos
  - Carcinoma mucoepidermoide
  - Carcinoma polimórfico
  - Carcinoma oncócítico
  - Carcinoma rico en lípidos
  - Carcinoma de células claras rico en glucógeno
  - Carcinoma sebáceo
  - Carcinoma de glándulas sebáceas/cutáneas
    - Cilindroma
    - Hidradenoma de células claras

**Tumores epiteliales-mioepiteliales**

- Adenoma pleomórfico
- Adenomioepitelioma
  - Adenomioepitelioma con carcinoma
- Carcinoma adenoide cístico

**Lesiones precursoras**

- Carcinoma ductal in situ
- Neoplasia lobulillar
  - Carcinoma lobulillar in situ
    - Carcinoma lobulillar in situ clásico
    - Carcinoma lobulillar in situ pleomórfico
  - Hiperplasia lobulillar atípica

**Lesiones proliferativas intraductales**

- Hiperplasia ductal típica
- Lesiones con células columnares incluyendo flat epitelial atypia
- Hiperplasia ductal atípica

**Lesiones papilares**

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Papiloma intraductal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Papiloma intraductal con hiperplasia atípica</li> <li>○ Papiloma intraductal con carcinoma ductal in situ</li> <li>○ Papiloma intraductal con carcinoma lobulillar in situ</li> </ul> </li> <li>● Carcinoma papilar intraductal</li> <li>● Carcinoma papilar encapsulado <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carcinoma papilar encapsulado infiltrante</li> </ul> </li> <li>● Carcinoma papilar sólido <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In situ</li> <li>○ Infiltrante</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Proliferaciones epiteliales benignas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Adenosis esclerosante</li> <li>● Adenosis apocrina</li> <li>● Adenosis microglandular</li> <li>● Cicatriz radial/lesión compleja esclerosante</li> <li>● Adenomas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adenoma tubular</li> <li>○ Adenoma de lactancia</li> <li>○ Adenoma apocrino</li> <li>○ Adenoma ductal</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Tumores mesenquimales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fascitis nodular</li> <li>● Miofibroblastoma</li> <li>● Fibromatosis desmoide</li> <li>● Tumor miofibroblástico inflamatorio</li> <li>● Lesiones vasculares benignas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hemangioma</li> <li>○ Angiomatosis</li> <li>○ Lesiones vasculares atípicas</li> </ul> </li> <li>● Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa</li> <li>● Tumor de células granulares</li> <li>● Tumores benignos de la vaina neural <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neurofibroma</li> <li>○ Schwannoma</li> </ul> </li> <li>● Lipoma <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Angiolipoma</li> </ul> </li> <li>● Liposarcoma</li> <li>● Angiosarcoma</li> <li>● Rabdomiosarcoma</li> <li>● Osteosarcoma</li> <li>● Leiomioma</li> <li>● Leiomiosarcoma</li> </ul>
<p><b>Tumores fibroepiteliales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fibroadenoma</li> <li>● Tumor pyllodes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Benigno</li> <li>○ Borderline</li> <li>○ Maligno</li> <li>○ Del estroma periductal, bajo grado</li> </ul> </li> <li>● Hamartoma</li> </ul>
<p><b>Tumores del pezón</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Adenoma del pezón</li> <li>● Adenoma siringomatoso</li> <li>● Enfermedad de Paget del pezón</li> </ul>
<p><b>Linfoma maligno</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma difuso de células B grandes</li> <li>• Linfoma de Burkitt</li> <li>• Linfoma de células T             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo</li> </ul> </li> <li>• Linfoma MALT</li> <li>• Linfoma folicular</li> </ul>
<b>Tumores metastásicos</b>
<b>Tumores de la mama masculina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginecomastia</li> <li>• Carcinoma             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Invasivo</li> <li>○ In situ</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla I.4:** Clasificación histológica de los tumores de mama (OMS, 2012)<sup>112</sup>.

La clasificación histológica del cáncer de mama no siempre refleja el pronóstico de la enfermedad, ya que tumores histológicamente similares pueden tener pronósticos y respuestas terapéuticas diferentes, lo que puede explicarse por sus diferencias moleculares<sup>113</sup>. Es por esto que en los últimos años se han propuesto nuevas clasificaciones tumorales que, basadas en un mayor conocimiento biológico tumoral, permiten establecer mejor tanto la elección de los tratamientos como el pronóstico en los diferentes tipos tumorales.

### 1.6.2. Clasificación molecular

Históricamente, las decisiones de manejo del paciente se han basado en las características histológicas tradicionales, incluyendo el tamaño tumoral, grado histológico o el estado axilar, junto con las características del paciente, como la edad<sup>114,115</sup>. Estas variables muestran una amplia asociación con los resultados de supervivencia, pero incluso cuando se combinan en algoritmos (como el índice pronóstico de Nottingham), son una medida aislada del riesgo en pacientes individuales. El uso de algoritmos basados en estas variables histológicas da como resultado un significativo número de pacientes tratados en exceso, con hasta un 85% de pacientes que no obtienen ningún beneficio de la quimioterapia. En el otro extremo, el 20% muere a pesar de recibir el máximo de terapia<sup>116</sup>.

La predicción precisa del comportamiento del tumor es clave para la toma de decisiones oncológicas, evitando el sobretreatmento con fármacos nocivos en pacientes con buen pronóstico y actuando con tratamientos más agresivos de primera línea en pacientes con mal pronóstico.

El cáncer se produce por alteraciones del ADN, que incluyen reordenamientos cromosómicos, mutaciones y cambios epigenéticos, como la hipermetilación del promotor que resulta en la activación de genes promotores del crecimiento (oncogenes) o la supresión de genes inhibidores del crecimiento (genes supresores de tumores). El advenimiento en los últimos años de tecnología basada en estudios genéticos permitió la cuantificación de cambios en el número de copias de ADN y la valoración de la expresión global de decenas de miles de genes. Esta tecnología ha cambiado nuestra manera de conceptualizar y clasificar el cáncer de mama a la vez que nos ha provisto de un nuevo nivel de conocimiento sobre la complejidad de los cambios genéticos y la existencia de heterogeneidad intratumoral<sup>117,118</sup>.

El objetivo final del manejo oncológico moderno es la medicina personalizada, con una determinación más precisa del pronóstico del paciente basada en la biología tumoral y la oportunidad de un tratamiento dirigido a las alteraciones moleculares subyacentes que impulsan el crecimiento tumoral individual<sup>113</sup>. Las técnicas moleculares de alta tecnología tienen el potencial de revolucionar el manejo de los pacientes de esta manera. Pero estas técnicas son todavía caras en comparación con métodos estándar, como la inmunohistoquímica, y la gran cantidad de datos generados requiere análisis bioinformáticos complejos que limitan su uso actualmente.

El artículo inicial que condujo a la identificación de 5 subtipos intrínsecos o moleculares de cáncer de mama fue publicado por Perou et al en el año 2000<sup>117</sup>. Los investigadores recogieron una serie de 38 casos de cáncer de mama invasivo (3 ductales, 2 lobulillares), 1 caso de carcinoma ductal in situ y 4 muestras benignas y realizaron análisis complementarios de expresión de genes de microarrays del ADN seguidos de agrupaciones según los diferentes genes expresados, e identificaron 5 subtipos principalmente separados por la expresión de receptores de estrógenos (RE): dos subtipos luminales positivos para RE y tres subtipos negativos para RE (Her2-enriched, basal-like y normal-like). Un estudio de seguimiento posterior mostró que estos subtipos se asociaron con diferencias en la supervivencia<sup>119</sup>.

Estos 5 subtipos intrínsecos han sido validados en otras series y desde su publicación, cambiaron nuestra forma de pensar sobre la taxonomía del cáncer de mama<sup>120,121</sup>. El subtipo de “tipo normal” ha sido posteriormente eliminado, ya que se cree que representa contaminación por glándulas normales.

La división en grupos RE-positivo, Her2 positivo y triple negativo de buen y mal pronóstico es muy relevante clínicamente, dado que los regímenes terapéuticos actuales se centran en terapia antiestrogénica, quimioterapia y agentes dirigidos al Her2.

La clasificación de las cohortes de cáncer de mama en los distintos subgrupos moleculares parece consistente en todos los estudios; sin embargo, la asignación de tumores individuales a un subgrupo muestra solo una reproductibilidad moderada, dependiendo de la plataforma genómica empleada, la composición de la población tumoral completa y la configuración de los umbrales de expresión de los genes<sup>122,123</sup>. La identificación del grupo basal-like es la más reproducible, mientras que los grupos luminal B y Her2 son los peor reproducibles<sup>123</sup>.

A pesar de que el análisis de los perfiles de expresión génica se considera actualmente la mejor forma de clasificación del cáncer de mama, en la mayoría de centros su uso está limitado ya que son técnicas caras y difíciles de aplicar, tal y como se ha comentado anteriormente. Diversos estudios han sugerido que con un número limitado de marcadores inmunohistoquímicos, disponibles en la mayoría de centros, se pueden clasificar los tumores mamarios en subtipos equivalentes a los basados en perfiles de expresión génica. Aunque en algunos estudios se ha demostrado una modesta concordancia entre la expresión génica y los subtipos intrínsecos definidos por IHQ, en el “St Gallen Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer” de 2011 se aceptó la clasificación IHQ como una alternativa útil al análisis genético. Esta clasificación IHQ se basa en la expresión de receptores hormonales (RE y RP), del receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) y en



el índice de proliferación celular Ki67<sup>124</sup>. En la tabla I.5 se resume la clasificación por IHQ de los diferentes subtipos moleculares del consenso de St Gallen de 2013.

Subtipo intrínseco	Definición clínico-patológica
Luminal A	<p><b>Luminal A-like:</b>  <i>Si cumple todos los criterios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE y RP positivos</li> <li>- Her2 negativo</li> <li>- Ki67 “bajo”</li> <li>- Riesgo de recurrencia “bajo” basado en ensayo de expresión multi-génica (si está disponible)</li> </ul>
Luminal B	<p><b>Luminal B-like (Her2 negativo)</b>                      RE y RP positivos                      Her2 negativo  <i>+ al menos 1 de los siguientes criterios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ki67 “alto”</li> <li>- Riesgo de recurrencia “alto” basado en ensayo de expresión multi-génica (si está disponible)</li> </ul> <p><b>Luminal B-like (Her2 positivo)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE positivos</li> <li>- Her2 amplificado o sobreexpresado</li> <li>- Cualquier Ki67</li> <li>- RP positivos o negativos</li> </ul>
Sobreexpresión Erb-B2	<p><b>Her2 positivo (no luminal)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Her2 amplificado o sobreexpresado</li> <li>- RE y RP ausentes</li> </ul>
“Basal-like”	<p><b>Triple negativo (ductal)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE y RP ausentes</li> <li>- Her2 negativo</li> </ul>

**Tabla I.5:** Clasificación de los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (2013)<sup>124</sup>.

#### 1.6.2.1. Cáncer de mama luminal

El grupo de tumores luminales de mama está formado por tumores RE positivos e incluye carcinomas de tipo especial, tales como carcinoma tubular, cribiforme, lobulillar y mucinoso<sup>113</sup>.

Los cánceres luminales forman un espectro continuo que puede ser dividido arbitrariamente en 2 subgrupos basados en la expresión de genes relacionados con la proliferación:

- Los tumores luminal A son típicamente de bajo grado y presentan un excelente pronóstico; son RE/RP positivos y Her2-, con alta expresión de genes relacionados con los RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación.
- Los tumores luminal B son de mayor grado, con peor pronóstico y pueden ser RP- y/o Her2+ con alta expresión de genes relacionados con la proliferación.

Clínicamente, el grupo luminal A es probable que se beneficie de la terapia hormonal exclusiva, mientras que los tumores luminal B con su incrementada proliferación pueden ser candidatos para quimioterapia.

Múltiples ensayos multi-génicos actualmente disponibles (Oncotype Dx®, Mammaprint® o EndoPredict®) clasifican los tumores RE+ en grupos de buen y mal pronóstico.

Debido al alto coste actual de estos ensayos comerciales de múltiples genes, se ha intentado clasificar los subtipos luminal A y B utilizando marcadores inmunohistoquímicos de proliferación, como el Ki67. Cheang et al<sup>125</sup> revisaron una serie de 357 cánceres con perfiles conocidos de expresión génica e identificaron un punto de corte óptimo del Ki67 de 13,25% para distinguir los tumores luminales A de los luminales B, con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 71%. Este punto de corte se redondeó a 14% para la práctica clínica. Por lo tanto, la definición IHQ “sustituta” para los tumores luminales A fue RE+ y Her2- con un índice Ki67 menor del 14% y para los tumores luminales B fue RE+ y Her2- con un índice Ki67 mayor del 14% o Her2+. En dos grandes ensayos clínicos que utilizaron esta definición inmunohistoquímica alternativa, el 81-85% de los tumores luminales A fueron correctamente clasificados, mientras que el 35-52% de los tumores luminales B fueron mal clasificados como luminales A<sup>126</sup>.

La definición IHQ de los tumores luminales A se modificó posteriormente para incluir la expresión de receptores de progesterona mayor del 20% para identificar mejor el subgrupo de buen pronóstico similar a los tumores luminal A definidos por los perfiles de expresión génica.

Algunas sociedades, como la American Society of Clinical Oncology, no aceptan el Ki67 como marcador pronóstico de rutina para el cáncer de mama, debido al desacuerdo sobre el mejor método de puntuación y la subóptima reproducibilidad de la misma<sup>127</sup>.

#### 1.6.2.2. Cáncer de mama Her2+

El grupo Her2+ se caracteriza por la sobreexpresión de Her2 y genes asociados con vías relacionadas o con el amplicón Her2 en el cromosoma 17q12.

Antes de la introducción de las terapias dirigidas a Her2, este subgrupo era el de peor pronóstico de todos los subgrupos de CM.

A pesar de que la mayoría de los tumores de este subtipo (>80%) muestran amplificación del gen Her2 o sobreexpresión de la proteína Her2 en IHQ, no todos los tumores clínicamente definidos como Her2+ están incluidos en este subgrupo; muchos tumores RE+/Her2+ se clasifican en el grupo de luminal B comentado anteriormente<sup>121</sup>.

En una serie que analizó el conjunto de los tumores clínicamente catalogados como Her2+, el 47% eran del subtipo “Her2-enriched”, mientras que solo el 65% de los tumores clasificados como “Her2-enriched” fueron clínicamente Her2+<sup>128</sup>. En un análisis retrospectivo del ensayo clínico con Herceptin neoadyuvante (NOAH) que investigó la terapia neoadyuvante con o sin trastuzumab para los tumores clínicamente Her2+, en el test PAM50 sólo el 55% de los

cánceres se clasificaron como Her2+; el 21% eran luminales, el 7% de tipo basal y el 18% de tipo normal. Los tumores Her2-enriched tuvieron una tasa de respuesta patológica completa (rpC) significativamente mayor que los tumores Her2-luminal (53% vs 29%) y la adición de trastuzumab se relacionó con una gran mejoría en la supervivencia libre de enfermedad<sup>129</sup>.

### 1.6.2.3. Cáncer de mama basal-like/triple negativo

Los tumores de mama de tipo basal son tumores típicamente de alto grado que se caracterizan por un aumento de la regulación de genes expresados por células basales/mioepiteliales, incluyendo las citoqueratinas de alto peso molecular CK5 y 14, P-cadherina y receptor del factor de crecimiento epidérmico<sup>121</sup>.

El grupo basal-like incluye diversos tipos histológicos de cáncer de mama. Aunque la mayoría son CDI de alto grado, también se incluyen tumores medulares con un prominente infiltrado linfocítico, cánceres metaplásicos que pueden mostrar diferenciación en células escamosas o fusiformes, y tumores raros de tipo especial, como el carcinoma adenoide quístico, que se relaciona con un pronóstico favorable<sup>130</sup>.

Los tumores de mama que aparecen en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 son típicamente de tipo basal. La disfunción del BRCA1 mediada por mecanismos alternativos, como la metilación, se ha identificado en tumores de tipo basal-like en pacientes sin mutación BRCA1<sup>130,131</sup>.

Los términos basal-like y triple negativo (TN) se han usado indistintamente; sin embargo, no todos los tumores TN son de tipo basal. En el perfil de expresión génica, los TN han sido subdivididos en 6 subgrupos, cada uno con diferentes moléculas impulsoras, resultados clínicos variables y diferente respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Esta subdivisión ha sido posteriormente reducida a 4 grupos<sup>132</sup>.

Los tumores TN han demostrado una absorción particularmente elevada de fluorodeoxiglucosa (FDG) en el PET<sup>133</sup>. También se conoce que producen metástasis de forma precoz y tienen propensión a desarrollar metástasis extraesqueléticas, aumentando la importancia de la imagen para el estadiaje sistémico.

### 1.6.2.4. Clusters integrativos

Desde la introducción de la clasificación molecular por Perou et al<sup>117</sup> se han desarrollado múltiples estudios para profundizar en el conocimiento del perfil genético del cáncer de mama. En el año 2012 se publicó una nueva clasificación molecular basada en el análisis integrado de datos genómicos y transcriptómicos de 2000 tumores primarios, que distingue 10 subtipos de CM, conocidos como Integrative Clusters (IntClusts), refinando aún más las clasificaciones existentes<sup>134</sup>. En la tabla I.6 se describen los 10 IntClusts y sus diferentes resultados clínicos y pronósticos.

IntClust	Frecuencia (%)	Pronóstico	Características moleculares distintivas	Características histológicas	RE/HER-2 (subtipo intrínseco)
1	7	Intermedio	Amplificación 17q23 Mutaciones GATA3 Alta inestabilidad genómica	Alto grado, STE	85% RE+ 15% Her2+ (Lum B)
2	4	Pobre	Amplificación 11q13-14 (CCND1) Alta inestabilidad genómica	-	94% RE+ 8% Her2+ (Lum B)
3	15	Bueno	Baja inestabilidad genómica con pocos cambios en el nº de copias Mutaciones PIK3CA y CDH1	Bajo grado, tubular, lobular, tipos mixtos (STE/especiales)	94% RE+ 0% Her2+ (Lum A)
4	17	Bueno	Baja inestabilidad genómica Aumento de la regulación de genes responsables de inmunidad	Ninguno-grado 3, Infiltrado linfocítico	70% RE+ 8% Her2+
5	10	Pobre	Amplificación ERBB2	Grado 3	51% RE+ 85% Her2+ (Her2E)
6	4	Intermedio	Amplificación 8p12 (ZNF703) Alta inestabilidad genómica	Ninguno- bajo grado	98% RE+ 4% Her2+ (Lum B)
7	10	Bueno	Ganancia 16p, Pérdida 16q, amplificación 8q Mutaciones MAP3K1	Ninguno-grado 3	97% RE+ 0,5 Her2+ (Lum A)
8	15	Bueno	Ganancia 1q, Pérdida 16q Mutaciones PIK3CA y GATA3	Bajo grado	96% RE+ 1 Her2+ (Lum A)
9	7	Intermedio	Ganancia 8q, amplificación 20q Alta inestabilidad genómica Mutaciones TP53	Grado 3	87% RE+ 12% Her2+ (Lum B)
10	11	Pobre	Pérdida 5q, Ganancia 8q, 10p, 12p Control de la regulación del ADN dañado Mutaciones TP53	Grado 3, medular like	14% RE+ 3% Her2+ (basal)

**Tabla I.6:** Descripción de los subtipos de clusters integrativos<sup>113</sup>. STE: sin tipo especial; nº: número; Lum: luminal; RE: receptores de estrógenos

### 1.7. Estadificación TNM

La estadificación del cáncer de mama es un factor pronóstico fundamental, a la vez que una pieza clave en el manejo de la enfermedad, ya que permite seleccionar los esquemas de tratamiento más adecuados en cada paciente en función de su estadio tumoral.

El método de clasificación que se emplea para el estadiaje del cancer de mama fue desarrollado por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en colaboración con la UICC (*International Union for Cancer Control*). Desde su primera edición en 1977 se han realizado varias actualizaciones, la última de ellas en 2018 (*8th Edition*)<sup>135</sup>. El sistema se basa en datos referentes al tamaño tumoral, que determina la T, al estado de los ganglios axilares, que determina la N, y a la presencia de metástasis a distancia, que determina la M.

Se considera una clasificación TNM preoperatoria basada en la clínica y los hallazgos radiológicos (cTNM) y una clasificación patológica (pTNM) en función de los hallazgos patológicos postoperatorios, que aporta información más fidedigna.

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma ductal in situ
(CDIS)*	
Tis	Enfermedad de Paget del pezón no asociada con carcinoma infiltrante o carcinoma in situ (CDIS) en el parénquima subyacente
(Paget)	
T1	Tumor < 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	Tumor ≤1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor >1 mm pero ≤5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor > 20 mm pero ≤50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor > 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con invasión directa de la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos macroscópicos)**
T4a	Extensión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no se clasifica como T4
T4b	Ulceración y/o nódulos satélite macroscópicos ipsilaterales y/o edema cutáneo (incluyendo piel de naranja) cuando no cumpla criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b están presentes
T4d	Carcinoma inflamatorio
*El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) es una entidad benigna y se ha eliminado de la clasificación TNM en el AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition	
** La invasión exclusiva de la dermis no se clasifica como T4	

**Tabla I.7:** Definición del tumor primario (T)- Clínica y Patológica<sup>135</sup>

Ganglios linfáticos regionales	
cNx*	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (ej: ganglios previamente extirpados)
cN0	No existen metástasis regionales en los ganglios linfáticos (por imagen y examen clínico)
cN1	Metástasis en ganglio(s) axilar(es) ipsilateral(es) móviles de niveles I y II
cN1mi	Micrometástasis (aprox 200 células, >0,2mm pero <2mm)
cN2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales niveles I y II, clínicamente fijas o agrupadas; o metástasis en cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis axilares
cN2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales niveles I y II fijas entre ellas o con otras estructuras
cN2b	Metástasis solo en la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis en los ganglios axilares
cN3	Metástasis en ganglio(s) infraclavicular(es) (nivel III) ipsilateral(es) con o sin afectación de los niveles I y II; o en los ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral con metástasis en ganglio(s) axilar(es) de los niveles I y II; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares o de la cadena mamaria interna
cN3a	Metástasis en ganglio(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
cN3b	Metástasis en ganglio(s) de la cadena mamaria interna y ganglio(s) axilar(es)
cN3c	Metástasis en ganglio(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)
<p><i>Nota: los sufijos (sn) y (f) deben añadirse a la categoría N para definir la confirmación de metástasis mediante biopsia de ganglio centinela o punción-aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa, respectivamente.</i></p> <p><i>*La categoría cNx se utiliza en los casos en que los ganglios linfáticos regionales han sido previamente extirpados quirúrgicamente o cuando no existe documentación sobre la exploración física de la axila.</i></p> <p><i>**cN1mi raramente se emplea, pero puede ser apropiada en casos en que la biopsia de ganglio centinela se ha realizado antes de la exéresis tumoral, lo que ocurre mayoritariamente en casos tratados con neoadyuvancia.</i></p>	

**Tabla I.8:** Clasificación TNM. Definición de los ganglios linfáticos regionales – Clínica (cN)<sup>135</sup>

Ganglios linfáticos regionales	
pNX	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (ej: ganglios no extraídos para el examen patológico o ganglios previamente extirpados)
pN0	No se identifican metástasis regionales en los ganglios linfáticos ni CTA
pN0(i+)	Sólo existen CTA (cluster de células malignas <0,2 mm) en los ganglios linfáticos regionales
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR); no CTA detectadas
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios axilares; y/o ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente negativos con micro o macrometástasis por biopsia selectiva de ganglio centinela
pN1mi	Micrometástasis (aprox 200 células, >0,2mm pero <2 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares, con al menos una de las metástasis >2mm
pN1b	Metástasis en ganglio centinela de la cadena mamaria interna ipsilateral, excluyendo las CTA

pN1c	pN1a y pN1b combinados
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios axilares; o ganglios positivos en la cadena mamaria interna ipsilateral detectados por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios axilares
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos con un depósito tumoral >2mm
pN2b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica, con ganglios axilares negativos en el análisis patológico
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares (nivel III); o en ganglios positivos por imagen en la cadena mamaria ipsilateral con presencia de 1 o más ganglios axilares positivos del nivel I y II; o en más de 3 ganglios axilares positivos y micro o macrometástasis por BSGC en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente negativos; o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos con un depósito tumoral >2mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III)
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios positivos en la mamaria interna por imagen); o pN2a en presencia de pN1b
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
<p>CTA: células tumorales aisladas; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.                  Nota: los sufijos (sn) y (f) deben añadirse a la categoría N para definir la confirmación de metástasis mediante biopsia de ganglio centinela o punción-aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa, respectivamente, SIN resección adicional de ganglios.</p>	

**Tabla I.9:** Clasificación TNM. Definición de los Ganglios Linfáticos Regionales – Patológica (pN)<sup>135</sup>

Metástasis a distancia	
M0	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM0(i+)	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o con técnicas moleculares en sangre, médula ósea, u otro tejido ganglionar no regional en un paciente sin signos ni síntomas de metástasis
cM1	Metástasis a distancia detectadas clínica o radiológicamente
pM1	Cualquier metástasis demostrada histológicamente en un órgano a distancia; o en ganglios linfáticos no regionales, metástasis >0,2mm.

**Tabla I.10:** Clasificación TNM. Definición de Metástasis a Distancia (M)<sup>135</sup>

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

**Tabla I.11:** Estadaje TNM. Clasificación por estadios.<sup>135</sup>

## 1.8. Factores pronósticos y predictivos

### 1.8.1. Factores pronósticos

Por definición, los factores pronósticos son datos cuantificables sobre el tumor o el huésped que proporcionan información sobre el resultado esperado de una población de pacientes con características definitorias similares en ausencia de terapia sistémica<sup>12</sup>.

Hay que tener en cuenta varios hechos que se derivan de esa definición. En primer lugar, el valor pronóstico, que puede definirse claramente para una población, sólo tiene una aplicación limitada para cualquier individuo dentro de esa población. En segundo lugar, con la amplia aplicación de la terapia sistémica, cada vez habrá menos información disponible acerca de los factores pronósticos en ausencia de dicha terapia.

Algunos parámetros del tumor que se describieron originalmente como factores pronósticos ahora se consideran factores predictivos, como el estado de receptores hormonales.

Los dos factores pronósticos mejor establecidos (estado ganglionar y tamaño tumoral) forman la base de la estadificación clínica y patológica. Ambos factores representan una suma de los efectos biológicos tanto en el huésped como en el tumor, que se relacionan con la tasa de progresión del tumor y el tiempo desde su inicio o el desarrollo de su vascularización. Por lo tanto, un cáncer muy indolente biológicamente, aunque exista un retraso en su diagnóstico,



puede presentarse en una etapa idéntica a un tumor extremadamente agresivo que se detecte en un tiempo menor. Otros factores pronósticos, como los marcadores de proliferación, pueden distinguir entre esos escenarios en un individuo específico<sup>12</sup>.

### 1.8.1.1. Afectación ganglionar axilar

La afectación ganglionar (el número de ganglios axilares ipsilaterales con crecimiento tumoral metastásico) es un factor pronóstico negativo fuerte e independiente, considerado el factor pronóstico principal para el desarrollo de enfermedad sistémica<sup>136-138</sup>.

Aunque otros factores pronósticos y sus combinaciones han demostrado en estudios retrospectivos mayor valor que el estado ganglionar, en análisis prospectivos éste ha demostrado tener el mayor valor predictivo<sup>12</sup>.

En mujeres sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia (M0), la supervivencia a 5 años en aquellas con enfermedad localizada en la mama es del 99%, frente a las que presentan enfermedad regional en los ganglios axilares, que tienen una supervivencia del 85%<sup>139</sup>.

En el "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP) B-04 y B-06 se identificó una relación entre la supervivencia por cáncer de mama y el número de ganglios afectados<sup>140-141</sup>.

Incluso los tumores de pequeño tamaño (<2 cm) tiene un peor pronóstico si existe enfermedad axilar. En una serie que registró alrededor de 25.000 casos de cáncer de mama, la supervivencia relativa a los 5 años fue de 96% en pacientes con axila libre de enfermedad, de 86% en pacientes con 1-3 ganglios afectados y de 66% en pacientes con más de 4 ganglios afectados<sup>137</sup>.

Estos datos sobre la clara influencia pronóstica han propiciado que la afectación ganglionar sea uno de los principales factores que condicionan la administración de terapia sistémica adyuvante.

En pacientes con afectación metastásica axilar, la extensión de la cirugía es un punto de debate en términos de resultados y de información pronóstica obtenida. Los primeros ensayos de la NSABP no pudieron demostrar beneficio significativo en la supervivencia en relación a la extensión de la cirugía axilar. De igual forma, en el ensayo ACOSOG Z0011, la realización de BSGC en lugar de linfadenectomía axilar en pacientes con metástasis axilares demostradas no resultó en una supervivencia inferior<sup>142,143</sup>.

Sin embargo, cuando se examina específicamente a pacientes con una elevada carga de enfermedad axilar, el pronóstico es pobre. Un reciente análisis del SEER<sup>144</sup> (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) en pacientes con cáncer de mama triple negativo evidenció en pacientes N3 (sometidas a disección axilar) un particular mal pronóstico en comparación con pacientes con inferior carga de enfermedad ganglionar o con axila negativa<sup>144</sup>. Otro estudio adicional de una sola institución de 1711 pacientes con cáncer de mama triple negativo también evidenció una supervivencia reducida en pacientes con

enfermedad axilar, sin identificar una disminución adicional de la supervivencia en pacientes con enfermedad N2 o N3<sup>145</sup>.

Uno de los puntos de controversia principales desde el desarrollo de la biopsia selectiva de ganglio centinela como técnica principal de estadificación axilar es la cuestión de la información pronóstica adicional relacionada con el número de ganglios linfáticos afectados. Para pacientes con baja carga de enfermedad axilar ( $\leq 15.000$  copias de ARNm-CK19), la información pronóstica requerida puede obtenerse a menudo con una cirugía axilar limitada. Los resultados del Z0011 establecieron que las pacientes con tumores T1 y T2 sometidas a cirugía conservadora seguida de radioterapia y quimioterapia podrían renunciar a una estadificación axilar adicional cuando 2 o menos ganglios estaban afectados. El principal pronóstico de los ganglios axilares en estas pacientes era la presencia o ausencia de enfermedad axilar en lugar del número absoluto de ganglios afectados, ya que se demostró que aproximadamente el 27% de pacientes en el brazo de disección axilar tenían enfermedad adicional incluso cuando sólo 1 o 2 ganglios en la BSGC fueron positivos. A los 10 años de seguimiento, las pacientes de ambos brazos del estudio tuvieron una supervivencia similar y unas tasas de recidiva igualmente bajas<sup>143,146,147</sup>.

Mientras que la presencia de afectación macrometastásica en los ganglios axilares es un factor pronóstico independiente bien establecido, la influencia pronóstica de la afectación ganglionar por micrometástasis (metástasis  $< 2$  mm) o células tumorales aisladas no está bien definida. Aunque en algunos estudios no se han evidenciado diferencias en cuanto al pronóstico en pacientes con micrometástasis y pacientes con ganglios axilares negativos, la mayor parte de la evidencia sugiere que las micrometástasis confieren un pronóstico peor (comparado con la ausencia de enfermedad axilar), mientras que la presencia de células tumorales aisladas no influye en el pronóstico<sup>148-150</sup>.

En un estudio de cohortes prospectivo de 3369 pacientes con cáncer de mama, las pacientes con micrometástasis (pN1mic) tuvieron una supervivencia específica por cáncer de mama a los 5 años significativamente menor que las pacientes N0. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre las pacientes con células tumorales aisladas (pNOITC) y las pacientes N0. Además, la presencia de pN1mic (y no de pNOITC) se asoció con una menor supervivencia global en comparación con las pacientes pN0<sup>148</sup>.

El impacto pronóstico de la afectación micrometastásica se demostró también en un gran metaanálisis de 58 estudios. Las pacientes con micrometástasis axilares tuvieron un riesgo de muerte aumentado en comparación con las pacientes N0 (HR 1,44; IC 95% 1,29-1,62). El estudio también sugirió un impacto pronóstico negativo en la supervivencia de las metástasis ocultas identificadas en exámenes retrospectivos en pacientes inicialmente clasificadas como N0 (HR 1,45; IC 95% 1,11-1,88)<sup>149</sup>.

En el ensayo NSABP B-32<sup>150</sup>, las metástasis ocultas también constituyeron un factor pronóstico independiente de recidiva, aunque sin efecto significativo en la supervivencia global (94,6% vs 95,8%).

### 1.8.1.2. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral, definido con el diámetro mayor del tumor primario, fue reconocido tempranamente como un factor de riesgo importante en el cáncer de mama<sup>137,151-152</sup>.

En una cohorte de 24.740 pacientes del programa SEER<sup>137</sup>, la supervivencia por cáncer de mama a 5 años disminuyó de forma global del 91% para tumores <2 cm al 80% para tumores entre 2 y 5 cm, y al 63% para tumores >5 cm.

Un estudio reciente sobre la supervivencia y el tamaño tumoral reveló una mayor supervivencia en pacientes con tumores <5 mm en comparación con tumores sólo discretamente mayores (de 5-10 mm)<sup>153</sup>.

En la serie de Rosen et al<sup>154</sup>, el tamaño tumoral  $\leq 1$  cm se asoció con un pronóstico muy favorable, mientras que otras series, como la de Colzani et al<sup>155</sup>, evidenciaron un peor pronóstico en pacientes con tumores primarios mayores de 2 cm.

El tamaño tumoral está relacionado con el estado ganglionar, existiendo una relación entre el aumento del diámetro del tumor y la tasa de metástasis ganglionares<sup>137</sup>. El valor pronóstico de los dos factores, sin embargo, es independiente.

Fisher et al examinaron una cohorte de pacientes de los archivos NSABP y observaron que a medida que aumentaba el tamaño tumoral, también aumentaba el número de ganglios positivos. También describieron una caída proporcional en la supervivencia, aunque señalaron que no era una relación directa y que tanto el tamaño tumoral como la afectación ganglionar tenían un valor pronóstico individual<sup>138</sup>.

Narod observó en su revisión de 1894 pacientes con tamaños tumorales de 0,1 a 5 cm que el tamaño tumoral era un fuerte factor predictor de supervivencia en todos los grupos, con una correlación más fuerte en pacientes con ganglios axilares positivos<sup>156</sup>.

Algunos estudios más recientes han evaluado los diferentes subtipos moleculares en relación con el tamaño del tumor como indicadores pronósticos. En tumores RE- y Her2+ parece existir una fuerte asociación entre el tamaño tumoral y la supervivencia<sup>157</sup>. Sin embargo, en los tumores triple negativo, la correlación del tamaño tumoral con el estadio ganglionar y con el pronóstico es mucho más débil<sup>158</sup>. Un examen retrospectivo en pacientes con tumores triple negativo evidenció que la tasa de enfermedad ganglionar no se correlacionaba con el tamaño tumoral de la misma manera que en otro tipo de tumores<sup>159</sup>. Los resultados de éste y otros estudios<sup>159-160</sup> pueden llevar a concluir que en los tumores TN el tamaño tumoral no es tan importante como la afectación ganglionar desde el punto de vista pronóstico.

El impacto de los tumores multifocales (más de un foco tumoral en el mismo cuadrante mamario) o multicéntricos (varios focos tumorales en diferentes cuadrantes) en el pronóstico es controvertida, con alguna evidencia sobre un peor pronóstico<sup>161</sup> y otros datos que no indican un impacto pronóstico<sup>162</sup>. Actualmente, el sistema de estadiaje TNM no asigna un valor independiente a la multifocalidad o la multicentricidad y utiliza exclusivamente el diámetro de la lesión de mayor tamaño para asignar el estadio T<sup>135</sup>.

### 1.8.1.3. Tipo histológico

Ciertos tipos histológicos de cáncer de mama, a pesar de ser invasivos, tienen un pronóstico más favorable. Aproximadamente el 20-30% de todos los cánceres de mama se clasifican como “especiales” y su frecuencia ha aumentado como resultado de la detección mamográfica en programas de cribado de tumores más pequeños.

Las características histológicas que definen los tipos de carcinoma especial han de estar presentes de manera homogénea en más del 90% de la lesión; cuando estas características están presentes en el 75-90%, el pronóstico puede ser sólo discretamente mejor<sup>12</sup>.

Los tipos especiales de cáncer invasivo asociados a un pronóstico favorable son:

- Carcinoma tubular: Constituyen el 3-5% de todos los cánceres de mama, pero puede ser el más prevalente de los tipos especiales. Cuando aparece en su forma pura y cumple con los criterios histológicos tiene un pronóstico excelente<sup>163</sup>. El carcinoma cribiforme invasivo es muy similar al tubular, tanto histológica como biológicamente.
- Carcinoma mucinoso (coloide): Representa del 2 al 4% de todos los CM invasivos y afecta generalmente a mujeres mayores. Es un tumor papilar-glandular o quístico-glandular que presenta un alto grado de madurez y abundante mucina alrededor de los agregados celulares. Generalmente, los carcinomas especiales son de bajo grado, con la excepción de este tipo. Las mujeres con carcinomas mucinosos puros tienen tasas de supervivencia a los 10 años de aproximadamente el 90%. Habitualmente se presenta en formas mixtas y en esos casos el pronóstico no es tan favorable<sup>164</sup>.
- Carcinoma medular: Este tipo de carcinoma representa el 5-7% de todos los cánceres mamarios. Se trata de un tumor rico en parénquima con escaso estroma que muestra un marcado infiltrado linfoide. Tiene un pronóstico favorable a pesar de un alto grado de pleomorfismo celular y una alta tasa mitótica. En general, están bien circunscritos y pueden ser grandes, pero el tamaño no parece conllevar un pronóstico adverso<sup>165</sup>. Bloom y cols reportaron una tasa de supervivencia a los 20 años del 74% en pacientes con carcinoma medular, en comparación con una tasa del 14% para otros tipos histológicos<sup>166</sup>.
- Carcinoma papilar infiltrante puro: Es un tipo poco frecuente, representa solo el 0,3 a 1,5% de todos los CM. El crecimiento papilar intraductal es un componente común en muchos otros tipos histológicos, y al igual que el carcinoma coloide, si no se presenta en su forma pura no está asociado con un pronóstico más favorable.

### 1.8.1.4. Invasión linfovascular

En una cuarta parte de las pacientes con cáncer de mama se identifican células tumorales en los vasos sanguíneos y linfáticos. Su presencia está relacionada con la presencia de metástasis

en los ganglios linfáticos, así como con una mayor incidencia de recidivas locales y metástasis a distancia.

La afectación linfovascular es un indicador de peor pronóstico, particularmente en tumores de alto grado. Esto ha sido evidenciado en varios estudios. En un estudio de cohortes de 1704 pacientes que no recibieron terapia sistémica, la invasión linfovascular (ILV) fue un factor de riesgo independiente para la recidiva local y muerte<sup>167</sup>. Un metaanálisis de los factores pronósticos en tumores en estadios iniciales sin afectación ganglionar también observó una relación negativa significativa entre la invasión linfovascular y la supervivencia<sup>168</sup>.

Otros estudios más recientes, sin embargo, son menos claros acerca del valor independiente de la ILV. En un estudio poblacional de más de 15.000 pacientes, la ILV estaba asociada significativamente a otros factores pronósticos adversos (tamaño tumoral, grado, afectación axilar, histología ductal, negatividad para receptores estrogénicos); sin embargo, en ausencia del resto de factores, la ILV no demostró efecto en la supervivencia. A los 5 años, la supervivencia en pacientes sin ILV fue del 98% frente al 94,1% de las pacientes con ILV<sup>169</sup>.

La ILV puede proporcionar información pronóstica para algunos subgrupos dada la evidencia de una asociación con un mayor riesgo, pero sin una relevancia suficiente como para ser un factor decisivo a la hora de tomar decisiones clínicas, como la necesidad de terapia sistémica.

#### 1.8.1.5. Grado histológico

El grado histológico juega un papel importante en el pronóstico, especialmente en pacientes con ganglios linfáticos negativos.

El sistema de clasificación más utilizado por el American Joint Committee on Cancer está basado en las características arquitectónicas y citológicas y el índice mitótico. Este sistema fue introducido por Scarff, Bloom y Richardson<sup>170</sup> y modificado por Elston y Ellis<sup>171,172</sup>, y actualmente se conoce como grado histológico combinado de Nottingham.

El sistema se compone de grados de formación glandular, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. A cada uno de estos grados se le asigna una puntuación numérica del 1 al 3, en función de criterios específicos (tabla I.12).

Formación de túbulos (%)	Pleomorfismo nuclear	Actividad mitótica*
>75% = 1	Leve	<10 por 10 CGA = 1
10-75% =2	Moderado	10-19 por 10 CGA = 2
<10% = 3	Marcado	>20 por 10 CGA = 3

**Tabla I.12:** Grado histológico combinado<sup>12</sup>. \*En áreas con campos de gran aumento (CGA) de 0.274mm<sup>2</sup>

Las puntuaciones de cada categoría se suman, obteniendo puntuaciones totales de:

- 3-5 → grado 1: Bien diferenciados. Mejor pronóstico.
- 6-7 → grado 2: Moderadamente diferenciados. Pronóstico intermedio.
- 8-9 → grado 3: Pobrementemente diferenciados. Peor pronóstico.

Aunque el sistema de Scarff, Bloom y Richardson se utilizó durante muchos años, Elston y Ellis aclararon los criterios y fortalecieron el poder predictivo y la reproductibilidad.

Elston y Ellis mostraron una correlación altamente significativa entre el grado histológico y la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global. Rakha et al<sup>173</sup> evidenciaron en su análisis de 2219 pacientes una disminución de la supervivencia específica por cáncer de mama al aumentar el grado histológico tumoral.

#### 1.8.1.6. Estadio tumoral

El estadio tumoral es uno de los principales medios para predecir la supervivencia. El sistema de clasificación TNM<sup>135</sup> es el principal pilar para la valoración pronóstica del cáncer de mama y para la determinación del tratamiento.

#### 1.8.1.7. Edad

La edad en el momento del diagnóstico ha demostrado ser un factor pronóstico importante. La edad más temprana al diagnóstico es un factor de riesgo para un peor pronóstico, tanto en la probabilidad de recidivas locales como de metástasis a distancia.

Un análisis multivariante de más de 40.000 mujeres menores de 50 años mostró un RR =1 para mujeres de 40-49 años, RR=1,8 para menores de 30 años, RR=1,7 en mujeres de 30-34 años y RR=1,5 para las de 35-39 años, con una alta significación estadística<sup>174</sup>.

### 1.8.2. Factores predictivos

Se entiende como factor predictivo aquel que determina la selección de un tratamiento específico debido a una mayor probabilidad de respuesta.

Algunos factores son a la vez pronósticos y predictivos, como la presencia de receptores hormonales, el estado de Her2/neu o la expresión de otros marcadores.

#### 1.8.2.1. Receptores hormonales

La determinación de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona es una práctica estándar en la evaluación de pacientes con cáncer de mama primario. La medición se puede realizar con precisión en secciones embebidas en parafina de tejido mamario fijado con formaldehído mediante técnicas inmunohistoquímicas, y los resultados tienen una buena correlación con los de los ensayos bioquímicos.

Aunque hay un efecto pronóstico moderado del estado del receptor, éste desaparece a los 5 años. Los datos sobre la importancia pronóstica de los ensayos de receptores hormonales se confunden a menudo con el valor predictivo de la positividad del receptor.

Múltiples estudios han demostrado que los beneficios del tratamiento endocrino se limitan a pacientes con tumores con receptores hormonales positivos<sup>175</sup>. La predicción del beneficio del tratamiento en estos casos se puede confundir con el valor pronóstico, excepto en pacientes que no hayan recibido tratamiento sistémico.

### 1.8.2.2. Sobreexpresión de Her2/neu

El protooncogén Her2/neu codifica un receptor del factor de crecimiento transmembrana. Está sobreexpresado en el 20-30% de los casos de carcinoma infiltrante.

En ausencia de tratamiento específico, la sobreexpresión o amplificación del Her2 constituye un factor de riesgo desfavorable. Los tumores Her2+ suelen ser más resistentes al tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia<sup>176</sup>.

Sin embargo, la sobreexpresión de Her2 es un factor predictivo para la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos, como Trastuzumab o Pertuzumab, y al inhibidor de molécula pequeña de los dominios de tirosin-quinasa de Her1 y Her2 lapatinib. Actualmente, debido al desarrollo de estas terapias dirigidas, el pronóstico en estas pacientes ha cambiado drásticamente y es mucho más favorable.

### 1.8.2.3. ADN y marcadores proliferativos

La proliferación celular también se puede evaluar con ensayos inmunohistoquímicos que detectan y cuantifican proteínas celulares exclusivas para las células proliferativas tanto en células individuales como en secciones de tejido<sup>177</sup>.

Se han identificado antígenos dependientes de la proliferación, como el Ki67 o el antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA) que se han propuesto como factores predictivos y/o pronósticos.

La positividad del Ki67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular y metástasis en los ganglios linfáticos, y se relaciona de forma inversa con la expresión de receptores hormonales.

Varios metaanálisis apuntaron a una asociación entre el Ki67 y el PCNA con el riesgo de recidiva y la disminución de la supervivencia general<sup>178</sup>. Inwald et al<sup>179</sup> señalaron el Ki67 como un factor pronóstico independiente tanto para la supervivencia general como para la supervivencia libre de enfermedad. Otros estudios, sin embargo, aportan dudas sobre la reproductibilidad del empleo de estos marcadores, en especial del Ki67<sup>180</sup>. A pesar de esto, en el momento actual desempeña un papel clave en la decisión sobre la administración de quimioterapia en tumores de tipo luminal.

### 1.8.3. Plataformas genómicas

Los estudios genómicos moleculares, que pueden proporcionar información predictiva y pronóstica, han surgido como herramientas importantes en la búsqueda de un tratamiento cada vez más personalizado del cáncer de mama. Estos estudios genómicos utilizan muestras de tejido obtenidas de un tumor dado y facilitan el análisis de genes tumorales que se sabe que se correlacionan con la historia natural de una neoplasia maligna particular o la probabilidad de que esa neoplasia responda a diversas formas de tratamiento. Estos genes pueden codificar una gran variedad de características tumorales y su expresión puede detectarse y cuantificarse a través de diversos métodos, desde microarrays hasta técnicas inmunohistoquímicas<sup>12</sup>.

Actualmente existen varios tests genómicos comercializados que se han desarrollado para evaluar la idoneidad de la quimioterapia como tratamiento adyuvante y están contribuyendo a una mayor comprensión de la heterogeneidad exhibida por el cáncer de mama, incluso entre pacientes que tienen características clínico-patológicas similares.

Aunque se desarrollaron y todavía se emplean fundamentalmente en el entorno adyuvante, también se está explorando su uso en la neoadyuvancia<sup>12</sup>.

Son por tanto herramientas importantes con las que los profesionales sanitarios involucrados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama deben estar familiarizados. Actualmente, las plataformas genómicas de mayor uso y distribución mundial son el Oncotype DX®, el Mammaprint®, Mammostrat® y Prosigna®. En la tabla I.13 se resumen los principales estudios genómicos disponibles.

Nombre	Compañía	Tipo	Tejido	Laboratorio	Población diana	Resultados predecidos
<b>Breast Cancer Index</b>	bioTheranostics	2-genes HI/ 5-genes MGI RT-PCR	FFIP	Referencia	RE+, GL-	- Riesgo de RD 5-10á post-Dx -Riesgo de beneficio a 10á del tº endocrino AD
<b>BreastOncPx</b>	LabCorp	RT-PCR 14-genes	FFIP	Referencia	RE+, GL-	Metastasis Score: riesgo RD 10á post- Dx (bajo/ moderado/ alto)
<b>BreastPRS</b>	Signal Genetics	Microarray 200-genes	FC, FFIP	Referencia	RE+, GL- con RS en Oncotype Dx intermedio	Reclasificación en alto y bajo riesgo de RD 10á post-Dx
<b>EndoPredict</b>	Sividon Diagnostics	RT-PCR 8-genes	FFIP	Local	RE+, Her2-	Riesgo RD 10á post-Dx (bajo/alto)
<b>Genomic Grade Index (GGI)</b>	MapQuant Dx	microarray 97-genes o RT-PCR 4-genes	FC, FFIP	Referencia	RE- o RE+, grado II	RE+: Reclasificación en alto/bajo riesgo RE-/RE+: GGI



						alto asociado con ↑ quimiosensib y ↓SV-LR
<b>IHC4 (conventional)</b>	N/A	4-BM IHQ	FFIP	Local	RE+	Riesgo RD 10á post-Dx
<b>IHC4 (NexCourse)</b>	Genoptix	4-BM AQUA	FFIP	Referencia	RE+	4 categorías estimando riesgo RD 10á post-Dx
<b>MammaPrint</b>	Agendia	Microarray 70-genes	FC, FFIP	Referencia	RE+ o RE- GL- o GL+	Riesgo RD 10á post-Dx (bajo:<0,4, alto:≥0,4)
<b>MammaTyper</b>	BioNTech	RT-PCR 4-genes	FFIP	Local	RE- o RE+ GL-	Clasificación por subgrupos intrínsecos mejorada (especialmente luminal A y B)
<b>Mammostrat</b>	Clariant	5-BM IHQ	FFIP	Local	RE+, GL- que reciben tº endocrino	Riesgo de recidiva si se omite quimioterapia (bajo/moderado/alto)
<b>NPI +</b>	N/A	4-BM IHQ Modelo multivariado	FFIP	Local	Todas	7 clases biológicas estratificadas en grupos pronósticos
<b>Oncotype DX</b>	Genomic Health	RT-PCR 21-genes	FFIP	Referencia	RE+, GL-, Her2-	RS: Riesgo RD 10á post-Dx: bajo/intermedio/alto
<b>Prosigna (PAM50)</b>	NanoString Technologies	Microarray 50-genes	FC, FFIP	Local	RE+, GL- o GL+, postmenopausicas, que reciben tº endocrino	Clasificación intrínseca por subtipos del RS (bajo/moderado/alto).

**Tabla I.13:** Tests genómicos para el cáncer de mama<sup>12</sup>. RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa; BM: biomarcadores; IHQ: inmunohistoquímica; FFIP: fijado en formalina e incluido en parafina, FC: fresco congelado; RE+: receptores de estrógeno positivos; RE-: receptores de estrógeno negativos; GL-: ganglios linfáticos negativos; GL+: ganglios linfáticos positivos, Her2-: Her2/neu no amplificado; tº: tratamiento; Dx: diagnóstico; RS: recurrence score (riesgo de recidiva); RD: recidiva a distancia; 10á: a 10 años.

## 1.9. Tratamiento del cáncer de mama

### 1.9.1. Tratamiento quirúrgico

#### 1.9.1.1. Tratamiento quirúrgico de la mama:

La cirugía mamaria ha cambiado radicalmente desde sus inicios, cuando se practicaban técnicas completamente mutilantes, hasta la actualidad, donde se tiende cada vez a cirugías más limitadas o a la individualización de las mismas, teniendo en cuenta cada vez más el resultado cosmético final.

La cirugía mamaria se puede clasificar en 3 grandes grupos:

#### 1.9.1.1.1. Cirugía conservadora:

La cirugía conservadora consiste en la extirpación selectiva del tumor con adecuados márgenes quirúrgicos manteniendo así la forma natural de la mama, lo que consigue un resultado estético final aceptable ya que evita la mutilación completa que supone la mastectomía clásica.

El concepto de preservación mamaria fue planteado por primera vez en la primera mitad del siglo XX. Así, en los años 30, los grupos de Baclesse en Francia y Keynes en Inglaterra propusieron la cirugía conservadora seguida de radioterapia como una alternativa eficaz a las mastectomías realizadas en la práctica habitual<sup>181,182</sup>.

Sin embargo, fue en la década de los 70 con los trabajos de Veronesi, Fisher y Sarrazin cuando podemos decir que comenzó la era moderna de la cirugía conservadora. Veronesi et al<sup>183</sup> comenzaron en 1973 el primer estudio clínico controlado en 701 pacientes comparando un grupo de pacientes sometidas a mastectomía radical tipo Halsted con otro grupo al que se realizó cuadrantectomía, linfadenectomía y radioterapia, observando que no existían diferencias entre ambos grupos respecto a las tasas de supervivencia global ni al intervalo libre de enfermedad. Por otra parte, Fisher et al publicaron los resultados del National Surgical Adjuvant Breast Project<sup>184</sup>, ensayo clínico controlado multicéntrico realizado en 34 hospitales que incluyó 1843 pacientes con enfermedad en estadios I y II con tumores de hasta 4 cm. Las pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en 3 grupos: el primer grupo se sometió a mastectomía radical modificada, el segundo grupo a mastectomía segmentaria y linfadenectomía axilar sin radioterapia, y el tercer grupo a mastectomía segmentaria con linfadenectomía axilar y radioterapia. A los 8 años de seguimiento, no encontraron diferencias en las tasas de supervivencia global en los tres grupos.

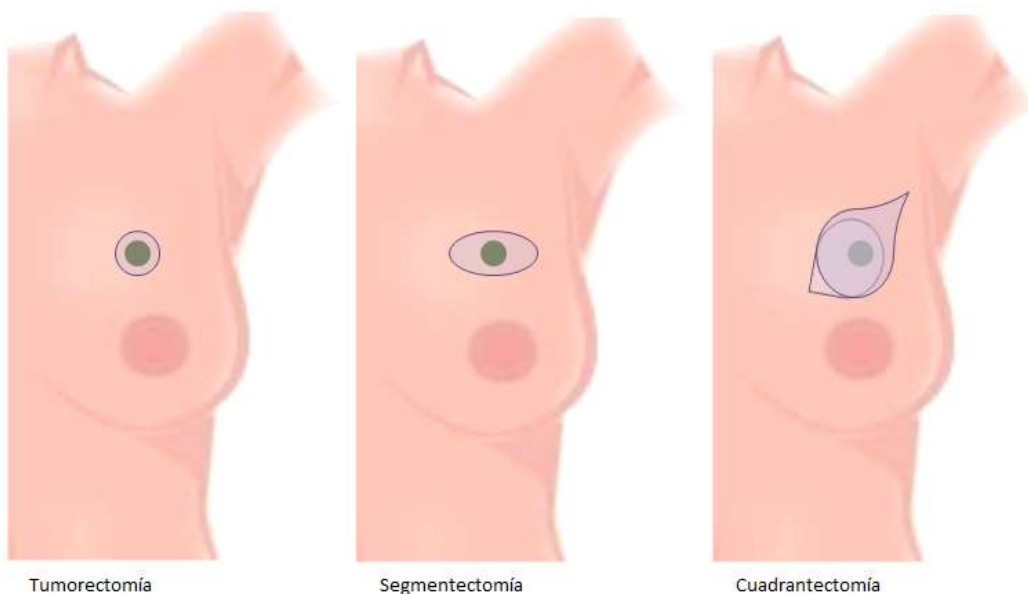
Desde entonces, múltiples estudios han demostrado la seguridad oncológica de esta terapia, con tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a largo plazo similares a la mastectomía<sup>185-187</sup>.

El tratamiento conservador del cáncer de mama (*breast conserving therapy*), que incluye la cirugía conservadora y la administración posterior de radioterapia adyuvante, se considera actualmente el tratamiento de elección para el cáncer de mama precoz.

## Introducción

Dentro de la cirugía conservadora, existen diferentes tipos de técnicas en función de la cantidad de tejido mamario extirpado (figura I.16). Las principales técnicas son:

- a) Cuadrantectomía: Consiste en la extirpación completa del cuadrante mamario en el que se encuentra el tumor, incluyendo la piel.
- b) Segmentectomía: Se realiza la extirpación del tumor junto con un área más amplia de tejido mamario normal.
- c) Lumpectomía o tumorectomía: Extirpación selectiva del tumor con márgenes quirúrgicos adecuados para garantizar una adecuada seguridad oncológica.



**Figura I.16:** Tipos de cirugía conservadora.

Actualmente, se ha demostrado que aumentar los márgenes de resección del tumor no disminuye la tasa de recidivas ni la supervivencia a largo plazo, por lo que se considera que si el tumor no toca la tinta en la pieza de resección, el margen es oncológicamente adecuado.<sup>188-189</sup> Con esto, se consigue evitar las resecciones masivas innecesarias y por tanto los defectos estéticos secundarios a las mismas.

Aunque los resultados cosméticos son claramente superiores a las técnicas radicales, existe un porcentaje no desdeñable de casos, que en algunos estudios cifran entre el 20-25%, en que el resultado estético final no es satisfactorio para la paciente<sup>190-191</sup>.

Las deformidades más frecuentes tras la cirugía conservadora son la deficiencia de tejido glandular, las retracciones cutáneas cicatriciales derivadas de las exéresis amplias de tejido sumado a los efectos de la radioterapia posterior; las deformidades y retracción del complejo areola-pezones; la reducción de la ptosis mamaria y la asimetría del surco inframamario como consecuencia de la fibrosis y posterior retracción tras la radioterapia<sup>192</sup>.

Estas deformidades son más habituales conforme aumenta la cantidad de tejido mamario extirpado y están relacionadas fundamentalmente con diversos factores, como el tamaño tumoral, la localización del tumor, su proximidad al CAP, la técnica quirúrgica y la administración de RT posterior. Por eso, la técnica seleccionada debe ser valorada individualmente en función de las características de la paciente y del tumor.

Con el fin de evitar estos defectos estéticos, inaceptables en muchos casos, desde hace varias décadas se han ido desarrollando técnicas de cirugía oncoplástica, que permiten la exéresis de mayores volúmenes mamarios preservando una estética satisfactoria<sup>192,193</sup>.

#### 1.9.1.1.2. Cirugía radical:

Dentro de las técnicas de cirugía radical también se han producido múltiples cambios a lo largo de la historia. La mayor parte de las técnicas empleadas inicialmente y a lo largo de grandes periodos están en completo desuso actualmente ya que se trata de técnicas muy agresivas con una importante comorbilidad asociada sin un claro beneficio oncológico demostrado<sup>181</sup>. Por otra parte, en las últimas décadas se han desarrollado técnicas de mastectomía con conservación de piel y complejo areola-pezones, mucho menos mutilantes, que cada vez tienen un papel mayor en el tratamiento del cáncer de mama.

##### 1.9.1.1.2.1. Indicaciones de mastectomía

La mastectomía se indica actualmente en los siguientes supuestos<sup>194</sup>:

- Pacientes no candidatas a tratamiento conservador o en las cuales la cirugía conservadora no se considera satisfactoria:
  - Tumores multicéntricos con 2 o más tumores primarios en cuadrantes diferentes. En algunas situaciones, cuando existen varios tumores alejados pero estos pueden extirparse con un resultado cosmético satisfactorio, puede plantearse la cirugía conservadora o considerarse las técnicas de cirugía oncoplástica conservadora.
  - Microcalcificaciones difusas en la mamografía.
  - Historia de radiación previa terapéutica de la mama que incluya el segmento de mama afecto cuando, combinada con el tratamiento propuesto para el tumor, resulte en una dosis excesiva total de radiación inaceptable para la pared torácica. Esto incluye pacientes que han recibido radioterapia previa como tratamiento para un cáncer de mama previo así como radiación en la pared torácica por otras patologías, como linfoma de Hodgkin.
  - El embarazo es una contraindicación absoluta para la radioterapia. Sin embargo, es posible realizar una cirugía conservadora en el tercer trimestre y diferir la radioterapia hasta después del parto, por lo que no se consideraría una indicación absoluta de mastectomía.
  - Comorbilidad que contraindique la radioterapia.
  - Márgenes de resección persistentemente afectos a pesar de intentos razonables de re-escisión.

- Tumores de gran tamaño en relación con el tamaño tumoral (desproporción entre el tamaño mama/tumor). Esta indicación también es relativa ya que con el tratamiento sistémico neoadyuvante se consigue en muchos casos reducir el tamaño tumoral mejorando así las posibilidades de cirugía conservadora, y por otra parte, con el desarrollo de las técnicas oncoplásticas se consiguen extirpar tumores de mayor tamaño con resultados cosméticos aceptables.
- Elección de la paciente. En algunas ocasiones, la propia paciente solicita la realización de una mastectomía por múltiples motivos, para evitar la necesidad de radioterapia posterior, evitar los controles radiológicos o nuevas biopsias, o simplemente por el miedo a una posible recidiva. En estos casos, es imprescindible informar detalladamente de las ventajas e inconvenientes de cada tipo de cirugía, respetando en última instancia la decisión personal de cada paciente.
- Profilaxis-reducción de riesgo en casos de portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 o casos de agregación familiar. En estos casos se pueden plantear los tipos de mastectomía con reconstrucción inmediata menos mutilantes y con mejores resultados cosméticos.

### 1.9.1.1.2.2. Tipos de mastectomía:

Las técnicas de mastectomía clásicas, como la mastectomía radical de Halsted y Meyer, que fue tratamiento quirúrgico estándar durante la práctica totalidad del siglo XX, la mastectomía radical ampliada, la mastectomía superradical o la mastectomía superradical del Prudente, han sido abandonadas como técnicas habituales, realizándose en casos aislados en que sea necesaria la extirpación de determinadas estructuras por infiltración de las mismas. Las técnicas empleadas en la actualidad son la mastectomía radical modificada (MRM), la mastectomía simple, o las mastectomías ahorradoras de piel y complejo areola-pezones<sup>181</sup>.

#### 1.9.1.1.2.2.1. Mastectomía radical modificada

Dentro de la MRM encontramos dos variantes:

- a. Mastectomía radical modificada de Patey: En esta técnica se extirpa la glándula mamaria junto con el pectoral menor y la fascia del pectoral mayor, junto con una linfadenectomía axilar completa (niveles I, II y III).
- b. Mastectomía radical modificada de Madden y Auchincloss: Consiste en la extirpación de la glándula mamaria conservando ambos músculos pectorales, y asocia un vaciamiento axilar sólo de los niveles I y II.

#### 1.9.1.1.2.2.2. Mastectomía simple

Consiste en la extirpación de la glándula mamaria sin linfadenectomía axilar asociada, a través de una incisión generalmente horizontal. Desde la popularización de la biopsia selectiva de ganglio centinela, esta técnica se emplea mucho más frecuentemente que en el pasado.

#### 1.9.1.1.2.2.3. Mastectomía ahorradora de piel

La mastectomía ahorradora de piel es una técnica en la cual se extirpa la glándula mamaria y el complejo areola-pezones preservando la mayor parte de la envoltura cutánea de la mama, al contrario que en la mastectomía convencional, en la cual se extirpa casi la totalidad de la piel que recubre la mama<sup>195</sup>.

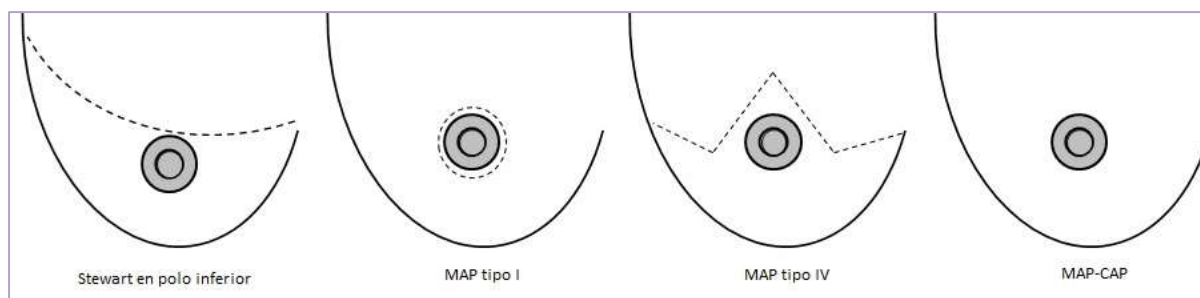
El parénquima mamario se extirpa normalmente a través de una incisión circular alrededor del complejo areola-pezones (CAP) con una extensión lateral si se necesita para acceder a la axila.

Habitualmente, en el mismo tiempo quirúrgico de la MAP suele asociarse un procedimiento reconstructivo. La preservación de la piel de la mama y del surco inframamario favorece el resultado de la reconstrucción, ya que mantiene una forma y contorno mamarios más naturales. El resultado cosmético superior ha conllevado una creciente popularización de esta técnica tanto en Europa como en Estados Unidos.

Este procedimiento es oncológicamente seguro y se indica tanto en pacientes de alto riesgo como cirugía reductora de riesgo<sup>196</sup>, como en pacientes con carcinomas no invasivos (CDIS) y carcinomas invasivos en estadios I, II y III<sup>197</sup>. La MAP está contraindicada en casos de afectación cutánea y en pacientes con carcinoma inflamatorio, debido a la invasión de los linfáticos dérmicos por células tumorales<sup>198</sup>.

Múltiples estudios tanto retrospectivos como prospectivos han evidenciado tasas de recurrencia local tras la MAP que varían entre el 0 y el 7%, comparables a la mastectomía estándar, siempre que se realice una meticulosa disección entre la glándula mamaria y la piel<sup>199,200</sup>. En un metaanálisis de estudios retrospectivos (con una mediana de seguimiento de 37 a 101 meses), no se identificaron diferencias significativas en cuanto a recidiva local entre las pacientes sometidas a MAP con reconstrucción inmediata y aquellas con mastectomía convencional sin reconstrucción<sup>197</sup>.

Dentro de las mastectomías ahorradoras de piel existen diversas variantes de la técnica en función de la incisión realizada y la cantidad de piel conservada. La elección de cada una de estas variantes depende de la localización del tumor, del tamaño y forma de las mamas o la experiencia del cirujano<sup>201</sup>. En la figura I.17 se ilustran los tipos de mastectomías ahorradoras de piel.



**Figura I.17:** Tipos de mastectomías ahorradoras de piel.<sup>201</sup>

#### 1.9.1.1.2.2.4. Mastectomía ahorradora de piel y complejo areola-pezones

La mastectomía ahorradora de piel y complejo areola-pezones (MAP-CAP) preserva, además de la envoltura cutánea de la mama, la dermis y epidermis del pezón pero extirpando los conductos principales del interior de la luz del pezón.

Esta técnica se indicó inicialmente en casos de patología benigna o como cirugía reductora de riesgo en pacientes portadoras de mutaciones genéticas (BRCA1 y 2), pero su empleo es cada vez más frecuente como cirugía terapéutica en casos de patología maligna. Suele indicarse fundamentalmente en mujeres con mamas de tamaño pequeño-moderado y ptosis leve. En el momento actual, todavía no existe un consenso internacional para los criterios de indicación de la MAP-CAP. Algunos grupos todavía recomiendan la estricta selección de casos para minimizar el riesgo de recidiva local, indicándose en tumores pequeños ( $\leq 4$  cm), periféricos, alejados del CAP en  $> 2$  cm, en pacientes sin afectación axilar<sup>202</sup>. Artículos recientes, sin embargo, apoyan su realización en tumores grandes, de cualquier localización o casos de tumores localmente avanzados con buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, sin que esto implique un mayor número de recidivas locales<sup>203-205</sup>. La MAP-CAP está contraindicada en casos de carcinoma inflamatorio, afectación clínica o radiológica del CAP, retracción del pezón, enfermedad de Paget o secreción hemática por el CAP.

El estudio preoperatorio de las pacientes es fundamental a la hora de indicar esta técnica. Debe realizarse una exploración física exhaustiva, así como pruebas de imagen destinadas a identificar una eventual afectación del CAP.

Uno de los principales inconvenientes clásicamente atribuidos a la MAP-CAP es la posibilidad de recidiva local en el pezón. Muchos estudios han evaluado las tasas de afectación tumoral del pezón mediante el análisis del mismo en las piezas de mastectomía, encontrándose en torno al 5-12%<sup>202</sup>. Por este motivo, es fundamental durante el acto quirúrgico realizar una adecuada resección de la zona retroareolar mediante la eversión del pezón y en todos los casos una biopsia intraoperatoria del tejido resecado mediante cortes por congelación, que presenta una alta especificidad y sensibilidad para detectar afectación del CAP<sup>206</sup>. A pesar de la existencia de una minoría de falsos negativos, las tasas de recidiva local en el CAP reportadas generalmente no superan el 4% con un seguimiento medio de 52 meses<sup>202,204,206,207</sup>.

La tasa de complicaciones asociadas a esta técnica es muy variable. La principal complicación es la necrosis del CAP. La necrosis parcial del CAP se cifra en torno al 5-20%, siendo pocos los casos de necrosis grave que requieren exéresis del CAP<sup>208,209</sup>. Como factores de riesgo se han

descrito el mayor volumen mamario<sup>208</sup>, el tabaquismo, el tipo de incisión<sup>209</sup> y la administración de radioterapia postoperatoria, entre otros. Otras complicaciones incluyen infección de la herida, necrosis cutánea o pérdida del implante.

En cuanto a las tasas de recidiva y la supervivencia a largo plazo, no existen estudios randomizados y el seguimiento en las series clínicas es limitado. Un metaanálisis de 2015 de 20 estudios que incluyó 5594 pacientes, evidenció con un seguimiento de <3 años, entre 3 y 5 años y >5 años tras la MAP-CAP una supervivencia global de 97.2, 97.0 y 86.8%; una supervivencia libre de enfermedad de 93.1, 92.3 y 76,1%; una tasa de recidiva local de 5.4, 1.4 y 11.4% y una tasa de recidiva en el CAP de 2.1, 1.0 y 3.4%, respectivamente<sup>207</sup>. Estas tasas de recidiva local y supervivencia son comparables a las que se atribuyen a la mastectomía convencional y a la mastectomía ahorradora de piel.

#### 1.9.1.1.3. Cirugía oncoplástica

La cirugía oncoplástica incluye un conjunto de procedimientos mediante los cuales, a través de patrones quirúrgicos determinados, colgajos y remodelación mamaria, se pueden realizar resecciones oncológicas adecuadas garantizando un adecuado resultado cosmético final.

Como se ha comentado en apartados previos, alrededor del 25-30% de cirugías conservadoras presentan unos resultados cosméticos no satisfactorios<sup>190-191</sup>. Los grandes defectos tras la cirugía conservadora a menudo requieren colgajos o injertos en reconstrucciones diferidas, como latissimus dorsi, TRAM o más recientemente, técnicas de lipofilling. Con la adición de los efectos de la radioterapia postoperatoria, las deformidades de la mama tienden a acentuarse después de un tiempo y las asimetrías tienden a aumentar. A consecuencia de esto, los resultados estéticos de las reconstrucciones diferidas están más limitados, y el objetivo actual es realizar una reconstrucción inmediata de los defectos siempre que sea posible. La cirugía oncoplástica, mediante la combinación de técnicas de cirugía oncológica mamaria con cirugía plástica, puede mejorar los resultados cosméticos finales con técnicas inmediatas mucho menos agresivas que las que se emplean en las reconstrucciones diferidas, permitiendo además la exéresis de tumores más grandes y con márgenes más amplios que la cirugía conservadora, ampliando así las indicaciones de ésta<sup>192-193</sup>.

La oncoplastia se basa en tres principios básicos: la cirugía oncológica ideal con márgenes de resección amplios, la reconstrucción mamaria inmediata y la simetrización inmediata de la mama contralateral en casos necesarios<sup>192</sup>. Las indicaciones y contraindicaciones de la cirugía oncoplástica se reflejan en la *tabla 1.14*.



Indicaciones y contraindicaciones relativas de la cirugía oncoplástica conservadora	
<b>Indicaciones:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resecciones mayores del 20% del volumen mamario</li> <li>• Macromastia</li> <li>• Ptosis grande y asimetrías mamarias</li> <li>• Necesidad de exéresis de grandes superficies cutáneas dentro del área de la mamoplastia</li> <li>• Tumores de localización central, medial e inferior</li> <li>• Cirugías plásticas previas en la mama</li> </ul>	
<b>Contraindicaciones relativas:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores extensos de localización medial</li> <li>• Mamas de pequeño tamaño sin ptosis</li> <li>• Mamas previamente irradiadas</li> <li>• Exéresis cutáneas amplias fuera del área de mamoplastia</li> <li>• Tabaquismo y diabetes no controlada</li> <li>• Expectaciones excesivas de la paciente con respecto al resultado estético</li> </ul>	

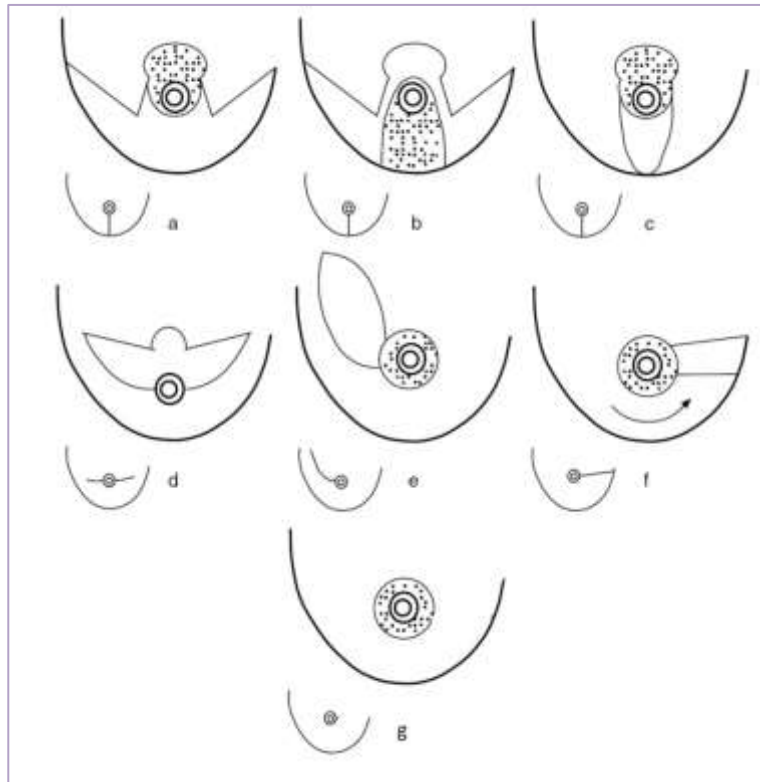
**Tabla I.14:** Indicaciones y contraindicaciones relativas de la cirugía oncoplástica conservadora<sup>192</sup>.

La selección de la técnica oncoplástica más apropiada en cada caso dependerá del tamaño y la localización tumoral y de las características de cada mama. Se dispone para ello de un conjunto de técnicas que abarcan casi la totalidad de las localizaciones anatómicas y que pueden ajustarse a los diferentes volúmenes mamarios<sup>201</sup>. Los principales procedimientos oncoplásticos, cuyas indicaciones están resumidas en la *tabla I.15*, están ilustrados en la *figura I.18*.

Indicaciones de las principales técnicas oncoplásticas conservadoras			
Técnica	Localización tumoral	Características de la mama	Complicaciones típicas
<b>Mamoplastia vertical de rama única</b>	Unión de cuadrantes inferiores	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Execpcionales
<b>Mamoplastia vertical de doble rama</b>	Cuadrantes inferiores	Tamaño moderado/grande Ptosis moderada	Necrosis del CAP Alteración sensibilidad del CAP
<b>Mamoplastia vertical de pedículo inferior</b>	Tumores laterales (7-10 h) Tumores mediales (4-2 h) Tumores unión de cuadrantes superiores (<3-4 cm del CAP)	Tamaño moderado/grande Ptosis moderada/grande Movilización del CAP >5 cm	Necrosis del CAP Alteración sensibilidad del CAP
<b>Mamoplastia rotación inferior</b>	Unión de cuadrantes internos Cuadrante inferointerno	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Necrosis del colgajo mamario
<b>Mamoplastia horizontal</b>	Tumores polo superior (8-4 h)	Tamaño pequeño/moderado Ptosis leve/moderada	Execpcionales
<b>Mamoplastia lateral</b>	Tumores laterales (8-10 h) > 5 cm del CAP	Tamaño moderado Ptosis leve-moderada	Execpcionales

<b>Mamoplastia circular</b>	Tumores próximos al CAP	Tamaño moderado Ptosis leve-moderada	Execpcionales
-----------------------------	-------------------------	---	---------------

**Tabla I.15:** Indicaciones de las principales técnicas oncoplásticas conservadoras<sup>201</sup>.



**Figura I.18:** Patrones de técnicas oncoplásticas conservadoras y resultado de la cicatriz final de cada patrón (debajo izquierda). (a) Mamoplastia vertical de doble rama con pedículo superior. (b) Mamoplastia vertical de rama única con pedículo inferior. (c) Mamoplastia vertical de doble rama con pedículo inferior. (d) Mamoplastia horizontal. (e) Mamoplastia lateral. (f) Mamoplastia de rotación interior. (g) Mamoplastia circular<sup>201</sup>.

Aunque no hay en la literatura grandes estudios comparativos de calidad entre la cirugía oncoplástica y la cirugía conservadora o la cirugía radical, la evidencia disponible hasta la fecha sugiere que la oncoplastia es oncológicamente segura. De Lorenzi et al publicaron en 2015 una serie de 454 pacientes a las cuales realizaron cirugía oncoplástica o cirugía convencional sin evidenciar, con una mediana de seguimiento de 7,2 años, diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad<sup>210</sup>. Mansell et al compararon en una serie de 980 pacientes las tasas de recidiva local a 5 años y la tasa de recidiva a distancia entre pacientes sometidas a cirugía conservadora, cirugía oncoplástica o mastectomía, evidenciando tasas similares en los tres grupos<sup>211</sup>.

### 1.9.1.2. Tratamiento quirúrgico de la axila:

#### 1.9.1.2.1. Linfadenectomía axilar

La linfadenectomía axilar (LA) ha sido históricamente la técnica empleada de rutina para la estadificación axilar.

Los beneficios potenciales de la LA en pacientes con ganglios linfáticos axilares clínicamente positivos incluyen su impacto en el control de la enfermedad (recidiva axilar), su valor pronóstico y su papel en la elección del tratamiento. Se considera que el examen histológico de los ganglios extirpados en la LA es el método más preciso para evaluar la propagación de la enfermedad a estos ganglios.

En la actualidad, sin embargo, existen otros factores pronósticos de igual o mayor importancia que el estado de los ganglios axilares, como los subtipos moleculares, que informan de la biología del cáncer de mama diferenciando las pacientes con mayor riesgo de recidiva.

El impacto en la supervivencia de la LA ha sido ampliamente estudiado, con resultados muy contradictorios. Aunque algunos estudios han demostrado una mayor supervivencia en relación con la LA<sup>212,213</sup>, sobre todo a corto plazo, se cree que esa mejora puede ser atribuida al tratamiento sistémico administrado (determinado por la afectación ganglionar evidenciada en el análisis histológico) más que a la propia cirugía axilar extendida. Otros estudios no han encontrado ningún beneficio de la LA en la supervivencia del cáncer de mama. En el estudio NSABP B-04, las mujeres con cáncer de mama invasivo con ganglios clínicamente negativos fueron asignadas aleatoriamente a 3 grupos: mastectomía radical, mastectomía simple con irradiación ganglionar y mastectomía simple con LA retrasada hasta el desarrollo de ganglios linfáticos positivos. La incapacidad para detectar diferencias significativas en los tres grupos con respecto a la supervivencia general y a la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años y a los 25 años argumenta en contra del papel terapéutico de la LA<sup>214,215</sup>. Un metaanálisis posterior de 3 ensayos aleatorizados que compararon LA con no LA tampoco encontró diferencias en la supervivencia general, metástasis o recidiva mamaria ipsilateral asociada con el tratamiento axilar<sup>216</sup>. Esto puede atribuirse al uso generalizado de la QT adyuvante y la radioterapia, especialmente porque la radiación mamaria asociada a la cirugía conservadora incluye al menos el campo axilar inferior.

El pobre impacto en la supervivencia, asociado a la alta tasa de complicaciones de esta técnica en pacientes con escasa probabilidad de afectación axilar, ha conllevado un empleo cada vez menor de la LA, que se realiza en casos concretos, y en ocasiones controvertidos.

Las indicaciones actuales de la LA son:<sup>74, 217</sup>

- Carcinoma infiltrante localmente avanzado (T4a, b o c).
- Carcinoma inflamatorio.
- Enfermedad metastásica axilar comprobada histológicamente, en ausencia de terapia sistémica primaria.
- Afectación ganglionar axilar clínica o radiológica tras la neoadyuvancia.
- Afectación ganglionar en la biopsia selectiva de ganglio centinela:

- Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias en el análisis molecular.
- Diagnóstico histopatológico de macrometástasis (metástasis  $\geq 2\text{mm}$ ), salvo en el contexto de pacientes con tumores primarios de “bajo riesgo”, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 ( $\leq 3$  ganglios positivos en pacientes con tumores T1-T2 que vayan a recibir cirugía conservadora y radioterapia completa de la mama, aunque esto es controvertido y las indicaciones pueden variar en los diferentes centros) o incluidas en ensayos clínicos.

#### 1.9.1.2.1.1. Técnica quirúrgica

La LA debe incluir siempre los niveles I y II de Berg. El nivel III se extirpará en casos de sospecha de afectación del mismo, o en casos de afectación macroscópica del nivel II. Deben extirparse al menos 10 ganglios linfáticos, aunque en casos concretos este número puede ser menor.

La incisión dependerá de la cirugía mamaria asociada; en casos de mastectomía puede realizarse a través de la misma incisión y en casos de cirugía conservadora y mastectomías ahorradoras de piel y CAP puede realizarse por la misma incisión o por una incisión independiente axilar transversa. Una vez realizada la incisión, se profundiza hasta llegar a la fascia axilar, atravesando la misma, y se deben tallar los colgajos cutáneos hasta la vena axilar (límite superior), hasta el 4º-5º espacio intercostal (límite inferior), hasta el músculo dorsal ancho (límite lateral) y hasta el músculo pectoral mayor (límite medial). A nivel del vértice de la axila se abre la aponeurosis clavipectoral en forma de “U” invertida. El primer paso es la visualización de la vena axilar, a partir de la cual se comienza la disección. Se ligará la vena toracoepigástrica (siempre después de localizar el pedículo toracodorsal, que suele localizarse posterior y lateral a ésta), así como las venas procedentes de la grasa axilar. La disección de la grasa hacia caudal puede realizarse de forma roma para prevenir lesiones vasculonerviosas. Siempre deben identificarse y respetarse el pedículo toracodorsal, en nervio torácico largo (de Bell) y deben intentar respetarse los nervios intercostobraquiales<sup>218</sup>.

#### 1.9.1.2.1.2. Morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar

La linfadenectomía axilar conlleva una importante comorbilidad, que alcanza en algunas series el 70%<sup>219-221</sup>. Las complicaciones más frecuentes asociadas a la LA se resumen en la *tabla 1.16*.

Complicaciones de la linfadenectomía axilar	
Infección (3-10%)	
Hematoma o hemorragia (1-10%)	
Seroma (8-16%)	
Morbilidad en el miembro superior	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfedema (25%)</li> <li>- Rigidez del brazo</li> <li>- Limitación del movimiento</li> <li>- Parestesias</li> </ul>
Lesiones nerviosas (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesión N. torácico largo → escápula alada</li> <li>- Lesión N. toracodorsal → adducción hombro y rotación interna</li> <li>- Lesión N. pectoral mayor → atrofia de la parte lateral del músculo pectoral mayor (alteración cosmética evidente)</li> <li>- Transección N. intercostobraquial → parestesias miembro superior</li> </ul>

**Tabla I.16:** Complicaciones más frecuentes de la linfadenectomía axilar<sup>219-222</sup>.

Además de las complicaciones perioperatorias inherentes a cualquier cirugía (hemorragia por lesión vascular, infección o seroma), existen ciertas complicaciones crónicas a medio-largo plazo, consecuencia de la interrupción del drenaje linfático del miembro superior o de la lesión de los nervios circundantes, características de este procedimiento (tabla I.17). Entre ellas, cabe destacar por su frecuencia e importancia el linfedema de miembro superior.

Autor (año)	n	Tiempo seguimiento (meses)	Linfedema MS (%)	Trastornos movilidad MS (%)	Alteraciones sensitivas MS (%)	Dolor MS (%)
<b>Crane-Okada et al</b> <sup>219</sup> (2008)	68	79,7	30,9	7,4	28,4	19,1-25,0
<b>Langer et al</b> <sup>220</sup> (2007)	204	29,5	19,1	11,3	37,7	21,1
<b>Lucci et al</b> <sup>221</sup> (2007)	373	12	19 (subjetivo) 11 (medido)	NR	39	NR
<b>Husted-Madsen et al</b> <sup>222</sup> (2008)	231	18	34-44	16-28	16-40	31-42

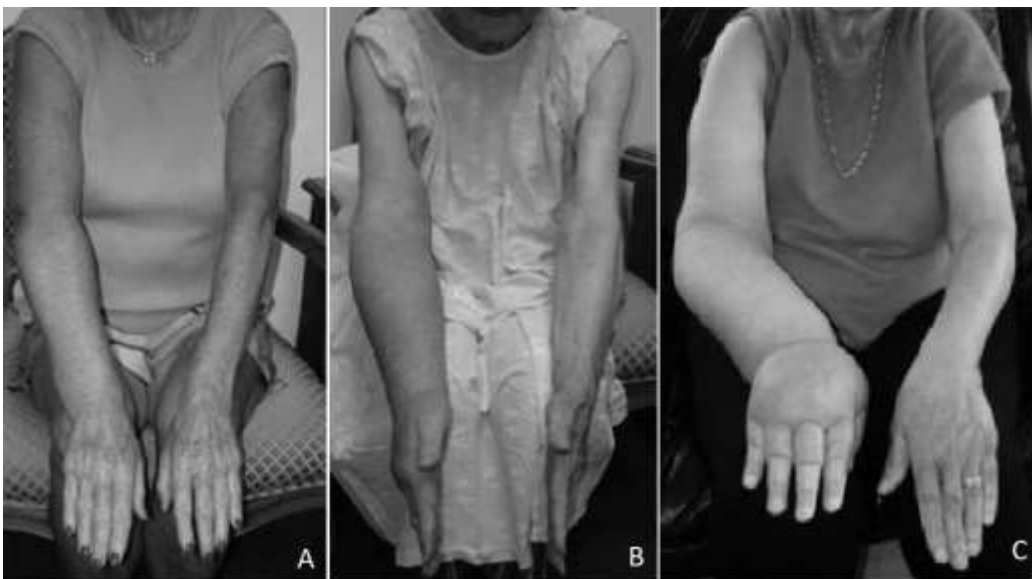
**Tabla I.17:** Resumen de las tasas de complicaciones a medio-largo plazo de la linfadenectomía axilar, en base a los principales estudios disponibles. *n*: número de pacientes sometidas a linfadenectomía axilar; *MS*: miembro superior; %: porcentaje de casos; *NR*: no reportado.

#### 1.9.1.2.1.2.1. Linfedema de miembro superior

El linfedema se define como la acumulación intersticial de líquido rico en proteínas, lípidos, gérmenes y partículas inertes debido a la interrupción del flujo linfático<sup>223</sup>. Se produce cuando la carga linfática excede la capacidad de transporte del sistema linfático, lo que hace que se acumule el líquido filtrado. Clínicamente es detectable cuando el volumen de linfa acumulada en el espacio intersticial supera aproximadamente el 20% del normal.

La *International Society of Lymphology* (ISL) propone una clasificación del linfedema en 3 estadios en función de sus características clínicas<sup>224</sup> (figura I.19), reconociendo un estadio 0 en que la clínica no es todavía visible.

- Estadio 0: Se refiere a una condición subclínica o latente en la que el edema no es todavía evidente a pesar de la circulación linfática deficiente y las alteraciones sutiles en la composición de los tejidos. Los pacientes pueden reportar sensaciones asociadas con estas alteraciones como pesadez, opresión y dolor. Puede ser transitorio y puede existir meses o años antes de que aparezca un edema manifiesto.
- Estadio I: Representa una acumulación temprana de líquido con un contenido de proteína relativamente alto, que cede con la elevación de la extremidad. Pueden aparecer lesiones cutáneas (*pitting*). También puede observarse un aumento en varios tipos de células en proliferación.
- Estadio II: Implica más cambios en las estructuras sólidas; la elevación del miembro rara vez resuelve el edema tisular y los cambios cutáneos (*pitting*) son manifiestos. Conforme progresa el estadio II, es posible que la extremidad ya no presente estas alteraciones cutáneas a medida que se desarrolla un exceso de grasa subcutánea y fibrosis.
- Estadio III: Comprende la “elefantiasis linfostásica” en la que el *pitting* puede estar ausente y se han desarrollado otros cambios en la piel como acantosis, alteración en el grosor cutáneo, mayor depósito de grasa, fibrosis y sobrecrecimiento verrucoso.



**Figura I.19:** Estadios de linfedema del miembro superior. A: Estadio I; B: estadio II; C: estadio III.<sup>223</sup>

Cabe señalar que una extremidad puede presentar más de un estadio, lo que puede reflejar alteraciones en diferentes territorios linfáticos. Estos estadios sólo se refieren al estado físico de las extremidades. Es necesario formular una clasificación más detallada e inclusiva de acuerdo con una mayor comprensión de los mecanismos patogénicos del linfedema y las alteraciones genéticas subyacentes. Dentro de cada estadio, una evaluación de gravedad limitada pero funcional utiliza las diferencias simples de exceso de volumen (en comparación con la extremidad sana) para clasificar el linfedema como: mínimo (aumento >5% pero <20% en el volumen de la extremidad), moderado (aumento del 20-40%) o severo (aumento >40%).

La LA es la principal causa de linfedema de mama y extremidades superiores en pacientes con cáncer de mama<sup>223,225</sup>. Se estima que aproximadamente 1 de cada 4 mujeres desarrollaran algún grado de linfedema de miembro superior tras la LA. En varios estudios publicados, las tasas de linfedema postlinfadenectomía oscilan entre el 20-40%<sup>219-222</sup>. La incidencia de linfedema aumenta con el número de ganglios extirpados o alterados<sup>223</sup>.

Múltiples estudios han evaluado las diferencias en cuanto a aparición de linfedema en casos de LA y biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). En una metaanálisis, la incidencia de linfedema fue 4 veces mayor en las mujeres con LA comparada con aquellas sometidas a BSGC (19,9% vs 5,6%)<sup>225</sup>. La BSGC se asocia con un riesgo significativamente menor de linfedema en comparación con la LA (OR 0,36; IC 95% 0,15-0,86)<sup>226</sup>.

A pesar de que existen diversas opciones de manejo, una vez establecido el linfedema es irreversible, por lo que la prevención juega un papel fundamental.

### 1.9.1.2.1.2.2. Alteraciones en la movilidad y la sensibilidad del miembro superior

Los trastornos en la movilidad y las alteraciones sensitivas en la axila y el miembro superior son relativamente frecuentes tras una cirugía axilar extensa como la linfadenectomía axilar, siendo normalmente secundarias a lesiones nerviosas intraoperatorias (por daño mecánico directo - corte, electrocoagulación, etc.- o lesiones indirectas por tracción de los nervios durante la maniobras quirúrgicas) o postoperatorias (por la inflamación o cicatrización anómala de los tejidos).

Las limitaciones en la movilidad del brazo intervenido son variables, habitualmente consistentes en una reducción en el rango del movimiento del hombro, sobre todo abducción y flexo-extensión. Estas limitaciones en la movilidad del hombro se presentan entre el 11,3 y el 28% de casos<sup>220,222</sup>, y suelen mejorar conforme aumenta el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica<sup>220</sup>.

Las alteraciones sensitivas son más frecuentes, encontrándose en la mayoría de series alrededor del 40%<sup>220-222</sup>. Las parestesias, la sensación de entumecimiento y la pérdida de sensibilidad constituyen la clínica más frecuente. La sensibilidad disminuida o ausente al tacto en la parte proximal o media del brazo puede alcanzar tasas del 80%<sup>219,222</sup>.

Otra de las alteraciones sensitivas es el dolor crónico regional, que puede aparecer en el hombro o en el brazo en el 20-40% de casos<sup>219,220,222</sup>, constituyendo en ocasiones un difícil desafío en su manejo para el facultativo responsable.

#### 1.9.1.2.2. Biopsia selectiva de ganglio centinela

La BSGC es la técnica de elección actual para la estadificación axilar del cáncer de mama en pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico, independientemente de si reciben o no tratamiento neoadyuvante<sup>74, 217</sup>.

Los aspectos técnicos, las indicaciones y contraindicaciones y los resultados se explicarán detalladamente en el apartado específico “biopsia selectiva de ganglio centinela”.

### 1.9.2. Tratamiento médico sistémico

Aunque, gracias a la gran difusión de los programas de cribado poblacional de cáncer de mama, alrededor del 90% de los cánceres de mama se diagnostican en estadios tempranos, estudios prospectivos han demostrado que la mortalidad específica por cáncer supera el 50% a los 30 años en las pacientes tratadas exclusivamente con cirugía. Una de las hipótesis es la diseminación microscópica de la enfermedad previa al tratamiento local, lo que apoya la necesidad de tratamiento sistémico adyuvante en algunas pacientes<sup>8</sup>.

Gracias al avance en las técnicas quirúrgicas y al desarrollo de los tratamientos adyuvantes (quimioterapia, terapias dirigidas –principalmente terapias antiHer2-, hormonoterapia y radioterapia), la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de tratamiento ha ascendido desde un 70% en la década de los años 80 hasta un 85% en la actualidad. El empleo de las mismas terapias sistémicas en neoadyuvancia también ha demostrado beneficios en cuanto a la supervivencia, pero éstas serán abordadas en un apartado específico posterior. Los principales esquemas de tratamiento sistémico según el subtipo molecular se recogen en la tabla I.17.

#### 1.9.2.1. Quimioterapia

El tratamiento quimioterápico ha tenido un importante desarrollo en los últimos años, mejorando tanto en eficacia como en tolerancia. Uno de los primeros ensayos clínicos que demostraron el papel de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama fue el NSABP B-01, en el cual se administraba un tratamiento corto de Thiotepa tras la mastectomía radical, observándose una reducción en el riesgo de recaída tumoral y beneficio en la supervivencia global de las pacientes premenopáusicas con afectación axilar<sup>227</sup>. Posteriormente se han realizado múltiples estudios con diferentes agentes quimioterápicos demostrando todos ellos un beneficio clínico<sup>228</sup>.



El tratamiento quimioterápico adyuvante en tumores de mama en estadios precoces suele ser un esquema basado en la combinación de antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina) y taxanos (docetaxel, paclitaxel) con duración y cadencia que varían en función del esquema utilizado (secuencial, concomitante o dosis densas), así como esquemas sin antraciclinas, como el TC (docetaxel-ciclofosfamida) o CMF (ciclofosfamida-metotrexate-fluorouracilo)<sup>74</sup>.

Las indicaciones generales de quimioterapia adyuvante son<sup>229</sup>:

- Cáncer de mama triple negativo (T>5 mm).
- Cáncer de mama con RRHH+/Her2- de alto riesgo:
  - o pT2-4 (>2cm)
  - o pN+
  - o Grado 3
  - o Baja expresión de RE y/o RP
  - o Ki-67 >14%
  - o Alto riesgo por perfil genómico
- Cáncer de mama Her2+ (T>5 mm).

Actualmente sabemos que el cáncer de mama constituye un heterogéneo grupo de enfermedades con diferentes comportamientos biológicos y diferente respuesta a los tratamientos, que conllevan a su vez grandes diferencias pronósticas. Uno de los principales objetivos es obtener la mayor información pronóstica y predictiva que permita seleccionar qué pacientes se beneficiarán de los tratamientos adyuvantes.

### 1.9.2.2. Terapias dirigidas (antiHer2)

Los tumores de mama que presentan amplificación del oncogén Her2 y sobreexpresan la proteína Her2 constituyen alrededor del 15-20% del total de cánceres de mama. Son tumores asociados a un peor pronóstico y un mayor riesgo de recaída. La adición al tratamiento quimioterápico de un anticuerpo monoclonal como el trastuzumab (Herceptin®) ha conseguido una reducción aproximada del 50% en el riesgo de recaída tumoral en estas pacientes<sup>230,231</sup>. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado Ig G1 dirigido al subdominio IV de la porción extracelular del receptor Her2, capaz de inhibir la vía de señalización del receptor Her2 por varios mecanismos de acción. Otros anticuerpos monoclonales, como el Pertuzumab (Perjeta®) han sido recientemente aprobados.

### 1.9.2.3. Hormonoterapia

El tratamiento hormonal en el cáncer de mama tiene como objetivo reducir la cantidad o el efecto de los estrógenos circulantes que actúan como estimuladores del crecimiento en las células neoplásicas que expresan receptores hormonales.

La hormonoterapia adyuvante se administra después del tratamiento locorregional del cáncer de mama con el objetivo de disminuir el riesgo de recidiva local o a distancia. El tratamiento se inicia después de la cirugía y su duración oscila entre 5 y 10 años. El tipo de tratamiento varía en función del estatus menopáusico.

En mujeres postmenopáusicas, el tratamiento hormonal de primera línea son los inhibidores de la aromatasas.<sup>8</sup> Estos fármacos bloquean la actividad de la enzima aromatasas, impidiendo la síntesis de estrógenos en las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo. Los principales fármacos empleados son el anastrozol (Arimidex®) y el letrozol (Femara®), que desactivan temporalmente la aromatasas, y el exemestano (Aromasin®), que la bloquea de forma permanente. La duración de la terapia es de 5 años.

En mujeres premenopáusicas, el tratamiento estándar son los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM)<sup>8</sup>, que se unen a receptores estrogénicos bloqueándolos e impidiendo su unión con los estrógenos. El fármaco principal es el tamoxifeno (Nolvadex®), que se indica durante al menos 5 años. Los estudios ATLAS y aTTom han evidenciado que su empleo prolongado hasta 10 años reduce un 15% la mortalidad por cáncer de mama y aporta un beneficio de un 10% en supervivencia global en todos los subgrupos de pacientes<sup>232,233</sup>, por lo que el tratamiento prolongado debe indicarse en pacientes con factores de riesgo asociados, siempre vigilando los efectos secundarios.

Recomendaciones de tratamiento sistémico para cáncer de mama precoz
Luminal-A: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hormonoterapia exclusiva</li> <li>- Se puede considerar asociar quimioterapia si alta carga tumoral (<math>\geq 4</math> ganglios afectos, <math>\geq T3</math>) o alto riesgo en perfil genómico)</li> </ul>
Luminal B: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Her2-: Quimioterapia → Hormonoterapia</li> <li>- Her2+: Quimioterapia + Anti-Her2 → Hormonoterapia</li> </ul>
Her-2 positivo (no luminal): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimioterapia + Anti-Her2</li> </ul>
Triple negativo (ductal): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimioterapia</li> </ul>

**Tabla I.18:** Principales esquemas de tratamiento sistémico adyuvante en función del subtipo molecular.

### 1.9.3. Radioterapia

La radioterapia (RT) es parte integral del tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama. Su papel está íntimamente ligado a la cirugía, contribuyendo tanto al control local de la enfermedad como al incremento de la supervivencia.

El fundamento del tratamiento radioterápico es la administración de radiaciones ionizantes sobre un volumen tumoral en riesgo, preservando los tejidos sanos circundantes. En el tratamiento del cáncer de mama se pueden emplear diferentes técnicas, que pueden aplicarse solas o en combinación: RT externa, braquiterapia, en la que la fuente de irradiación está en contacto con la mama y el volumen a tratar queda circunscrito al interior del volumen en riesgo, por lo que solo recibe tratamiento la zona que está implantada, con escasa irradiación de los tejidos circundantes, y RT intraoperatoria (IORT), que se realiza en el mismo acto quirúrgico, permitiendo la localización del lecho tumoral con la máxima precisión<sup>8</sup>.

Tanto las técnicas de braquiterapia como las de IORT pueden utilizarse como tratamiento exclusivo (irradiación parcial de la mama) o como sobredosificación (boost).

La elección de la técnica más adecuada en cada caso la realizarán los oncólogos radioterápicos en función de las características del tumor y de la paciente. Con el desarrollo progresivo de las técnicas oncoplásticas, el boost con IORT es una opción útil, ya que permite administrar la RT directamente en el lecho tras la tumorectomía, realizando posteriormente la reconstrucción oncoplástica con seguridad oncológica y buenos resultados cosméticos<sup>234</sup>.

### 1.9.3.1. Radioterapia tras cirugía conservadora

La RT adyuvante está indicada en todos los casos tras cirugía conservadora. El tratamiento conservador, que incluye cirugía conservadora seguida de RT, ha demostrado tasas de control local similares a la mastectomía.

Varios metaanálisis han examinado el papel de la RT tras la cirugía conservadora<sup>235-237</sup>. En el metaanálisis de Darby et al<sup>237</sup>, en el cual se analizaron 17 estudios randomizados que incluían a 10.801 pacientes, en la serie global, la RT redujo el riesgo de recurrencia locorregional o a distancia del 35 al 19,3% ( $p < 0,0001$ ) tras 10 años de seguimiento, así como el riesgo de muerte específica por cáncer del 25,2 al 21,4% ( $p=0.00005$ ). Los resultados mostraron beneficio en todas las pacientes, independientemente del estado ganglionar. La RT no sólo contribuye al control local de la enfermedad, sino que también influye en la supervivencia, de manera que por cada 4 recidivas evitadas a 10 años se evita una muerte por cáncer a los 15 años.

Estudios realizados en pacientes con bajo riesgo de recidiva local han demostrado a su vez el beneficio de la RT disminuyendo el número de recidivas locales, confirmando así el valor de la RT adyuvante en el control local de la enfermedad independientemente de las características del tumor y la edad de las pacientes<sup>238,239</sup>.

El esquema de RT clásico consiste en la administración de 45-50 Gy (dosis total) en fracciones de 1,8-2 Gy/día, 5 días a la semana durante 5 semanas (25 fracciones). Este esquema está siendo reemplazado por los *esquemas de hipofraccionamiento*, que consisten en la administración de fracciones de 2,67 Gy/día durante 3 semanas (15-16 fracciones), y están basados en estudios randomizados con más de 10 años de seguimiento<sup>240,241</sup>. La disminución del tiempo total del tratamiento se traduce en un aumento de la calidad de vida de las pacientes sin implicar un aumento de la toxicidad aguda ni tardía.

En los últimos años, basándose en el hecho de que el 90% de las recidivas locales ocurren en el lecho de la tumorectomía o en regiones peritumorales, se ha planteado la irradiación exclusiva del lecho quirúrgico (*irradiación parcial acelerada de la mama*) como una opción frente a la RT de toda la glándula. Las Sociedades Europea y Americana de Oncología Radioterápica han definido los criterios de indicación en: edad  $\geq 50$  años, CDI, tumor  $\leq 3$  cm, NO, sin invasión vascular, sin carcinoma intraductal extenso y con márgenes libres<sup>229,242</sup>. La mayoría de las series publicadas sobre irradiación parcial utilizan técnicas, como la IORT o la braquiterapia, que permiten una mayor conformación de la dosis en la zona a tratar, con una dosis menor

sobre los tejidos sanos<sup>243,244</sup>. Diversos estudios han demostrado tasas de control local con estas técnicas equivalentes a las de la radioterapia externa<sup>245</sup>. El beneficio de la irradiación parcial, además de la preservación de los tejidos sanos, es la disminución del tiempo de tratamiento, que repercute en la calidad de vida de las pacientes.

### 1.9.3.2. Radioterapia tras mastectomía

Se ha demostrado el beneficio de la irradiación del lecho de mastectomía y las áreas ganglionares tras mastectomía en pacientes de alto riesgo<sup>236</sup>. Los criterios de alto riesgo de recidiva local son tumores de gran tamaño (> 5 cm), con márgenes próximos o positivos y/o con afectación ganglionar y/o invasión extracapsular. La RT consigue en estas pacientes un aumento significativo del control locorregional, independientemente del tratamiento sistémico. En aquellas pacientes con afectación ganglionar tras mastectomía, la RT consigue una reducción del riesgo de recidiva local a los 5 años del 23 al 6%, lo que se traduce en una disminución de la mortalidad por cáncer de mama del 61% al 56% ( $p<0,02$ ).

### 1.9.3.3. Radioterapia axilar

La administración de RT sobre áreas ganglionares en las pacientes que presentan afectación ganglionar disminuye el riesgo de recidiva.

Los criterios clásicos para la irradiación de las áreas ganglionares eran la afectación de >3 ganglios y/o la invasión extracapsular ganglionar. Sin embargo, los resultados del estudio EBCTCG-2005<sup>236</sup> demostraron el beneficio de la RT ganglionar también en presencia de 1-3 ganglios afectados. En el análisis por subgrupos, la reducción en la tasa de recidiva local a los 5 años fue similar entre las pacientes con 1-3 ganglios positivos y con >3 ganglios (12% vs 14%). El metaanálisis de Darby et al<sup>237</sup> confirmó estos resultados, evidenciando una disminución estadísticamente significativa del riesgo de recidiva locorregional a los 10 años así como de muerte específica por cáncer a los 15 años tras la administración de RT en pacientes con afectación ganglionar. En el momento actual existe, por tanto, evidencia demostrada del beneficio de la RT axilar, siempre que exista afectación ganglionar, independientemente del número de ganglios afectados.

Con la implantación de la BSGC, la RT está adquiriendo un mayor protagonismo en el control de la enfermedad axilar. A partir de la publicación del estudio ACOSOG Z0011<sup>143</sup>, muchos grupos no realizan LA en pacientes con afectación de  $\leq 2$  ganglios centinela, administrando RT en las áreas ganglionares para controlar la enfermedad ganglionar subclínica. El estudio AMAROS<sup>246</sup> comparó la LA con la irradiación ganglionar en pacientes T1-T2 sin adenopatías palpables con ganglio centinela positivo, evidenciando tasas de control local a 5 años similares con ambos tratamientos, con menor toxicidad en el brazo de la RT. A los 10 años, los resultados también fueron similares en ambos grupos, con una tasa de recidiva local de 0,93% en el grupo de LA y de 1,82% en el grupo de RT axilar<sup>247</sup>. Los resultados del ensayo OTOASOR<sup>248</sup>, realizado en pacientes con CM en estadios iniciales (tamaño <3 cm, cN0) y metástasis en el GC, tampoco evidenciaron diferencias en cuanto a recidiva axilar ni en la supervivencia en las pacientes sometidas a LA y aquellas que recibieron RT axilar. Un

metaanálisis de 2016 tampoco mostró diferencias significativas en la tasa de recidiva local y recidiva axilar en pacientes sin afectación clínica pero con afectación patológica del GC tratadas con LA o RT axilar<sup>249</sup>. Estos resultados resultan interesantes a la hora de valorar el tratamiento radioterápico axilar como alternativa a la LA en determinadas pacientes, con el objetivo de disminuir la comorbilidad asociada a la LA. Sin embargo, todavía no hay suficientes estudios realizados en pacientes con afectación axilar clínica al diagnóstico que reciben neoadyuvancia y presentan una BSGC positiva, las cuales podrían ser candidatas potenciales a este tratamiento. Actualmente hay varios ensayos en curso en los que se pretende evaluar la administración de RT axilar en este grupo de pacientes<sup>250</sup>.

## 2. Neoadyuvancia en cáncer de mama

### 2. 1. Concepto y desarrollo

El tratamiento neoadyuvante, también conocido como tratamiento preoperatorio o de inducción, se define como el tratamiento sistémico realizado antes de cualquier abordaje quirúrgico locorregional del cáncer de mama con el objetivo de conseguir la máxima reducción de la masa tumoral y la erradicación de la enfermedad micrometastásica. Su desarrollo ha sido uno de los principales avances en el tratamiento del cáncer de mama en las últimas décadas.

Aunque la quimioterapia neoadyuvante ha sido el tipo de tratamiento más conocido y estudiado, con la clasificación molecular del cáncer de mama y el estudio de los perfiles de expresión génica, han surgido nuevas terapias que también han demostrado tener un papel importante en la neoadyuvancia.

En el cáncer de mama precoz, la terapia neoadyuvante se ha convertido en una de las principales opciones de tratamiento<sup>251</sup>. Su eficacia ha demostrado ser equivalente a la terapia adyuvante en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, a la vez que ha demostrado tener valor en la investigación clínica y traslacional.

La terapia médica sistémica reduce el riesgo de metástasis a distancia y aumenta la supervivencia global tanto cuando se inicia después de la cirugía (adyuvante) como antes de la cirugía (neoadyuvante), ya que a menudo se emplean los mismos fármacos y regímenes terapéuticos<sup>252</sup>. En general, cualquier paciente candidata a terapia sistémica adyuvante puede ser considerada para recibir tratamiento neoadyuvante<sup>253</sup>.

El tratamiento neoadyuvante, sin embargo, presenta ciertas ventajas particulares que lo distinguen del tratamiento adyuvante:

1. Reduce el tamaño tumoral (*downstaging*), lo que facilita la resecabilidad quirúrgica y aumenta las tasas de cirugía conservadora<sup>254</sup>. Además, en pacientes con enfermedad axilar puede reducir o eliminar las metástasis ganglionares, permitiendo la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela en lugar de linfadenectomía axilar en pacientes con afectación axilar de inicio<sup>255</sup>.

2. Permite realizar una evaluación objetiva del tratamiento, ya que se consigue testar in vivo la sensibilidad de las células cancerosas al tratamiento. Si no se produce una respuesta al tratamiento, éste puede modificarse evitando así los efectos secundarios de un tratamiento ineficaz<sup>256</sup>.  
La respuesta patológica completa (RpC) se asocia con mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, especialmente en los tumores triple negativo y Her2+<sup>257-260</sup>.
3. Permite el diseño de ensayos clínicos con nuevos enfoques de investigación para el tratamiento adyuvante, ya que no existe un tratamiento estándar para los casos de pobre respuesta a la neoadyuvancia. Las pacientes con enfermedad residual tras la terapia neoadyuvante podrían beneficiarse de ensayos clínicos con nuevos tratamientos en el entorno adyuvante.
4. Proporciona información sobre la biología del tumor, permitiendo la búsqueda de nuevos biomarcadores pronósticos y predictivos. La obtención de muestras de tumor y sangre de la paciente antes, durante y después del tratamiento neoadyuvante puede revelar nuevos marcadores que pueden resultar cruciales para la investigación.
5. Los ensayos clínicos con terapia neoadyuvante ofrecen ventajas comparados con los realizados en adyuvancia: requieren poblaciones más pequeñas, los resultados se obtienen de forma precoz y la respuesta patológica completa es un indicador importante relacionado con el pronóstico a largo plazo, por lo que tales ensayos se prestan a diseños innovadores para el desarrollo de nuevos fármacos.

Los objetivos clínicos principales de la neoadyuvancia son: lograr una respuesta patológica completa (que tiene utilidad pronóstica sobre todo en subtipos Her2+ y triple negativos), aumentar la tasa de cirugía conservadora y proporcionar una segunda oportunidad para aquellas pacientes que no logran una respuesta patológica completa, particularmente tumores RE-, mediante la introducción de una terapia adyuvante sin resistencias cruzadas<sup>251</sup>.

## 2.2. Indicaciones

La indicación de tratamiento neoadyuvante depende de aspectos como el tamaño tumoral, el subtipo molecular, el compromiso ganglionar y el estado basal de la paciente, así como sus comorbilidades<sup>74,229,261</sup>.

Para pacientes con cáncer de mama operable, incluidas aquellas que son candidatas a cirugía en el momento del diagnóstico, el tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía se ha convertido en una opción alternativa a la cirugía radical. Aunque no hay una única definición de tamaño tumoral o característica clínica que pueda establecer si la paciente se beneficiará de la terapia neoadyuvante, algunos centros favorecen su indicación en casos de carcinomas de tamaño moderado-grande o ganglios axilares positivos<sup>251</sup>.

En cuanto al subtipo molecular, los tumores triple negativos y Her2+ son los que más se benefician de la terapia neoadyuvante, ya que son los que muestran la mayor respuesta al tratamiento.

Las indicaciones generales de neoadyuvancia están recogidas en la tabla I.19.

Criterios de selección de pacientes para tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama	
Criterio de selección	Nivel de evidencia
Afectación clínica de ganglios axilares	A
Tamaño tumoral > 2 cm	B
Triple negativo	B
Her2+	B
Alto índice de proliferación	B
Tumores irresecables	A
Carcinoma inflamatorio	B

**Tabla I.19:** Criterios de selección de pacientes para tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama<sup>251</sup>.

### 2. 3. Tipos de tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante puede incluir quimioterapia, tratamientos biológicos dirigidos como anti-Her2 y hormonoterapia.

#### 2.3.1. Quimioterapia

La quimioterapia neoadyuvante se empezó a utilizar en la década de 1980 en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con el objetivo de convertir los tumores inoperables en operables<sup>262</sup>. Ante los buenos resultados obtenidos, se empezaron a realizar estudios en pacientes con enfermedad en estadios iniciales. Los primeros estudios clínicos realizados tenían como objetivo determinar si el tratamiento sistémico primario resultaba superior en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global<sup>263</sup>.

Múltiples estudios han comparado la QT neoadyuvante con la QT adyuvante sin identificar diferencias en la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad con ambos tratamientos<sup>264-268</sup>. Los estudios NSABP-B18<sup>264,265</sup> y EORTC<sup>266</sup> demostraron tasas similares de SG y SLE en las pacientes que recibieron QT en esquema neoadyuvante o adyuvante, evidenciando un aumento en la tasa de cirugía conservadora en el grupo de neoadyuvancia, así como un aumento de la respuesta patológica completa, asociada a una mayor SG y SLE en comparación con pacientes que obtuvieron menor grado de respuesta. En el metaanálisis de Mauri et al, que incluyó 9 estudios aleatorizados, tampoco se observaron diferencias en cuanto a SG, SLE ni recidiva a distancia, con un riesgo de progresión durante la neoadyuvancia muy bajo. En el grupo de NA el porcentaje de cirugía conservadora fue mayor, observando un aumento del riesgo de recidiva locorregional en este grupo, sobre todo cuando se realizaba radioterapia sin cirugía en las pacientes con una respuesta clínica completa<sup>267</sup>. Otro metaanálisis posterior confirmó los resultados de este último; sin embargo, se observó que el incremento de la tasa de recidiva local asociada a QTNA se reducía de forma importante al excluir los estudios en que las pacientes recibían radioterapia exclusiva (sin cirugía) ante la respuesta clínica completa<sup>268</sup>. Esto enfatizaba la importancia de incluir la cirugía en el

tratamiento locorregional del cáncer de mama, incluso en casos en que el tratamiento preoperatorio ha conseguido una regresión tumoral completa.

### 2.3.1.1. Esquema y número de ciclos óptimo

Actualmente, no existe un régimen estándar de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama, pudiendo emplearse los mismos regímenes que en adyuvancia<sup>269</sup>. Aunque no se ha establecido el esquema óptimo de tratamiento, la mayoría de guías recomiendan un esquema basado en la combinación de antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina) y taxanos (paclitaxel, docetaxel)(tabla I.20)<sup>74</sup>. Ensayos clínicos randomizados han demostrado que la adición de taxanos a los esquemas de QTNA basados en antraciclinas mejora los resultados<sup>270,271</sup>. No obstante, hay un grupo de pacientes de bajo riesgo en el que la adición de taxanos tiene un beneficio mínimo.

<b>Esquemas de QT neoadyuvante en tumores Her2-negativos</b>	
<b>De elección:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorrubicina/Ciclofosfamida (AC) dosis altas + Paclitaxel semanal</li> <li>• Doxorrubicina/Ciclofosfamida (AC) dosis altas + Paclitaxel cada 2 semanas</li> <li>• Docetaxel + ciclofosfamida (TC)</li> </ul>
<b>En casos concretos:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorrubicina/Ciclofosfamida (AC) dosis altas</li> <li>• AC (Doxorrubicina/Ciclofosfamida) cada 3 semanas (categoría 2B)</li> <li>• CMF (Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluorouracilo)</li> <li>• AC + Paclitaxel semanal</li> </ul>
<b>Otros regímenes recomendados:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AC + Docetaxel cada 3 semanas</li> <li>• Epirrubicina/Ciclofosfamida (EC)</li> <li>• TAC (Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida)</li> <li>• Pacientes seleccionados con cáncer de mama triple negativo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paclitaxel semanal + carboplatino</li> <li>- Docetaxel + carboplatino</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla I.20:** Régimenes de terapia neoadyuvante con QT en pacientes con tumores Her2-<sup>74</sup>.

Los resultados de varios estudios indican que el esquema secuencial de antraciclinas y taxanos se asocia a mejores resultados que el esquema concurrente<sup>272-273</sup>, aunque no es posible determinar si el beneficio se asocia al uso secuencial o a las diferencias en las dosis administradas o la duración del tratamiento. Al igual que en el cáncer de mama metastásico, el esquema de paclitaxel semanal ha resultado ser más activo, demostrando eficacia y un buen perfil de toxicidad<sup>274</sup>.

No existe tampoco una evidencia clara del número de ciclos que deben ser administrados. La tendencia actual es administrar de 6 a 8 ciclos antes de la cirugía. El número de ciclos de tratamiento planificado previamente ha de completarse siempre que sea posible mientras exista una adecuada tolerancia, incluso aunque el tumor se reduzca significativamente o desaparezca<sup>251</sup>.



La inclusión de agentes de platino como terapia neoadyuvante en tumores de tipo triple negativo es controvertida. Varios estudios han demostrado mejoría de la RpC con la incorporación de estos agentes, pero no existen resultados a largo plazo. Por tanto, el uso de estos fármacos no se recomienda de rutina como parte del tratamiento neoadyuvante en tumores TN, aunque puede ser considerado en casos seleccionados<sup>74</sup>. La adición de carboplatino podría considerarse en pacientes con mutaciones BRCA, aunque los estudios clínicos no son concluyentes en ese punto.

Uno de los principales objetivos actuales es identificar los factores pronósticos que ayuden a individualizar el régimen de QTNA apropiado para cada paciente. La información proporcionada por las plataformas genómicas puede ser útil para predecir la respuesta a la quimioterapia, pudiendo elegir así el régimen más adecuado en cada caso con la mínima toxicidad.

### 2.3.2. Terapias anti-Her2

En tumores de mama Her2+, el trastuzumab neoadyuvante (Herceptin®) en combinación con la QT estándar es capaz de inducir una mayor tasa de RpC<sup>275-277</sup>, que supera en algunas series el 60%<sup>275</sup>. Más recientemente, diversos ensayos han demostrado que el bloqueo dual con anticuerpos contra Her2 empleando trastuzumab y pertuzumab combinados con QT logra aumentar en mayor medida las tasas de RpC<sup>278-280</sup>.

Antes de la cirugía, las combinaciones de tratamiento más comunes utilizan antraciclinas durante 3 a 4 meses seguido de taxanos semanales durante 12 semanas asociados al tratamiento biológico empleado (tabla I.21). Después de la cirugía, los tratamientos anti Her2 se continúan durante 12 meses<sup>251</sup>.

Esquemas de tratamiento neoadyuvante en tumores Her2-positivos
<b>De elección:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doxorubicina/Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel + Trastuzumab</li><li>• Doxorubicina/Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab</li><li>• Paclitaxel + Trastuzumab</li><li>• TCH (docetaxel/carboplatino/trastuzumab)</li><li>• TCHP (docetaxel/carboplatino/trastuzumab/pertuzumab)</li></ul>
<b>En casos concretos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Docetaxel + Ciclofosfamida + Trastuzumab</li></ul>
<b>Otros regímenes recomendados:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• AC + Docetaxel + Trastuzumab</li><li>• AC + Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab</li></ul>

**Tabla I.21:** Regímenes de terapia neoadyuvante en pacientes con tumores Her2+<sup>74</sup>.

El uso de antraciclinas en combinación con trastuzumab puede aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca. Sin embargo, en el ensayo BERENICE<sup>281</sup>, en el cual se agregó pertuzumab al tratamiento estándar, no se evidenció dicho aumento, incluso cuando se administró simultáneamente con las antraciclinas.

Los resultados globales de varios estudios con lapatinib, un inhibidor de la tirosina-quinasa Her2, en neoadyuvancia no promueven su empleo para esta indicación<sup>282</sup>.

### 2.3.3. Terapia hormonal

La hormonoterapia neoadyuvante está indicada con el objetivo de reducir la extensión del tumor y permitir la cirugía adecuada en pacientes candidatas a neoadyuvancia pero no con quimioterapia, como es el caso de las pacientes con edad avanzada.

En mujeres postmenopáusicas, se prefieren los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) sobre el tamoxifeno<sup>283</sup>. Actualmente no hay evidencia de que ningún inhibidor de la aromatasa sea más efectivo que el resto<sup>284</sup>. En mujeres premenopáusicas hay poca evidencia sobre el mejor tratamiento. Algunos autores han sugerido la cirugía como primera opción terapéutica, incluso cuando no es factible la realización de una cirugía conservadora<sup>285</sup>.

La duración mínima del tratamiento es de 3 a 4 meses y puede prolongarse hasta lograr la máxima respuesta antes de la cirugía<sup>286</sup>.

Algunos ensayos clínicos han comparado el uso de tratamiento hormonal neoadyuvante con el uso de QT neoadyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+, obteniendo resultados similares con ambas terapias. Un estudio en fase II realizado en 239 pacientes con tumores RE+ y/o RP+ no encontró diferencias en cuanto a la tasa de respuesta en pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa (anastrozol o exemestano) y aquellas tratadas con 4 ciclos de QT con doxorubicina/paclitaxel neoadyuvante (64,5% vs 63,3%). Tampoco hallaron diferencias en la tasa de cirugía conservadora con ambas terapias (33% vs 24%,  $p=0,058$ )<sup>287</sup>. En otro estudio en fase II del Grupo de Investigación Español del Cáncer de Mama (GEICAM) se comparó el exemestano con QT (4 ciclos de epirrubicina/ciclofosfamida + 4 ciclos de docetaxel) encontrando diferencias no significativas en la tasa de respuesta (48% vs 66%;  $p=0,075$ ) sin diferencias en la tasa de cirugía conservadora en ambos brazos del tratamiento (56% vs 47%;  $p=0,23$ )<sup>288</sup>.

Una limitación de la terapia endocrina neoadyuvante es que la respuesta patológica completa es poco frecuente.

Varios estudios en fase II han evaluado los efectos de los inhibidores de la quinasa dependiente de la ciclina como tratamiento neoadyuvante en combinación con terapia endocrina o con terapia endocrina asociada a terapias anti-Her2 en pacientes con tumores RE+/Her2+. Las evaluaciones iniciales de los marcadores de proliferación demuestran un efecto positivo al agregar palbociclib pero las tasas de RPc siguen siendo limitadas<sup>289</sup>.

### 2.4. Respuesta a la neoadyuvancia

La evaluación de la respuesta a la NA es fundamental dado que ésta condiciona tanto el tratamiento quirúrgico como sistémico posterior a la vez que representa un factor pronóstico de gran relevancia.

#### 2.4.1. Respuesta clínico-radiológica

La respuesta clínica puede abarcar desde la desaparición completa del tumor al crecimiento del mismo, pasando por la reducción parcial del tamaño o la persistencia sin cambios de la masa inicial.

Los criterios de evaluación de la respuesta radiológica se fundamentan en el tamaño y/o volumen tumoral. Según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)<sup>290</sup> existen diferentes grados de respuesta radiológica:

- Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones. Cualquier ganglio patológico debe presentar una reducción de su eje corto hasta <10 mm.
- Respuesta parcial: disminución de al menos el 30% de la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma de los diámetros basal.
- Progresión de enfermedad: aumento mayor del 20% de la suma basal de los diámetros de las lesiones o aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable: sin respuesta al tratamiento ni progresión de enfermedad

La correlación entre la respuesta clínica y patológica es limitada, y la valoración clínica es escasamente reproducible, existiendo una gran variabilidad entre los diferentes observadores<sup>291,292</sup>. Esta falta de concordancia puede deberse a los patrones variables de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante, que van desde la contracción simétrica alrededor de un núcleo central (que puede contener tumor residual o tejido fibrótico) hasta la resolución completa aparente de una masa a pesar de la persistencia de focos microscópicos de cáncer invasivo.

En un estudio de 189 pacientes, la precisión (definida como la capacidad para predecir la mayor dimensión tumoral) del examen físico, la ecografía y la mamografía fue del 66%, 75% y 70%, respectivamente, comparada con los hallazgos en el análisis patológico final<sup>291</sup>.

Un metaanálisis de 2010 concluyó que la RMN con contraste presentaba una alta especificidad (91%) con una baja sensibilidad (63%) para predecir la RpC, aunque existe una importante variabilidad en los diferentes estudios<sup>292</sup>.

#### 2.4.2. Respuesta patológica

La respuesta patológica completa (RpC) del tumor primario a la neoadyuvancia se considera el factor predictivo más importante, y está fuertemente asociado con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad<sup>258</sup>.

Hasta la fecha se han utilizado una gran variedad de definiciones de RpC en los diferentes ensayos clínicos de neoadyuvancia en cáncer de mama sin existir una definición universal de RpC, lo que dificulta la comparación de resultados entre los diferentes estudios.

La US FDA definió la RpC como la ausencia de tumor invasivo tanto en la mama como en la axila (ypT0ypN0/ypTisypN0)<sup>293</sup>. Esta definición incluye la presencia de carcinoma intraductal residual, puesto que tanto ypT0ypN0 como ypTisypN0 tienen valores de supervivencia similares<sup>294</sup>. La presencia de invasión linfocelular o la existencia de células tumorales aisladas en los ganglios, sin embargo, no se considera respuesta patológica completa. El estado ganglionar postneoadyuvancia sí ha demostrado significado pronóstico. En un análisis retrospectivo, las pacientes que presentaban una negativización de los ganglios axilares tras la NA tenían un mejor pronóstico, incluso con presencia de enfermedad residual en la mama<sup>295</sup>.

Aunque existen numerosos sistemas de gradación de la respuesta propuestos, así como múltiples trabajos que evalúan sus correlaciones con la supervivencia e intervalo libre de enfermedad, todavía no está definido el mejor sistema de clasificación. En 2015 se publicaron una serie de recomendaciones para la estandarización de la evaluación patológica de la respuesta al tratamiento NA así como la homogeneización de los informes patológicos<sup>296</sup>. En ellas, los autores recomiendan la utilización del sistema RCB (Residual Breast Cancer Burden)<sup>297</sup> y de la clasificación ypTNM de la AJCC<sup>135</sup> para la valoración de la respuesta patológica.

#### 2.4.2.1. Respuesta patológica completa según el subtipo molecular

Múltiples estudios han demostrado diferencias en la tasa de RpC en función del subtipo molecular, lo que conlleva además diferencias pronósticas. Se ha observado que los tumores TN y Her2+/RE- presentan una mayor tasa de RpC con la NA comparados con los luminal A, mientras que el subtipo luminal B se asocia con una respuesta intermedia<sup>260</sup>. El pobre pronóstico de los subtipos TN y Her2+/RE- se explica por la alta probabilidad de recaída cuando no se consigue la RpC<sup>298</sup>. En el estudio GeparDuo, un pequeño subgrupo de pacientes HR+/Her2- con baja probabilidad de conseguir una RpC presentaba un pronóstico excelente, mientras que las pacientes con tumores HR-/Her2+ tenían buen pronóstico sólo cuando conseguían una RpC<sup>272</sup>.

Hasta el 45% de los tumores TN muestran una RpC después del tratamiento neoadyuvante<sup>260</sup>. Esto es importante porque los tumores TN con una RpC tienen un pronóstico similar al de otros subtipos que también consiguen una RpC. Por el contrario, los tumores TN con enfermedad residual tienen una alta probabilidad de recidiva<sup>298</sup>.

Para los tumores Her2+, varios estudios han demostrado una alta tasa de RpC después del tratamiento neoadyuvante que incluye fármacos antiHer2, que puede ser de hasta el 60% con los regímenes farmacológicos más nuevos y es mayor en tumores RE- que en RE+. En los tumores Her2+ se ha evidenciado una asociación entre la RpC y el aumento de la SLE y la SG<sup>258</sup>.

En a los tumores de tipo luminal, la QTNA logra una tasa de RpC más baja comparada con los otros subtipos (de alrededor del 5% al 20%)<sup>260,299</sup>. Se ha demostrado que en las pacientes con tumores RE+, una alta expresión del Ki67 aumenta la probabilidad de una RpC<sup>300</sup>.

Houssami et al publicaron en 2012 un metaanálisis en el cual analizaron la tasa de RpC de acuerdo con los diferentes subtipos moleculares. Utilizando 2 modelos de clasificación diferente, con 3 categorías en el modelo 1 (RH positivos (RH+/Her2-), Her2 positivos (Her2+) y triple negativos (RE-/RP-/Her2-) y 4 categorías en el modelo 2 (diferenciando en éste los tumores Her2 positivos en Her2+/RH+ y Her2+/RH-), evidenciaron una asociación entre el subtipo tumoral y el porcentaje de RpC en ambos modelos ( $p < 0.0001$ ). La RpC en el modelo 2 fue: 8,3% (6,7-10,2%) en los RH+/Her2-, 18,7% (15.0-23.1%) en los Her2+/RH+, 38.9% (33.2-44.9%) en los Her2+/RH- y 31,1% (26.5-36.1%) en los triple negativo. La tasa de RpC fue significativamente mayor en el subtipo Her2+/RH- comparada con el triple negativo, aunque en los estudios que emplearon terapias dirigidas antiHer2 las tasas de RpC fueron muy similares en ambos subgrupos<sup>299</sup>.

### 2.4.2.2. Respuesta patológica completa ganglionar

Tras la administración de terapia neoadyuvante, aproximadamente entre el 40-50% de pacientes con afectación axilar al diagnóstico consiguen negativizar su enfermedad axilar<sup>301-303</sup>. La RpC ganglionar también muestra variaciones en relación con los diferentes subtipos moleculares<sup>302,303</sup>.

En el ensayo ACOSOG Z1071<sup>301</sup>, la tasa de RpC axilar global fue de 41,1%, con una tasa de respuesta por subgrupo molecular de 49,4% en los tumores TN, de 64,7% en los tumores Her2+ y del 21,1% en los tumores luminales-Her2+ ( $p < 0,0001$ )<sup>302</sup>. Choi et al publicaron en su estudio de 2019 tasas de RpC axilar de 65% en tumores Her2+/RH-, 58,6% en tumores Her+/RH+, 60,3% en TN y 32,5% en tumores HR+/Her2-<sup>303</sup>.

La evaluación de la respuesta axilar mediante técnicas de imagen convencionales ha demostrado resultados dispares en las diversas series. La ecografía axilar presenta una sensibilidad entre el 23,9% y el 71%, con una especificidad entre el 70-90% y un VPN entre el 50-83%<sup>304-306</sup>. Por su parte, la RMN tampoco ha demostrado ser una técnica fiable para detectar la presencia de enfermedad axilar residual. En la serie de Steiman et al, la RMN presentó una S, E, VPP y VPN del 39%, 88%, 93% y 26%, respectivamente, con una precisión global del 48%<sup>307</sup>. Heiken et al reportaron una S y E para la RMN del 58% y 70%, y un VPP y VPN del 57% y 71%, respectivamente<sup>306</sup>. Las definiciones de respuesta patológica empleadas en los diferentes estudios pueden influir en la variabilidad de resultados<sup>308</sup>.

En varios estudios se han evaluado sistemas para predecir la respuesta axilar a la NA en pacientes con afectación axilar al diagnóstico, con el objetivo de identificar a las pacientes en las que se podría evitar una linfadenectomía axilar con sus complicaciones asociadas. Kim et al propusieron un modelo de predicción que integra las características de imagen de la ecografía postneoadyuvancia con características clínicopatológicas tumorales. Los autores identificaron como factores independientes predictores de la respuesta axilar en ganglios inicialmente afectados el alto grado histológico, el estatus hormonal negativo, el pequeño tamaño tumoral residual, la ausencia de pérdida de hilo graso y el grosor cortical excéntrico de los ganglios axilares en la ecografía de reestadaje<sup>309</sup>.

La respuesta patológica axilar ofrece además un beneficio oncológico para las pacientes. La respuesta patológica completa, definida como ausencia de cáncer invasivo tanto en mama como en axila, está asociada con mejores resultados a largo plazo comparada con la erradicación tumoral exclusiva en la mama<sup>258</sup>. Por tanto, la evaluación de la RpC axilar en el contexto de la RpC en la mama es más importante que la evaluación aislada de la RpC axilar.

### 3. Biopsia selectiva de ganglio centinela

#### 3.1. Recuerdo histórico

El concepto de “ganglio centinela” fue descrito por primera vez en 1960 por Gould y cols en tumores de parótida, en referencia a un ganglio anatómicamente constante, localizado en la confluencia de las venas facial anterior y posterior, y cuya afectación en el análisis durante la cirugía del cáncer de parótida determinaba la necesidad de realización adicional de una disección cervical radical<sup>310</sup>.

En 1977, el urólogo Ramón Cabañas realizó una verdadera formulación de la hipótesis del ganglio centinela en relación a la diseminación inguinal del cáncer de pene<sup>311</sup>. Mediante estudios linforradiológicos evidenció la existencia de un ganglio linfático inguinal, al que denominó centinela, que parecía ser el primer sitio de metastatización del cáncer. La afectación de este ganglio indicaría la necesidad de disección ganglionar inguinofemoroilíaca, mientras que la ausencia de enfermedad a este nivel concluiría la cirugía sin necesidad de linfadenectomía. Los estudios de Cabañas<sup>311</sup>, sin embargo, tuvieron escasa difusión, probablemente porque no utilizó técnicas específicas de localización intraoperatoria y no tuvo en cuenta la gran variabilidad interindividual del flujo linfático en humanos.

En 1992, Morton et al<sup>312</sup> aplicaron la misma idea de la diseminación linfática en el melanoma cutáneo, desarrollando un método de localización intraoperatoria del ganglio centinela empleando colorantes vitales. En 1994, Giuliano et al<sup>313</sup> aplicaron la técnica de biopsia de ganglio centinela con colorantes vitales al cáncer de mama.

En 1993, Krag et al<sup>314</sup> introdujeron la inyección de trazadores isotópicos y de una sonda detectora gamma quirúrgica para la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma y cáncer de mama.

#### 3.2. Diseminación linfática en el cáncer de mama

La diseminación metastásica del cáncer de mama se produce principalmente por vías linfáticas que presentan una rica y extensa arborización multidireccional a través de la piel y el tejido intraparenquimatoso. En condiciones normales, el drenaje linfático principal de la mama se realiza a través de dos sistemas colectores que nacen en el plexo subareolar y discurren latero-cranealmente para alcanzar la axila. En condiciones patológicas, como consecuencia de la

obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, circular por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Existen otras rutas de drenaje linfático de la mama, como la vía transpectoral y retropectoral, la mamaria interna, la vía abdominal, la supraclavicular o hacia la axila contralateral<sup>8</sup>.

La cadena axilar constituye el principal drenaje linfático, y en el cáncer de mama, los ganglios axilares son los que con mayor frecuencia presentan metástasis. La diseminación de las células tumorales parece seguir un patrón predeterminado con afectación inicial de los ganglios del nivel I, y posteriormente, una vez infiltrado éste, del segundo y tercer niveles. Así, cuando sólo existe 1 ganglio axilar afecto, éste corresponde al nivel I, mientras que cuando no existe ningún ganglio axilar afecto en el primer nivel, la probabilidad de afectación ganglionar en los niveles más altos es menor del 2%. Como excepción, en un pequeño número de casos, puede existir una afectación de los niveles II o III sin afectación del nivel I, lo que se conoce como metástasis saltadoras (skip metastases)<sup>8</sup>.

La cadena mamaria interna es la segunda región en afectación en el cáncer de mama invasivo (recoge aproximadamente el 15% del drenaje linfático mamario), encontrándose afecta sobre todo en tumores situados en la porción medial de la mama. En la mayoría de casos, la afectación de la mamaria interna aparece en presencia de invasión linfática axilar, siendo excepcional su afectación en ausencia de enfermedad axilar<sup>8</sup>.

Los ganglios intramamarios forman parte del drenaje fisiológico de la glándula y se consideran una vía linfática secundaria, ya que en la mayoría de ocasiones se identificará otro ganglio centinela en la axila cuyo resultado determinará la actitud terapéutica de la paciente<sup>8</sup>.

### 3.3. Concepto de ganglio centinela

El concepto de ganglio centinela en el cáncer de mama se fundamenta en un modelo mecanicista, cuyo argumento central se basa en que la afectación de los ganglios linfáticos no es un acontecimiento aleatorio, sino que las células tumorales se diseminan de forma ordenada a través del sistema linfático. El GC sería por tanto el que primero se afectaría en el proceso de diseminación del cáncer de mama<sup>315</sup>.

Se define al ganglio centinela como el primer ganglio de una cadena linfática que recibe el flujo linfático desde el tumor primario, y por tanto, el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático<sup>315,316</sup>.

Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, el ganglio centinela es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático. Como ganglio centinela secundario se define a aquel o aquellos ganglios que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada<sup>317</sup>.

Desde el punto de vista quirúrgico, se considera GC aquel o aquellos que presentan una actividad representativa y que están ubicados en el área preseleccionada gammagráficamente. El GC secundario, desde el punto de vista quirúrgico, es el ganglio o ganglios, identificados o no previamente en la linfogammagrafía, que tienen una actividad significativamente menor en el mismo área de drenaje del GC<sup>317</sup>.

### 3.4. Definición de la técnica

La técnica de BSGC, basada en la hipótesis de la diseminación de células tumorales por vía linfática siguiendo un patrón anatómico determinado, consiste en la inyección de una sustancia determinada (radiotrazador, colorante, etc) en localizaciones mamarias concretas que es absorbida en parte por los vasos linfáticos, desde donde pasa rápidamente a los ganglios linfáticos, reproduciendo la migración que realizarían las células tumorales, permitiendo así la localización del primer ganglio de la cadena linfática subsidiario de acoger estas células - el ganglio centinela-, y su análisis individual.

El valor clínico del ganglio centinela reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar ya que, en el modelo actual de la enfermedad, se acepta que si este ganglio no contiene células tumorales, existe una probabilidad muy baja de que el resto de ganglios axilares se encuentren afectados<sup>315</sup>.

La validación histopatológica del ganglio centinela fue realizada por Turner et al en un estudio de 103 pacientes, en el cual concluyeron que cuando un GC se encontraba libre de tumor tras su análisis mediante HE e IHQ, la probabilidad de afectación de otros ganglios no centinela era menor del 0,1%, por lo que la identificación meticulosa y análisis histológico del GC es un indicador fiable del estado axilar en las pacientes con cáncer de mama<sup>318</sup>.

### 3.5. Aspectos técnicos

#### 3.5.1. Agentes de mapeo linfático

Se han empleado diversas sustancias como marcadores para localizar el ganglio centinela.

##### 3.5.1.1. Radiotrazadores

La técnica de BSGC incluye actualmente de forma imprescindible el uso de un radiotrazador isotópico como marcador del ganglio<sup>317</sup>.

Existen múltiples radiotrazadores empleados para la localización del GC, la mayoría marcados con 99mTc, como los dextranos, la albúmina sérica humana y multitud de coloides. Los radiotrazadores más frecuentes son el sulfuro de antimonio marcado con 99mTc, usado sobre todo en Australia y Canadá, el sulfuro coloidal marcado con 99mTc que se emplea fundamentalmente en EEUU y el nanocoloide de albúmina sérica humana marcado con 99mTc, más utilizado en Europa<sup>319</sup>.



## Introducción

La visualización del GC depende del transporte del trazador desde el lugar de la inyección a los ganglios linfáticos. Cuando las partículas radiomarcadas alcanzan el ganglio linfático son fagocitadas por los macrófagos, donde permanecen hasta ser destruidas.

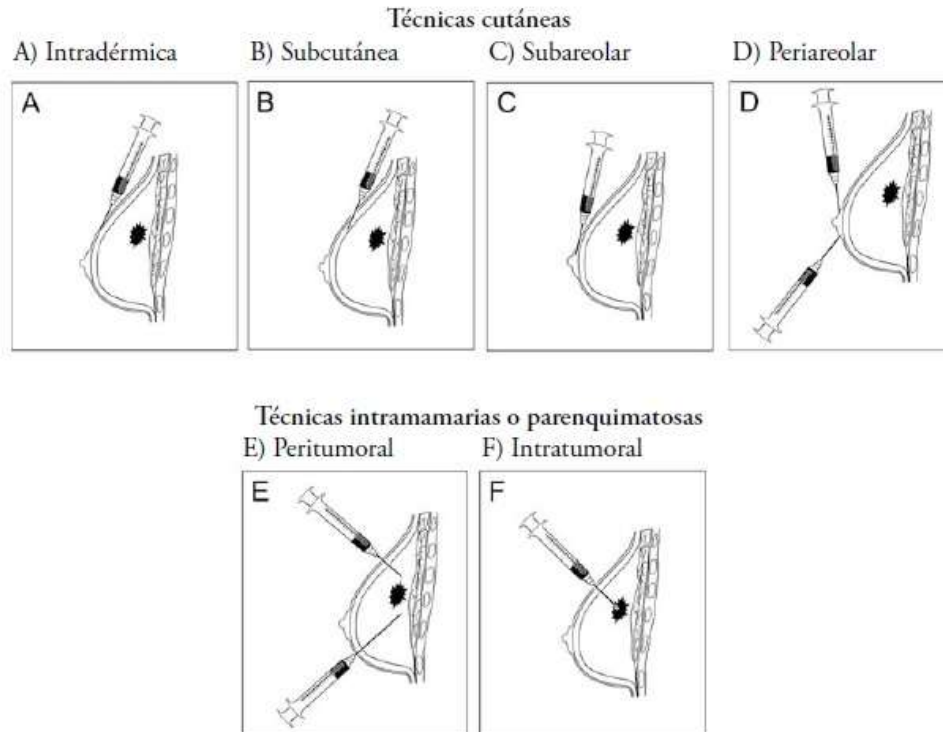
El comportamiento biológico de los fármacos radiactivos y su disponibilidad para ser fagocitados está determinado por factores físico-químicos dependientes de la propia sustancia (características de superficie, número y tamaño de las partículas), factores biológicos dependientes del organismo (activación de los macrófagos, edad de la paciente, volumen mamario) y factores técnicos (dosis, lugar y vía de inyección).

Los trazadores isotópicos recomendados por la SESPM son el nanocoloide de albúmina, el coloide de estaño y el sulfuro de renio. La actividad total administrada oscilará entre 0,5 y 3 mCi (18,5-111MBq), inyectados entre las 2 y las 24 horas antes de la cirugía<sup>317</sup>.

### 3.5.1.1.1. Localización de la inyección

La vía de administración es uno de los aspectos técnicos más controvertidos de la BSGC en el cáncer de mama y el debate sobre cuál es el mejor sitio de inyección continúa abierto.

En términos generales, se distinguen dos tipos de técnicas para la administración del radiofármaco: superficiales o cutáneas (intradérmica, subdérmica, periareolar, subareolar) y profundas o intramamarias (peritumoral, intratumoral)<sup>320</sup> (figura I.20).



**Figura I.20:** Técnicas de inyección del radiofármaco superficiales y profundas (modificado de Nieweg et al<sup>321</sup>).

La inyección peritumoral fue la inicial y la más ampliamente utilizada. El porcentaje de identificación de la inyección profunda, promovida por grupos del norte de Europa, fue en algunos estudios del 97,2%, con una tasa de FN del 3,1%<sup>321-323</sup>. Esta vía de administración pone de manifiesto el drenaje a los ganglios axilares, pero también un alto porcentaje de ganglios extraaxilares.

Las técnicas superficiales son las preferidas por algunos grupos por su facilidad de ejecución, el corto periodo de tiempo entre la inyección y la identificación y la alta captación en el ganglio, que mejora el porcentaje de identificación. Sin embargo, la identificación de ganglios extraaxilares con este tipo de inyección es mucho menos frecuente.

Las inyecciones centrales (periareolar, subareolar) se basan en la teoría de que existe una conexión anatómica entre el plexo linfático subareolar, la dermis y el parénquima mamario, con un drenaje común en los ganglios axilares. Chapgar et al<sup>324</sup> realizaron la validación de las técnicas de administración central en un estudio prospectivo multicéntrico, en el cual evidenciaron una mayor tasa de identificación del GC para la administración subareolar y periareolar (99,3% y 95,6%) del radiotrazador asociado a colorante azul, en comparación con la inyección peritumoral (91%) y el uso exclusivo de colorante azul (88,5%).

Según el Consenso de la SESPM de 2013, se prefiere la localización intra/peritumoral, aunque la inyección periareolar y/o subdérmica también puede ser una opción de inicio<sup>317</sup>.

Para las lesiones no palpables, es recomendable la inyección intra-peritumoral del radiotrazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia). Para las lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia por métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones anatómicamente cercanas a la región axilar, se recomienda la inyección periareolar, pericavitaria o intradérmica del trazador<sup>317</sup>.

### 3.5.1.2. Colorantes vitales

Los colorantes fueron las primeras sustancias empleadas para el marcaje del ganglio centinela. Actualmente, sin embargo, se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorantes<sup>317</sup>.

Es aconsejable utilizar la técnica mixta (radiotrazador más colorante), sobre todo en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatoria<sup>317</sup>. En un metaanálisis de 11 estudios, se evidenció un aumento en las tasas de identificación con la técnica combinada<sup>325</sup>. Sin embargo, el uso del colorante azul se ha reducido con el aumento de la experiencia en GC. En pacientes con cuentas radiactivas adecuadas en la axila, el colorante azul es improbable que mejore la detección del GC<sup>326</sup>.

En casos de BSGC postneoadyuvancia en pacientes con afectación axilar inicial, algunos grupos recomiendan el empleo de la técnica combinada para mejorar las tasas de identificación del ganglio centinela<sup>301, 327</sup>.

Cuando se utilice el colorante, se recomienda el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno. La dosis recomendable es de 2 ml, y el momento de su inyección, de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. Es recomendable la aplicación de masaje tras la inyección

del colorante. La localización anatómica de la inyección del colorante sigue los mismos patrones que para el radiotrazador<sup>317</sup>.

El colorante debería inyectarse con las pacientes bajo control anestésico, y la administración de antihistamínicos y corticoides es recomendable para prevenir reacciones alérgicas<sup>328</sup>.

### 3.5.1.3. Partículas ferromagnéticas

Como alternativa a los radiotrazadores, se han propuesto otras técnicas para la detección del GC. El empleo de un trazador no radiactivo (Sienna+<sup>®</sup>), compuesto por nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO, *superparamagnetic iron oxide*) ha conseguido resultados preliminares similares a los de los radiotrazadores. El trazador se inyecta directamente en la mama, especialmente en la zona subareolar o intradérmica. Su detección posterior se realiza mediante un magnetómetro manual (Sentimag<sup>®</sup>) El SPIO puede teñir el ganglio y así facilitar su búsqueda, el procedimiento es más simple y como ventaja principal, se necesita menor logística, ya que no es necesaria la colaboración de Medicina Nuclear. Como inconvenientes, se pierde la capacidad de obtener imágenes mediante gammagrafía y puede dejar un tatuaje en la zona de inyección que empeore el resultado estético.

Varios estudios multicéntricos han evaluado este sistema (*Sentimag/Sienna+ System*) frente a los trazadores tradicionales evidenciando tasas de identificación y número de GC detectados equivalentes, por lo que se considera una alternativa válida que podría emplearse de forma segura para la localización del GC<sup>329-331</sup>.

### 3.5.1.4. Verde de indocianina

En los últimos tiempos se ha desarrollado una nueva técnica que utiliza el verde de indocianina como trazador y un sistema de imagen fluorescente para la detección del GC. En la actualidad aún se conoce poco sobre el uso de esta técnica en el cáncer de mama, pero en algunos estudios se han obtenido resultados prometedores con altas tasas de identificación del GC<sup>332</sup>. El metaanálisis de Xiong et al<sup>333</sup> publicado en 2014 concluye que se trata de una técnica segura y prometedora para la localización del GC en varios tipos de tumores incluyendo el de mama, siendo necesarios más estudios que aumenten y mejoren la evidencia acerca de la misma.

## 3.5.2. Linfogammagrafía prequirúrgica

La realización de una linfogammagrafía preoperatoria es imprescindible en el periodo postinyección del radiotrazador, con el objetivo de confirmar la migración y definir las regiones de drenaje. La linfogammagrafía permite establecer el número y localización de los GC, identificando las vías de migración extraaxilar menos frecuentes, como el territorio de la mamaria interna, los ganglios intramamarios o los ganglios infra/supraclaviculares. Esto permite una mejor planificación del acto quirúrgico y una reducción del tiempo de intervención. Se recomienda realizarla lo más cerca posible del momento de la intervención<sup>317</sup>.

En caso de no migración y de no visualizarse el drenaje a la región axilar, se recomienda la reinyección del trazador el mismo día, con cualquiera de las técnicas disponibles<sup>317</sup>.

Como regla general, se obtienen imágenes de calidad con la inyección de coloide marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  a dosis de 0,3-0,6 mCi (11-22 MBq) para la administración subdérmica y de 1,6-2,7 mCi (60-100 MBq) para la peritumoral, y empleando gammacámaras equipadas con colimadores de baja energía y alta resolución.

El proceso linfogammagráfico debería ser secuenciado, con imágenes adquiridas a distintos intervalos de tiempo. El tiempo que tarda en detectarse el GC varía según el tamaño de la partícula del coloide, la actividad isotópica y la vía de administración utilizada. La administración peritumoral del radiofármaco va acompañada habitualmente de visualización tardía de los ganglios, mientras que la administración subdérmica o intratumoral ofrecen un porcentaje significativo de visualización temprana. Se adquieren imágenes desde los 15-30 minutos de la inyección hasta las 2-4 horas, o hasta la identificación del GC. Si la linfogammagrafía se realiza el día anterior a la intervención, se puede adquirir una imagen tardía (16-24 h) en los casos en que no se identificó el GC.

Es aconsejable realizar la adquisición de imágenes con la paciente en posición supina y con el brazo elevado. Deben obtenerse al menos dos proyecciones (anterior y lateral), añadiendo en situaciones dudosas la proyección oblicua, con la mama retirada de la zona axilar para facilitar la identificación del GC.

En caso de disponer de equipos SPECT-TC, se aconseja el uso de imágenes fusionadas en el caso de no identificación del GC en la linfogammagrafía convencional o cuando se prevea que una localización más precisa puede simplificar significativamente la intervención quirúrgica, como en el caso de ganglios con aparente bajo recuento o ganglios extraaxilares<sup>319</sup>.

### 3.5.3. Detección intraoperatoria del GC

La BSGC puede realizarse en un acto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento quirúrgico del tumor. Siempre que el estudio patológico del ganglio se realice por técnica molecular, se recomienda iniciar la intervención por la axila para evitar contaminaciones axilares de tejido mamario y optimizar el tiempo de quirófano. Si se realiza el estudio histológico del GC, la secuencia temporal es indiferente<sup>317</sup>.

El procedimiento puede llevarse a cabo mediante anestesia general o bajo anestesia local o locorreional con sedación. Una vez que la paciente está anestesiada, con la sonda de detección se define el perímetro de la difusión de la radiactividad en el sitio de la inyección, examinando tanto la mama como la axila. Se localiza con la sonda gamma en la axila el punto con más cuentas, denominado *hot spot* (punto caliente). Se define como *hot spot* un área de radiactividad separada de la inyección con al menos 25 cuentas durante 10 segundos. Se realiza una incisión en la axila en el punto caliente de forma que pueda ser ampliada si hay que completar una linfadenectomía axilar. Esta incisión se continúa con el bisturí eléctrico abriendo el tejido celular subcutáneo hasta llegar a la fascia axilar. Una vez abierta la fascia, se introduce la sonda y se comprueba la dirección donde se encuentra la máxima cuenta de radiactividad. Es fundamental localizar el punto de máxima radiactividad donde está el GC antes de abrir la axila para facilitar el procedimiento. Cuando se localiza, se coge con un Allis el tejido graso y

linfático y se tracciona hacia arriba. Se secciona el tejido alrededor de la grasa y se comprueba si la máxima radiactividad está en dicho tejido. Cuando tenemos el GC, se procede a su extirpación y comprobación ex vivo del contaje. Se deben extirpar los ganglios radiactivos cuyas cuentas sean superiores al 10% de la cuenta del más radiactivo (regla del 10%)<sup>201</sup>. Chung et al<sup>334</sup> demostraron que siguiendo la regla del 10% se identifica el 98,3% de los ganglios positivos. Múltiples estudios han demostrado que extirpar de 2 a 3 ganglios identifica el 93-99% de los ganglios positivos y extirpar 4 identifica el 100% de los ganglios positivos<sup>335</sup>. Por último, se debe revisar la cavidad axilar con la sonda para comprobar que no existen más GC, así como realizar una exploración digital de la axila para descartar la presencia de adenopatías palpables sospechosas. En el estudio de la NSABP B-32<sup>336</sup>, el 3,9% de todos los ganglios se identificaron por palpación, y en torno al 25% de estos tenían metástasis.

Si se emplea colorante azul, por la incisión axilar se abre la fascia axilar y se progresa la disección hasta localizar el vaso linfático eferente teñido de azul que se sigue hasta el ganglio azul. El éxito de identificar el GC azul consiste en identificar y seguir el vaso linfático azul hasta el GC en lugar de buscar directamente el GC. Si se utilizan de forma combinada el radioisótopo y el colorante azul, el GC debe ser radiactivo y azul. Por tanto, se consideran GC los ganglios radiactivos, azules y palpables<sup>201</sup>.

Cuando se utiliza el verde de indocianina, éste migra a través de los canales linfáticos desde la región areolar hasta la axila, lo que puede apreciarse por la emisión de luz fluorescente mediante una cámara de luz infrarroja. Así, se permite una visualización directa de los trayectos linfáticos y la localización del GC.

En los casos en que se utilicen partículas ferromagnéticas, la medición se realiza con el detector manual Sentimag®, que identifica señales magnéticas. Con este sistema se puede cuantificar la cantidad de trazador ubicada en un ganglio concreto en comparación con los demás. La mayor carga del trazador supone una referencia en el proceso de identificación del GC, al igual que con el método radiactivo. Se debe calibrar la sonda antes de realizar la medición transcutánea del GC para evitar artefactos por el magnetismo natural del cuerpo de la paciente y su temperatura superior a la del ambiente. Se equilibra sobre la paciente para realizar las medidas trans- o subcutáneas y en el aire para medir los ganglios aislados tras su extracción. Para evitar las interferencias con el material quirúrgico metálico, se debe emplear material de plástico. Además de detectar la señal magnética las SPIOs tiñen de color marrónáceo el GC, lo que facilita su localización.

### 3.6. Estudio anatomopatológico del GC

El diagnóstico del ganglio o ganglios centinela debe ser intraoperatorio siempre que sea posible para aumentar la eficacia de la técnica, limitando de esta manera los costes económicos de una segunda intervención en el caso de indicación de linfadenectomía axilar y psicológicos por la ansiedad de la paciente a la espera del resultado definitivo. En el caso de la cadena mamaria interna la biopsia intraoperatoria no es necesaria, ya que su afectación no entraña ningún gesto quirúrgico adicional<sup>317</sup>.

Se recomienda estudiar el ganglio en su totalidad a fin de evitar sesgos de localización. La única técnica que permite actualmente el estudio intraoperatorio del ganglio en su totalidad es la técnica molecular (OSNA: Sysmex™)<sup>337</sup>, por lo que se considera el procedimiento de elección para el estudio patológico del ganglio centinela<sup>317</sup>.

### 3.6.1. Técnica molecular (One Step Nucleic Acid Amplification –OSNA-)

La técnica molecular para el estudio intraoperatorio del GC en su totalidad es un procedimiento cualitativo y cuantitativo altamente específico, basado en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), con puntos de corte bien definidos para evitar los falsos positivos y falsos negativos, y que permite distinguir el tamaño de las metástasis<sup>317</sup>.

Es un procedimiento isotérmico que utiliza una tecnología de amplificación rápida de ácidos nucleicos (RT-LAMP) para detectar el nivel de expresión del ARNm de la CK19. La CK19 es un marcador celular epitelial que se expresa en el 98% de los carcinomas de mama y que no está presente en el tejido linfático. La técnica no requiere extracción ni purificación del ARNm previas al análisis e incluye 6 “primers” específicamente diseñados para excluir la amplificación de pseudogenes o sus transcritos (evita falsos positivos) (evidencia 1++). La reacción de amplificación se mide a través de la turbidez que produce en el líquido estabilizante. Mediante un cálculo matemático se ha relacionado el tamaño de las células con el número de copias del gen, para proporcionar un resultado cuantitativo ajustado a las categorías metastásicas reconocidas por la AJCC. El nivel de expresión del ARNm-CK19 se correlaciona, por tanto, con el volumen de las metástasis<sup>337</sup>.

El sistema OSNA permite el estudio simultáneo de hasta 4 ganglios. El tiempo necesario para el diagnóstico con el 100i/OSNA™ oscila entre 30 y 45 minutos, dependiendo del número de ganglios estudiados.

Es recomendable incluir la grasa periganglionar en parafina para el estudio histológico diferido, una vez disecado el ganglio.

La SESPM aconseja la realización de una citología por impronta antes de homogeneizar el ganglio para el estudio molecular, tratando siempre de evitar cualquier causa de contaminación<sup>317</sup>.

Los casos en que el tumor no exprese la CK19 o muestre expresión heterogénea <30% en la BAG previa, los GC no deben estudiarse por el método molecular<sup>317</sup>.

### 3.6.2. Estudio histológico

Cuando el análisis molecular no sea posible, se considera aceptable el estudio histopatológico intraoperatorio del ganglio mediante cortes por congelación.

El estudio intraoperatorio mediante cortes por congelación debe consistir en secciones a distintos niveles que permitan detectar, por lo menos, metástasis de >2 mm<sup>338</sup>. Es aceptable, en caso de duda, completar el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas para AE1/AE3, CK7, CK19 o CAM5.2.

El estudio histológico intraoperatorio no permite el estudio del GC en su totalidad, por lo que debe completarse con el estudio diferido del GC restante. Para el estudio definitivo postoperatorio deben incluirse, al menos, secciones cada 200 micras del tejido restante<sup>338</sup>.

El estudio definitivo debe incluir el estudio de la totalidad del ganglio con hematoxilina-eosina (HE) y realización de inmunohistoquímica para citoqueratinas únicamente en los cortes que seleccione el patólogo en base a la sospecha derivada del estudio histológico con HE.

Los inconvenientes del estudio histológico postoperatorio, que suele remitirse entre 3 y 5 días tras la intervención, son la ansiedad que la espera del diagnóstico definitivo puede generar en la paciente, así como la necesidad de una segunda intervención en casos de indicación de LA, que puede tener mayor dificultad técnica y mayor riesgo de complicaciones al tratarse de un territorio previamente manipulado, a la vez que un mayor coste económico<sup>317</sup>.

### 3.6.3. Citología por impronta o por raspado

En los servicios donde no sea posible la técnica OSNA ni el análisis por cortes por congelación, pueden realizarse la citología por impronta o por raspado para el estudio intraoperatorio. En estos casos, debe completarse posteriormente el análisis para el estudio definitivo según el protocolo previamente descrito<sup>317</sup>.

La extensión citológica es más sencilla, rápida y económica, pero presenta menor precisión y no diferencia el tamaño de las metástasis. En la literatura, aunque los resultados son heterogéneos, se evidencian diferencias en las tasas de adecuación y falsos positivos entre los cortes por congelación y la extensión citológica, con mejores tasas de adecuación y menor porcentaje de falsos negativos en el estudio mediante cortes por congelación<sup>339</sup>.

### 3.6.4. Resultados del análisis

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 100 copias de ARNm-CK19 en el estudio molecular<sup>317</sup>.

De acuerdo con el sistema de estadificación TNM (8ª edición)<sup>135</sup> y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19, los GC afectados deben clasificarse, según el método de estudio, como:

1. Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación):
  - $\geq 2$  mm de diámetro sobre la laminilla
  - Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19:  $\geq 5000$  copias.
2. Micrometástasis (pN1mi, sistema TNM de estadificación):
  - Tamaño entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
  - Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19:  $\geq 250$ ,  $< 5000$  copias.
3. Células tumorales aisladas: pN0(mi+) si se detectan mediante técnica molecular, o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción HE, según sistema de clasificación TNM:
  - Tamaño  $\leq 0,2$  mm medido sobre la laminilla laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.

- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19:  $\leq 250$ ,  $>100$  copias.

### 3.7. Criterios de indicación y contraindicación

Las indicaciones de la biopsia selectiva de ganglio centinela han ido evolucionando y ampliándose desde la descripción de la técnica y su implantación progresiva.

El Consenso sobre la biopsia selectiva de ganglio centinela de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria de 2013<sup>317</sup> incluye los siguientes criterios:

#### Criterios de indicación

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 con axila clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea mediante citología o histología) negativa.
- En casos de carcinoma intraductal con:
  - Indicación de mastectomía, o
  - Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios (evidencia 2\*\*):
    - Diámetro  $\geq 3$  cm.
    - Palpable.
    - Alto grado histológico.
    - Comedonecrosis.
- En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

#### Criterios de exclusión o contraindicación

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

No constituyen criterios de contraindicación la biopsia escisional previa (siempre que no aparezcan criterios de exclusión), la cirugía mamaria plástica previa de aumento o reducción, la presencia de tumores multifocales o multicéntricos, la cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma, aunque es necesaria en estos casos la valoración individual en función de la dosis de radiación recibida en la axila, ni la gestación o el puerperio con lactancia, previa retirada de la lactancia 24 horas. En el caso de las gestantes, se recomienda utilizar la mínima dosis posible de radiotrazador y el mismo día de la cirugía. El empleo de cualquier colorante vital está contraindicado<sup>317</sup>.

Como consideraciones especiales, la SESPM hace referencia en el consenso de 2013 a la BSGC después del tratamiento sistémico, aceptándose su realización tanto previa al tratamiento



sistémico como posterior al mismo en casos de axila negativa de inicio (cN0) con una evidencia 1+. En el caso de pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y radiológica de la axila tras el tratamiento sistémico primario, también aceptan su realización con una evidencia menor (1-), destacando la publicación de series con resultados controvertidos por la alta tasa de falsos negativos.<sup>317</sup> La indicación de la BSGC en estas pacientes continúa a día de hoy siendo un tema de debate importante, y representa el tema del presente trabajo. En el apartado 4 se resume el estado actual de la BSGC en neoadyuvancia.

### 3.8. Complicaciones

Múltiples estudios han demostrado que la morbilidad de la BSGC es inferior a la de la LA en cuanto a linfedema, parestesias y movilidad del hombro<sup>219-222,225,226,340-343</sup>. El menor tamaño de la incisión, la no necesidad de drenaje axilar y la menor disección de tejidos con la consecuente disminución en la alteración de la arquitectura linfática del brazo pueden estar implicados en esta mejoría de la morbilidad.

En el estudio NSABP B-32<sup>340</sup>, con un seguimiento medio de 36 meses, las pacientes con BSGC tenían un 8% de linfedema en comparación con el 14% de las pacientes con una LA. En el ensayo aleatorizado de Milan, el dolor axilar, el entumecimiento, las parestesias y el aumento de volumen del brazo persistieron en un grado significativamente mayor en el grupo de LA que en el de BSGC<sup>341</sup>. En el ensayo ACOSOG Z0011, las complicaciones quirúrgicas fueron estadísticamente mayores en el brazo de BSGC + LA que en el brazo de BSGC exclusiva, así como las infecciones de herida ( $p < 0,016$ ), seromas ( $p < 0,0001$ ), parestesias ( $p < 0,0001$ ) y linfedema subjetivo a 1 año ( $p < 0,0001$ )<sup>221</sup>. La calidad de vida general y las puntuaciones en las escalas de función del brazo fueron mejores en el grupo de BSGC que en el de LA (ALMANAC Trial)<sup>342</sup>. El riesgo de linfedema tras BSGC oscila en los diferentes estudios entre el 0-13% mientras que el riesgo tras la LA se cifra entre el 7-77%<sup>343</sup> (tabla I.22).

Autor (año)	n casos		Linfedema (%)	
	BSGC	LA	BSGC	LA
Schrenk et al (2000) <sup>344</sup>	35	35	0	17
Haid et al (2002) <sup>345</sup>	57	140	4	27
Swenson et al (2002) <sup>346</sup>	169	78	4	14
Blanchard et al (2003) <sup>347</sup>	683	91	6	34
Schijven et al (2003) <sup>348</sup>	180	213	1	7
Ronka et al (2005) <sup>349</sup>	43	40	13	77
Leidenius et al (2005) <sup>350</sup>	92	47	5	28
Mansel et al (2006) <sup>342</sup>	515	516	5	13

**Tabla I.22:** Comparación de tasa de linfedema en casos de BSGC y LA en diversos estudios<sup>343</sup>.

#### 4. Biopsia selectiva de ganglio centinela y neoadyuvancia

En las pacientes sin enfermedad axilar (cN0) al diagnóstico, la BSGC ha sido validada tras numerosos estudios como herramienta segura y poco invasiva para el estadiaje axilar<sup>217</sup>, requiriendo para su validación una tasa de identificación del GC superior al 95% y una tasa de falsos negativos inferior al 5%. En caso de no evidenciar afectación anatomopatológica del GC, se acepta la no realización de LA, evitando así la comorbilidad asociada a la misma. La BSGC ofrece un estadiaje de la axila comparable al de la LA<sup>336</sup>.

Dado que la BSGC es una técnica reproducible y fiable en las pacientes NO al diagnóstico que no han recibido terapia sistémica primaria, la controversia en los últimos años se ha centrado en las pacientes que reciben NA. Este es un tema de gran relevancia clínica, dada la creciente frecuencia de administración de este tratamiento ya no solo en pacientes con estadios avanzados con cáncer de mama, sino también cada vez más en pacientes con estadios precoces.

Uno de los principales argumentos en contra de la realización de la técnica postNA es la posibilidad de alteración de los resultados promovida por el tratamiento sistémico. Es conocido que la QT induce cambios en el lugar del tumor primario, los cuales alteran las vías de drenaje linfático induciendo contracción y fibrosis linfovascular, así como degeneración grasa resultante de la apoptosis de las células tumorales, lo que puede contribuir a la obstrucción de los canales linfáticos tanto con material celular como con émbolos tumorales, resultando así en falsos negativos<sup>351-353</sup>.

Dentro del grupo de pacientes que van a recibir tratamiento sistémico primario, podemos diferenciar dos categorías diferentes de pacientes, por un lado las pacientes con axila clínica y radiológicamente negativa al diagnóstico (cN0), y por otro lado las pacientes con afectación axilar en el momento del diagnóstico (cN+).

##### 4.1. Pacientes sin enfermedad axilar al diagnóstico (cN0)

En las pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa al diagnóstico (cN0), las guías clínicas aceptan la realización de la BSGC tanto previa al tratamiento sistémico primario como posterior al mismo<sup>217,229,317,354</sup>. Existen numerosos estudios que han demostrado tasas de identificación de la BSGC postNA de entre el 93-96%<sup>355-360</sup>, similares a las obtenidas en pacientes con estadios precoces sin NA (97-98%)<sup>355,356</sup>.

Van der Heiden-Van der Loo et al<sup>355</sup>, en un estudio realizado en 1138 pacientes sin afectación axilar al diagnóstico, compararon la tasa de identificación del GC en función de la realización de la BSGC previa a la neoadyuvancia (n=980) o posterior a la misma (n= 203), evidenciando una tasa de identificación postNA del 95% frente a una TI preNA del 98% (p=0,032). Hunt et al<sup>356</sup> también compararon las tasa de detección del GC, así como la tasa de falsos negativos, en 3746 pacientes cN0 al diagnóstico en las que se practicó BSGC directa (n=3171) o BSGC tras el tratamiento sistémico (n=575). La TD en el grupo de cirugía directa fue del 98,7% y en el grupo post-tratamiento sistémico fue del 97,4% (p=0,017). Classe et al<sup>357</sup>, en su estudio prospectivo multicéntrico publicado en 2009 reportaron una TD del 94,6% postneoadyuvancia en el

subgrupo de pacientes cN0, resultado similar al de Grimberges et al<sup>358</sup>, que evidenciaron en el grupo de pacientes sin afectación ganglionar inicial una TD en la BSGC realizada tras la terapia sistémica del 93,9%. En el metaanálisis de Fontein et al<sup>359</sup>, en el grupo de 1738 pacientes cN0, se describe una tasa de identificación del GC del 95%. Otro metaanálisis más reciente, que incluye 16 estudios con un total de 1456 pacientes sin enfermedad axilar al diagnóstico, reportó una TD del 96% (IC 95% 95-97%)<sup>360</sup>.

Las tasas de falsos negativos de la BSGC en estas pacientes sin afectación ganglionar clínica de inicio que reciben NA se encuentran alrededor del 5-12% en la mayoría de estudios<sup>356,357,359-363</sup>, siendo estos valores en algunos casos discretamente superiores a los recomendados en los procesos de validación de la técnica. Así, Hunt et al<sup>356</sup> reportan una TFN del 5,4%; similar a la de Takahashi et al (5,5% en pacientes cN0)<sup>361</sup>. Classe et al<sup>357</sup> obtuvieron en su estudio una TFN del 9,4% en las pacientes cN0, resultado comparable al de Rebollo-Aguirre et al<sup>362</sup> (TFN 9,5%). En el ensayo NSABP B-27<sup>363</sup> la TFN en el subgrupo de pacientes con axila negativa de inicio, la TFN fue del 12,4%.

La principal ventaja de la realización de la BSGC postNA en pacientes cN0 sería la valoración de la evolución axilar tras la NA en un acto quirúrgico único, pudiendo evitar de esta manera las LA innecesarias en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sin enfermedad axilar. Son muchas las pacientes que pueden beneficiarse de esta cáncer de mama localmente avanzado que pueden beneficiarse de esta técnica, evitando así la frecuente comorbilidad asociada a la LA. En muchos casos, además, estas pacientes son subsidiarias de cirugía conservadora (CC). En ellas, la RT posterior administrada podría contribuir también al control local de su enfermedad axilar.

#### 4.2. Pacientes con enfermedad axilar al diagnóstico (cN+)

En el caso de pacientes con enfermedad axilar de inicio (cN+) que reciben NA, en cambio, la realización de BSGC postNA sigue generando debate<sup>364</sup>. A pesar de que ya existen algunas recomendaciones publicadas que aceptan la realización de esta técnica en las pacientes cN+ con negativización clínico-radiológica de la axila tras el tratamiento sistémico primario<sup>74,354,365</sup>, todavía existe una gran disparidad en las diferentes series en cuanto a criterios de selección de pacientes y aspectos técnicos del procedimiento (marcaje del ganglio, empleo de radiotrazadores, número de ganglios centinela extirpados, etc), sin existir un claro consenso sobre su realización, y la LA todavía es la técnica axilar de elección en múltiples centros en este tipo de pacientes<sup>366</sup>.

Tras la administración de NA en pacientes cN+ al diagnóstico se han reportado en múltiples estudios tasas de respuesta patológica completa axilar cercanas al 40%<sup>301,367,368</sup>, que pueden aumentar hasta el 60% en determinados subgrupos moleculares, como los Her2+ o los TN<sup>302,303</sup>. En estos casos, la validación de la BSGC postNA permitiría evitar un gran número de linfadenectomías que todavía se realizan por parte de algunos grupos.

Son múltiples los estudios realizados en la última década que evalúan los parámetros de validez de la BSGC en pacientes con afectación axilar al diagnóstico y negativización de la

misma tras la NA. En éstos, se han obtenido resultados más dispares que en los casos de pacientes cN0 al diagnóstico.

La tasa de detección del GC postNA en el grupo de pacientes cN+ varía de forma considerable en los primeros estudios publicados, desde el 78% et al hasta el 98% (tabla 22). En algunos de estos estudios se evidencia una discreta disminución en la tasa de identificación del GC si se compara con las tasas de detección en pacientes sin afectación ganglionar al diagnóstico. Existe también variabilidad en la literatura en cuanto a la tasa de FN en este grupo de pacientes, que se encuentra en la mayoría de estudios entre el 8-15%, llegando a superar en alguna serie el 35-40% (tabla I.23).

Autor (año)	n	TD (%)	TFN (%)
Mamounas et al (2005) <sup>363</sup>	102	86,3	7
Newman et al (2007) <sup>369</sup>	54	98	8,6
Lee et al (2007) <sup>370</sup>	219	77,6	5,6
Gimberges et al (2008) <sup>358</sup>	47	93,7	29,6
Classe et al (2009) <sup>357</sup>	65	81,5	15
Canavese et al (2011) <sup>371</sup>	64	93,8	5,1
Takahashi et al (2012) <sup>361</sup>	55	87,5	35,5
Alvarado et al (2012) <sup>367</sup>	150	93	20,8
Park et al (2013) <sup>372</sup>	178	94,9	22
Rebollo-Aguirre et al (2013) <sup>368</sup>	52	84,9	8,3
Fontein et al (2013)* <sup>359</sup>	839	86,5	10,3
Boughey et al (2013) <sup>301</sup>	689	92,7	12,6
Kuehn et al (2013) <sup>327</sup>	592	80,1	14,2
Boileau et al (2014) <sup>373</sup>	153	87,6	8,4
Buch et al (2014) <sup>374</sup>	22	72,7	15,4
Piñero-Madrona et al (2014) <sup>375</sup>	45	84,4	43,5
Fu et al (2014)* <sup>376</sup>	2472	89	14
De-Lee et al (2015) <sup>377</sup>	96	84,3	18,4
Van Nijnatten et al (2015)* <sup>378</sup>	1395	92,3	15,1
Carrera et al (2016) <sup>379</sup>	53	90,5	9,7
El Hage Chehade et al (2016)* <sup>380</sup>	3398	90,9	13
Tee et al (2018)* <sup>381</sup>	1921	90	14

**Tabla I.23:** Estudios más relevantes de validación de la técnica de BSGC en pacientes con afectación clínica axilar previa al tratamiento neoadyuvante. *n*: número de pacientes incluidas; *TD*: tasa de detección del ganglio centinela; *TFN*: tasa de falsos negativos. \*Metaanálisis.

Dentro de los primeros grandes estudios prospectivos multicéntricos que evaluaron la BSGC tras la NA en pacientes cN+, cabe destacar tres: el ensayo ACOSOG Z1017<sup>301</sup>, el SENTINA<sup>327</sup> y el SN FNAC<sup>373</sup> (tabla I.24).

En el ensayo ACOSOG Z1071<sup>301</sup>, que incluye 756 pacientes, 649 de las cuales presentaban al diagnóstico enfermedad axilar cN1 y en las que se administró NA seguida de BSGC y LA, se reporta una TD del 92,7% con una TFN del 12,6%, evidenciando los autores una disminución en la TFN en los casos en que se resecaron  $\geq 3$  GC y en los que se empleó la técnica combinada (radioisótopo + colorante azul) para la detección. Este estudio muestra por tanto una clara relación entre el número de GC resecados y la TFN, lo que coincide con otras publicaciones<sup>327</sup>.

En el estudio SENTINA<sup>327</sup>, dentro del brazo C del estudio, que incluye 592 pacientes cN+ que reciben neoadyuvancia con negativización de la axila tras la misma y en las cuales se realiza la BSGC después del tratamiento sistémico, se obtiene una TD del 80,1% con una TFN del 14,2%, identificando también una disminución de esta última a  $<10\%$  con la extracción de 3 o más GC.

En el SN FNAC Study<sup>373</sup> se describe una TD del GC de 87,6% en pacientes con conversión a N0 tras la NA, así como una TFN de 8,4%. La particularidad de este estudio es la consideración como positivas las metástasis de cualquier tamaño en el GC (incluidas las células tumorales aisladas), lo cual correlacionan con una disminución de la TFN.

Estudio Autor (año publicación)	n	Objetivo principal	TD (%)	TFN (%)	RpC axilar (%)	Conclusiones
<b>ACOSOG Z1071</b> <sup>301</sup> Bouhey et al (2013)	663 (cN1)	TFN de la BSGC postNA en pacientes cN1	92,9	12,6	41	-La biopsia de $>2$ GC y el empleo de doble agente de mapeo reduce la TFN.
<b>SENTINA</b> <sup>327</sup> Kuehn et al (2013)	592	TFN de la BSGC postNA en 124pacientes cN+	80,1	14,2	52,3	-La biopsia de $>2$ GC y el empleo de doble agente de mapeo reduce la TFN. -Con $\geq 3$ GC: TFN $<10\%$ .
<b>FNAC-Study</b> <sup>373</sup> Boileau et al (2014)	153	TD y TFN de la BSGC postNA en pacientes cN+	87,6	8,4	34,5	-Uso doble trazador y exéresis $>1$ GC reduce TFN. -Mandatorio empleo IHQ. -Importante consideración CTA y microMx como positivas.

**Tabla I.24:** Resumen de los principales estudios prospectivos multicéntricos de BSGC postneoadyuvancia en pacientes cN+ al diagnóstico. *n*: número de casos; *TD*: tasa de detección del ganglio centinela; *TFN*: tasa de falsos negativos; *RpC*: respuesta patológica completa; *%*: porcentaje; *BSGC*: biopsia selectiva de ganglio centinela; *PostNA*: postneoadyuvancia; *GC*: ganglio centinela; *IHQ*: inmunohistoquímica; *CTA*: células tumorales aisladas; *microMx*: micrometástasis.

Los resultados de muchos de estos estudios iniciales realizados en pacientes cN+ no alcanzaban los valores de identificación y falsos negativos clásicamente recomendados en los procesos de validación de la BSGC. La mayoría de autores, sin embargo, concluían que es una

técnica exacta y que, con una adecuada selección de las pacientes, podría evitar la realización de LA en el porcentaje de pacientes con lisis axilar documentada tras la NA, que alcanza el 30-40%<sup>301,367,368,379</sup>. Esto podría evitar una importante comorbilidad en un alto número de pacientes, mejorando así la calidad de vida de las mismas.

Es por esto que en los últimos años han surgido nuevos estudios analizando las posibles variables de potencial influencia en la detección del GC y en la aparición de FN, con el objetivo de intentar extraer conclusiones que permitan unificar criterios e incorporar esta técnica a las guías clínicas con total seguridad.

Uno de los principales focos de atención en los últimos años ha sido el marcaje del ganglio inicialmente afecto previo a la NA, que puede realizarse en el mismo momento de la realización de la biopsia ganglionar o tras confirmar la presencia de infiltración metastásica en el estudio histológico. Este interés ha derivado principalmente de los hallazgos del estudio ACOSOG Z1071, en que se planteó como hipótesis el posible beneficio del marcaje de los ganglios con metástasis al diagnóstico<sup>301</sup>.

En el ACOSOG Z1071, en algunas de las pacientes incluidas, el ganglio afectado fue marcado con un clip en el momento del diagnóstico. Aunque el marcaje no era un requisito indispensable, el protocolo recomendaba que en los casos marcados con clip la localización del mismo fuera documentada durante la cirugía, así como la realización de una radiografía de la pieza de GC asociando también la radiografía de la LA en los casos en que no se identificara el clip en la primera muestra. En el estudio, un 32% del total de las pacientes incluidas tenían colocado un clip metálico en el ganglio biopsiado<sup>301</sup>. Un estudio posterior publicado en 2016 por el mismo grupo de trabajo se centró en el análisis de este subgrupo de pacientes. Se estudiaron exclusivamente las 203 pacientes en las que, al diagnóstico, se había colocado un clip en el ganglio afecto. Este subanálisis evidenció una clara variación en la TFN en función de si el ganglio clipado fue extraído como uno de los GC o no. En las pacientes en las que el clip se localizó en los GC, la TFN fue del 7,2% frente al 26,9% en las que el ganglio clipado se encontró en la LA<sup>382</sup>. Posteriormente, otros grupos han evaluado la influencia del marcaje ganglionar pretratamiento en la TFN, objetivando una mejoría en la TFN en los casos en que el ganglio marcado se extirpaba como uno de los GC<sup>383</sup>.

Existen diferentes técnicas para el marcaje del ganglio biopsiado antes de la NA. Aunque la más extendida parece la colocación de un clip metálico<sup>382-385</sup>, algunos grupos han propuesto el tatuaje del ganglio con una suspensión de partículas de carbón<sup>386-388</sup> o el marcaje directo con semillas radiactivas<sup>389-390</sup>, con buenos resultados en cuanto a su identificación intraoperatoria (tabla I.25).

Autor (año)	n	Método marcaje del ganglio afecto	Éxito marcaje (%)	Método localización ganglio marcado	Tasa identificación/recuperación del ganglio marcado (%)	Tasa concordancia GC-ganglio marcado (%)
Boughey et al <sup>382</sup> (2016)	203	Clip	100	-	76*	76
Cabioglu et al <sup>383</sup> (2018)	98	Clip	100	-	81,4*	81,4
Straver et al <sup>389</sup> (2010)	15	Semilla <sup>125</sup> I	100	Gamma-probe	100	No BSGC
Donker et al <sup>390</sup> (2015)	100	Semilla <sup>125</sup> I	100	Gamma-probe	97	No BSGC
Choy et al <sup>387</sup> (2015)	28 (12 sNA, 16 cNA)	Tatuaje con carbón	100	Inspección visual	Sin NA: 93,7% Con NA: 100%	Sin NA: 93,3% Con NA: 100%
Park et al <sup>386</sup> (2018)	20	Tatuaje con carbón	100	Inspección visual	100	75
Natsiopoulos et al <sup>388</sup> (2019)	75	Tatuaje con carbón	100	Inspección visual	94,6	75,3

**Tabla 1.25:** Resumen de varios estudios con diferentes métodos de marcaje del ganglio afecto al diagnóstico. *n*: número de casos; %: porcentaje; GC: ganglio centinela; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; NA: neoadyuvancia; sNA: sin neoadyuvancia; cNA: con neoadyuvancia. \*No se realizó ninguna técnica adicional para la localización del ganglio clipado, por lo que el clip sólo se recuperó en los casos en que el ganglio marcado coincidió con el ganglio centinela.

En diversos estudios se ha objetivado que en alrededor del 25% de los casos el ganglio clipado inicialmente (o tatuado con carbón) no se extrae con el resto de ganglios centinela, lo que lógicamente puede incrementar la TFN ya que no se analiza el ganglio que inicialmente estaba afecto<sup>382,383,386,388</sup>. Por ello, en los últimos años se han desarrollado diversos procedimientos para localizar el ganglio marcado y asegurar su extirpación.

El grupo del MD Anderson acuñó el concepto de *disección axilar dirigida* (targeted axillary dissection), que consiste en la combinación de la BSGC con la exéresis dirigida del ganglio clipado. La técnica desarrollada por este grupo incluye la colocación de un clip metálico en el ganglio afecto antes de la neoadyuvancia y el marcaje del mismo tras la finalización del tratamiento sistémico con semillas radiactivas 5-6 días antes de la intervención para facilitar su localización y exéresis junto con el resto de ganglios centinela. Con esta técnica, en la que se combina la BSGC con la exéresis del ganglio marcado con la semilla de <sup>125</sup>I, consiguieron una reducción de la TFN del 10,1% obtenida en los casos en que se realizó exclusivamente la BSGC, al 2% en los que se realizó la disección axilar dirigida<sup>391</sup>.

El *procedimiento MARI* (marking of the axilla with radioactive iodine-125 seeds), propuesto en 2010 por el grupo holandés del Netherlands Cancer Institute de Amsterdam, consiste en el

marcaje pre-NA del ganglio afecto directamente con semillas radiactivas para su posterior localización y exéresis exclusiva tras la neoadyuvancia. Con esta técnica, en un estudio realizado en 100 pacientes, los autores reportaron una tasa de detección del 97%, con una precisión global del 95% y una TFN del 7%, destacando en este procedimiento la ausencia de realización de BSGC, lo que podría influir negativamente en los resultados<sup>390</sup>. Actualmente, este grupo está llevando a cabo otro estudio en el que se evalúa la combinación del *procedimiento MARI* con la técnica de BSGC (*procedimiento RISAS*), encontrándose los resultados todavía pendientes de publicación<sup>392</sup>.

El marcaje con arpón del ganglio clipado<sup>393-397</sup> o la localización del mismo con ecografía intraoperatoria<sup>398</sup> son otros de los procedimientos propuestos para la identificación del ganglio inicialmente afecto.

El marcaje con arpón metálico previo a la cirugía es un procedimiento económico y accesible con bajo riesgo de complicación. En el estudio de Plecha et al<sup>393</sup>, que incluyó 107 pacientes, 91 de las cuales recibieron neoadyuvancia, la tasa de identificación y exéresis del ganglio clipado en el grupo en que se realizó el marcaje con arpón guiado por ecografía fue del 97% frente al 83,3% en el grupo en que no se realizó localización con arpón. Las tasas de identificación y exéresis de este ganglio en los casos de colocación de arpón fueron superiores al 95% en todos los grupos. Otros autores, sin embargo, encuentran ciertas limitaciones en el marcaje con arpón. Hartmann et al<sup>394</sup> reportan, mediante el marcaje con arpón, una tasa de identificación del ganglio clipado del 70,8%, atribuyéndola al posible desplazamiento del arpón con los movimientos de las pacientes después de su inserción o por parte del cirujano durante el acto quirúrgico. Además, destacan la dificultad para la localización del clip por ecografía, siendo en esta serie identificado sólo en 25 de los 30 casos incluidos (83,3%). Los autores remarcan, por otra parte, que el escaso tamaño muestral puede influir en los resultados y que estos podrían mejorar con una mayor experiencia en el procedimiento.

La realización de ecografía intraoperatoria para la localización del ganglio clipado ha sido propuesta por otros grupos con resultados prometedores. En el estudio ILINA<sup>398</sup>, que incluyó inicialmente 46 pacientes cN+ a las que se administró NA, se localizó correctamente el ganglio clipado con ecografía intraoperatoria en 44 de los casos. En el 79,5% (n=35), se realizó la escisión del ganglio clipado tras su localización ecográfica seguida de BSGC y LA. La técnica demostró una precisión global del 97,1% y una TFN del 4,1%.

A día de hoy, a pesar de los importantes avances en los últimos años, todavía hay muchas incógnitas en cuanto al manejo axilar postNA en las pacientes con afectación axilar al diagnóstico. El método idóneo para la localización del ganglio afecto, la mejor técnica para el análisis intraoperatorio del GC o la influencia de determinados factores en la precisión de la BSGC no están completamente establecidos. Además, la incertidumbre en cuanto a la seguridad oncológica de no realizar una LA en estas pacientes o la posible aplicación de la radioterapia axilar como tratamiento complementario son todavía cuestiones pendientes de resolver. Múltiples estudios se están desarrollando actualmente con el objetivo de resolver estas incógnitas.





## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 1. Hipótesis

Las hipótesis planteadas en el presente trabajo son las siguientes:

- La biopsia selectiva de ganglio centinela postneoadyuvancia permite predecir correctamente el estatus axilar en pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico y negativización axilar clínica tras el tratamiento sistémico.
- La localización del ganglio clipado mediante marcaje preoperatorio del mismo con arpón metálico es un procedimiento factible y seguro que aumenta la posibilidad de exéresis del ganglio inicialmente afecto y mejora los resultados.

## 2. Objetivos

### Objetivos principales:

1. Demostrar la fiabilidad y validez de la biopsia selectiva de ganglio centinela para la evaluación de los ganglios axilares tras la administración de tratamiento neoadyuvante en casos de afectación axilar clínica y/o radiológica comprobada histológicamente, comparándola con el patrón oro, la linfadenectomía axilar que se ha realizado concomitantemente en todos los casos.
2. Valorar el marcaje con arpón del ganglio clipado como técnica complementaria para asegurar la extracción y análisis del ganglio afecto inicialmente y determinar su influencia en la precisión y la tasa de falsos negativos de la BSGC.

### Objetivos secundarios:

1. Determinar la tasa de migración del radioisótopo.
2. Determinar la tasa de detección (TD) intraoperatoria del ganglio centinela.
3. Determinar la tasa global de falsos negativos de la BSGC.
4. Identificar las variables que influyen en la tasa de detección del ganglio centinela.
5. Identificar las variables que influyen en la tasa de falsos negativos de la BSGC.
6. Valorar la tasa de concordancia entre el ganglio centinela y el ganglio clipado.
7. Determinar los parámetros de validez de la biopsia del ganglio clipado.
8. Determinar los parámetros de validez de la BSGC asociada al análisis del ganglio clipado.
9. Evaluar la fiabilidad de la ecografía axilar como técnica de estadiaje axilar postneoadyuvancia.



# III. MATERIAL Y MÉTODO



## 1. Diseño del estudio

### 1.1. Tipo de estudio

Estudio transversal de validación de técnica diagnóstica, realizado en el Hospital de Sagunto y en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, entre junio de 2015 y abril de 2019.

Las pacientes fueron estudiadas de forma prospectiva desde el momento del diagnóstico hasta la finalización del proceso terapéutico, mediante la recogida gradual de sus datos clínicos en una base de datos realizada en el programa IBM SPSS Statistics (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 22.0 por parte de los investigadores participantes.

### 1.2. Cálculo del tamaño muestral

En el diseño inicial del estudio, se calculó que para una prevalencia del 50% de la enfermedad, y una sensibilidad y especificidad esperadas del 88% y el 99%, respectivamente, con un tamaño muestral de 101 pacientes, se obtendría una precisión del 9%, teniendo en cuenta un 10% de posibles pérdidas durante el seguimiento.

### 1.3. Aspectos éticos

El protocolo de investigación inicial se evaluó por el Comité Ético de Investigación Científica (CEIC) en ambos centros, con la aprobación del mismo por parte de ambos comités previa a su implementación (registro EI\_2015\_09, con enmienda relevante v1 de febrero de 2016) (anexos I y II).

No ha existido ningún riesgo adicional para las pacientes en cuanto a su salud, ya que la inclusión en el estudio no implica ninguna variación en cuanto al procedimiento diagnóstico y terapéutico habitual del cáncer de mama.

Asimismo, tampoco ha implicado ninguna vulneración de la privacidad de sus datos. Éstos han sido recogidos y custodiados por el investigador principal, manteniendo durante todo el proceso la confidencialidad de los mismos.

Las pacientes fueron debidamente informadas acerca de las pruebas diagnósticas y las intervenciones quirúrgicas tanto verbalmente como por escrito mediante la entrega de la hoja de información al paciente (anexo III) y en todos los casos firmaron un consentimiento de conformidad (anexo IV) antes de ser incluidas en el estudio.



## 2. Selección de pacientes

### 2.1. Población de estudio

Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con afectación axilar al diagnóstico subsidiarias de tratamiento neoadyuvante y cirugía posterior que han sido valoradas en las Consultas Externas de Cirugía Mamaria en los centros participantes.

### 2.2. Técnica de reclutamiento de pacientes

Se seleccionaron de forma consecutiva todas las pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio y tras la adecuada información aceptaron la participación en el mismo.

### 2.3. Criterios de selección

#### 2.3.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio:

- Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con afectación axilar comprobada histológicamente mediante biopsia con aguja gruesa,
- mayores de 18 años.
- subsidiarias de tratamiento neoadyuvante y candidatas a cirugía posterior,
- con respuesta clínico-radiológica axilar parcial o completa a la neoadyuvancia,
- que aceptaran entrar en el estudio una vez informadas acerca del mismo tanto de forma oral como por escrito, firmando a su vez el consentimiento informado (anexo IV).

#### 2.3.2. Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Carcinoma inflamatorio
- Pacientes no candidatas a neoadyuvancia o a tratamiento quirúrgico por contraindicación médica o por voluntad de la paciente.
- Pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante por complicaciones graves.
- Respuesta clínica axilar nula o progresión de enfermedad axilar durante el tratamiento neoadyuvante.
- Denegación de consentimiento informado.

### 2.3.3. Criterios de retirada

- En caso de retirada del consentimiento por parte de la paciente en cualquier punto del estudio.
- Por voluntad de los investigadores participantes, bien por motivos de seguridad, por aparición de acontecimientos adversos o por considerar el incumplimiento de los protocolos establecidos.

## 3. Metodología del estudio de las pacientes

### 3.1. Evaluación inicial

En la primera visita en la Consulta de Cirugía de mama, a todas las pacientes se les realizó una **anamnesis** completa, incluyendo datos acerca de la edad de menarquia y menopausia, número de embarazos y lactancia, así como antecedentes personales y familiares de patología mamaria.

Asimismo, se efectuó una **exploración mamaria y axilar** completa con el objeto de evaluar la existencia de nódulo mamario palpable, describir las características del mismo, su tamaño y localización y la presencia de posibles alteraciones cutáneas, defectos de retracción u otras anomalías. En todos los casos se valoraron mediante palpación ambas axilas para detectar posibles adenopatías palpables, detallando su número, tamaño, consistencia y movilidad.

Como pruebas complementarias, se realizaron en todas las pacientes **mamografía**, mediante mamógrafo General Electric Eclipse Sirius Collimator®, y **ecografía** mamaria y axilar, con ecógrafo Siemens Acuson S2000, empleando sonda de alta frecuencia HD18L6 (figura III.1).



Figura III.1. Mamógrafo y ecógrafo empleados.

## Material y Método

Para la caracterización de las lesiones mamarias en la mamografía y ecografía se empleó la clasificación BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System)<sup>®</sup>(tabla I.2).

En cuanto a la evaluación ecográfica de las adenopatías axilares, los criterios de sospecha de malignidad fueron:

- Morfología redondeada con pérdida del hilio graso.
- Hipoecogenicidad.
- Engrosamiento cortical (mayor de 3 mm).
- Vascularización periférica o mixta en la ecografía Doppler.
- Aspecto fusionado (signo de mal pronóstico ya que puede sugerir extensión extraganglionar).

A todas las lesiones mamarias sospechosas como a las adenopatías axilares sugestivas de invasión tumoral por criterios radiológicos se les realizó una **biopsia con aguja gruesa** (BAG) de 14G (figura III.2) guiada por ecografía para confirmar histológicamente su afectación.



Figura III.2: Dispositivo de biopsia.

En casos de pacientes jóvenes, con mamas densas o dudas acerca de existencia de multifocalidad o multicentricidad del tumor, así como en tumores cercanos a la piel o el CAP, con el objeto de evaluar una eventual afectación de los mismos, se practicó una **resonancia magnética nuclear** que evaluó a su vez la existencia de adenopatías sospechosas y permitió la caracterización de las mismas.

En todos los casos, al tratarse de tumores localmente avanzados por afectación axilar, se realizó previo a la neoadyuvancia, una **analítica** completa con marcadores tumorales y perfil hepático y una **TC toracoabdominopélvica** con contraste intravenoso para descartar afectación metastásica a distancia.

### 3.2. Marcaje de las adenopatías afectas:

Tras la realización de la biopsia de la adenopatía sospechosa se efectuó el marcaje de la misma guiado por ecografía con marcador *Tumark Biopsy site Marker*<sup>®</sup>, compuesto de hilo de nitinol arenado y trenzado, o HidroMARK<sup>®</sup>, fabricado con un carrier de hidrogel único en polietileno soluble en agua a base de glicol que posee un marcador central de acero inoxidable o de titanio (figura III.3), ambos visibles tanto por mamografía como por ecografía y RMN, comprobando posteriormente la correcta colocación del mismo.



**Figura III.3.** Clips empleados para el marcaje ganglionar. A) Tumark Biopsy site Marker; tomada de: <https://breasthealth.hologic.com/biopsytreatment/tumarkr-biopsy-site-markers><sup>399</sup>; B) Marcador de hidrogel HydroMARK<sup>®</sup>; tomada de: <https://www.mammotome.com/breast-biopsy-markers/hydromark/><sup>400</sup>.

### 3.3. Neoadyuvancia

Ante el diagnóstico de neoplasia mamaria localmente avanzada por afectación axilar, y tras comentar el caso en el Comité Multidisciplinar de Cáncer de Mama, las pacientes acudieron a Consulta de Oncología para planificar el tratamiento neoadyuvante.

La neoadyuvancia se ha basado en la mayoría de los casos en un esquema de Taxanos x 12 ciclos + Antraciclinas x 4 ciclos cada 21 días, pudiendo variar este esquema en función de las características de las pacientes, el subtipo molecular o la decisión del oncólogo responsable.

En los casos de sobreexpresión del Her-2, se administró tratamiento biológico concomitantemente con la quimioterapia con: trastuzumab exclusivamente, trastuzumab asociado a pertuzumab, u otros anticuerpos monoclonales contra Her-2 en el contexto de ensayos clínicos.

Tras la finalización de la neoadyuvancia, las pacientes fueron remitidas a Consulta de Cirugía para programar la intervención quirúrgica entre 3 y 5 semanas tras la finalización de la misma.

### 3.4. Evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia

Una vez finalizado el tratamiento neoadyuvante y previo a la cirugía, se realizó en todas las pacientes una reevaluación tanto clínica como radiológica para valorar el grado de respuesta tanto tumoral como ganglionar a la quimioterapia.

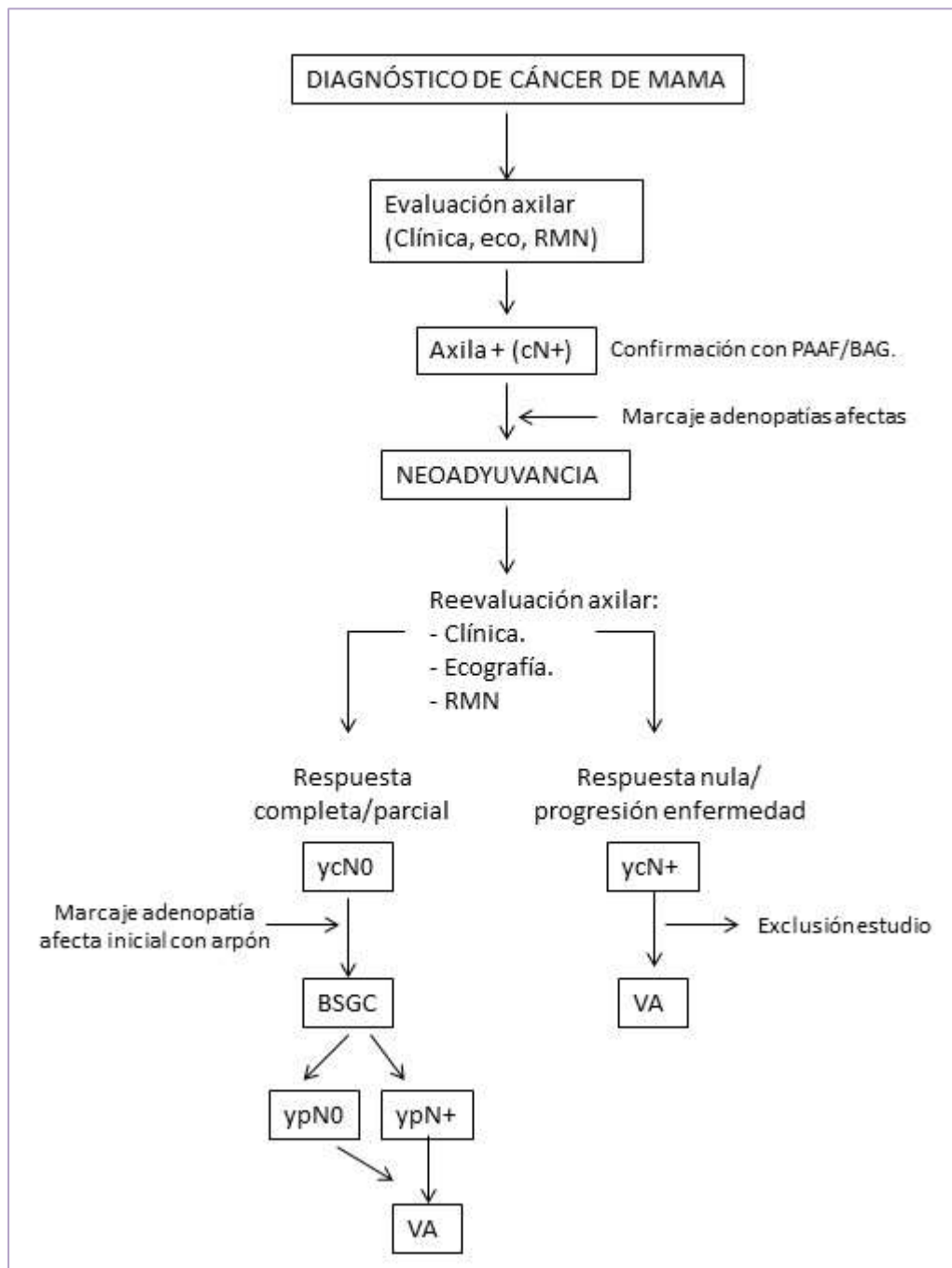
La reevaluación incluyó exploración mamaria y axilar y ecografía mamaria en todos los casos. En las pacientes en que se hubiera realizado previamente resonancia magnética para la valoración inicial, se realizó una nueva RMN postneoadyuvancia.

La respuesta radiológica se clasificó como:

- Respuesta total: No evidencia de enfermedad residual mamaria ni axilar (ganglios axilares con características normales) en las pruebas de imagen.
- Respuesta parcial: Mejoría significativa con reducción del tumor y/o de las adenopatías patológicas de al menos un 50%.
- Respuesta nula: Sin cambios respecto a las pruebas de imagen iniciales.
- Progresión de enfermedad: empeoramiento radiológico con crecimiento de la lesión tumoral, aumento de las adenopatías patológicas, etc.

Las pacientes con respuesta completa o parcial continuaron con el procedimiento establecido mientras que las pacientes con respuesta nula o progresión de enfermedad fueron excluidas del estudio y sometidas a una linfadenectomía axilar de entrada, según el protocolo establecido (figura III.4).

3.5. Algoritmo de actuación:



**Figura III.4:** Algoritmo de actuación. *Eco:* ecografía; *axila +:* axila positiva; *PAAF:* punción-aspiración con aguja fina; *BAG:* biopsia con aguja gruesa; *BSGC:* biopsia selectiva de ganglio centinela; *VA:* vaciamiento axilar.

#### 4. Metodología del estudio del ganglio centinela

##### 4.1. Aspectos técnicos previos a la BSGC: Servicio de Medicina Nuclear

El día previo a la intervención quirúrgica, las pacientes acudieron al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Provincial de Castellón (en el caso de las pacientes del Hospital de Sagunto, por no disponer en dicho centro de servicio propio de Medicina Nuclear) y al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico en el caso de las pacientes pertenecientes a éste centro, donde se procedió a la inyección de radiotrazador y adquisición de imágenes en la linfogammagrafía según los protocolos habituales.

##### 4.1.1. Radiotrazador

El trazador isotópico empleado fue nanocoloide de albúmina humana marcado con Tecnecio 99 (Nanocoll<sup>®</sup>), en dosis de 3 mCi en un volumen total de 0,8 ml.

En ningún caso se administró otro radioisótopo ni tampoco se utilizaron otras sustancias como colorantes azules ni compuestos ferromagnéticos.

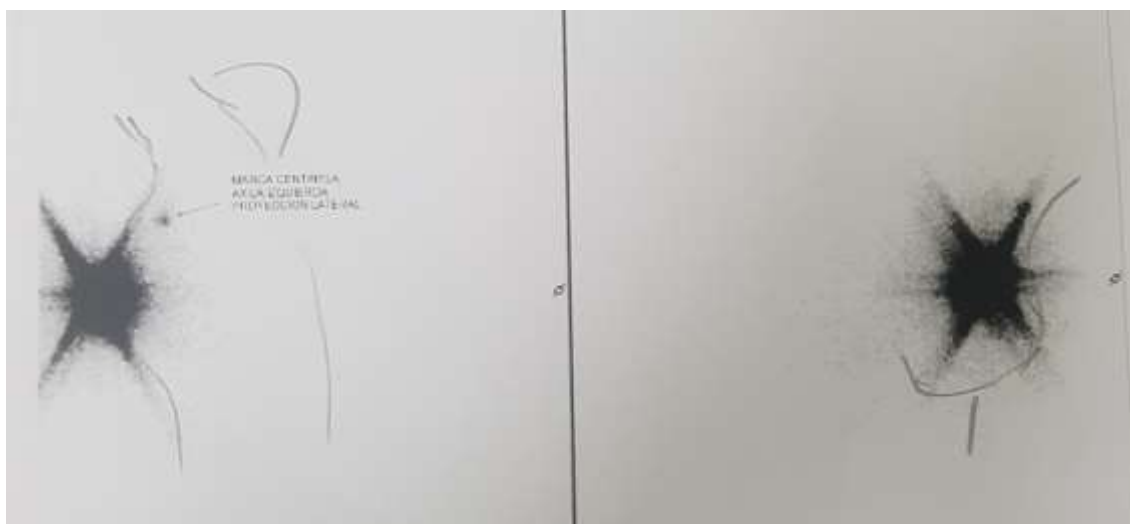
##### 4.1.2. Lugar de inyección

El radiotrazador se inyectó por vía periareolar o subareolar en la mayoría de casos, administrándose en el resto de ellos por vía intra- o peritumoral, en función tanto de la localización del tumor como de la preferencia de cada servicio de Medicina Nuclear.

##### 4.1.3. Linfogammagrafía

Tras la administración del radioisótopo, se realizó una linfogammagrafía para evaluar la migración del mismo a los ganglios de la axila. Para la adquisición de imágenes se empleó una gammacámara *Siemens<sup>®</sup> modelo Symbia-S* de dos cabezales, utilizando colimadores LEHR (Low Energy, High Resolution).

Se obtuvieron imágenes estáticas precoces a los 30 minutos, en proyección anterior y lateral, así como estáticas tardías a las 2 horas (figura III.5)).



**Figura III.5:** Imágenes de linfogammagrafía en proyección lateral y anterior.

La zona de localización del ganglio centinela se marcó en la axila de las pacientes con tinta indeleble para facilitar su localización intraoperatoria.

En algunos casos de no migración inicial, se efectuó una reinyección del radiotrazador con obtención posterior de nuevas imágenes gammagráficas.

La información sobre la prueba (radiotrazador, dosis, vía de administración, lugar de migración, número de ganglios, etc) fue remitida en sobre cerrado al Hospital de Sagunto y por vía telemática a ambos centros.

#### 4.2. Aspectos de la técnica quirúrgica

##### 4.2.1. Marcaje con arpón del ganglio clipado

Durante el tiempo de estudio se realizó una modificación del protocolo inicial, incluyendo el marcaje prequirúrgico con arpón del ganglio inicialmente marcado con clip por sospecha y confirmación histológica de enfermedad a ese nivel.

Así, el mismo día de la cirugía y previo a la intervención, las pacientes acudieron al servicio de radiodiagnóstico dónde, guiado por ecografía, se colocó un arpón metálico en el ganglio inicialmente marcado con el clip para facilitar su localización intraoperatoria.

Con esta técnica de doble marcaje, se pretendía asegurar la extirpación del ganglio afecto al inicio del estudio para su evaluación, con el objeto de disminuir el número de falsos negativos.



### 4.2.2. Localización intraoperatoria con sonda de detección gamma

Una vez en quirófano, con la paciente correctamente posicionada en decúbito supino, con ambos brazos extendidos en ángulo de 90º con el tronco (*posición de Milan*), tras la aplicación del antiséptico local y la correcta preparación del campo quirúrgico, el primer paso fue la localización del ganglio o ganglios centinela con sonda de detección gamma Neoprobe® en el Hospital de Sagunto (figura III.6) y Oncovision® en el Hospital Clínico.



Figura III.6: Sonda de detección Neoprobe®.

Para ello, tras realizar una pequeña incisión cutánea longitudinal a nivel axilar (en casos de cirugía conservadora) o acceder mediante la incisión de la mastectomía (en casos de cirugía radical) y abrir secuencialmente por planos hasta la aponeurosis clavipectoral, se introdujo la sonda de detección con el fin de localizar el ganglio con mayor número de cuentas radiactivas (*hot spot*), que se consideró el ganglio centinela primario.

Posteriormente se evaluó con la sonda la presencia de radiactividad en otros puntos de la axila, a fin de localizar ganglios centinela secundarios.

### 4.2.3. Exéresis del ganglio/s centinela/s

Se extirpó tanto el ganglio con mayor carga radiactiva (GC primario) como el resto de ganglios que presentaron un número de cuentas igual o superior al 10% del número de cuentas del primer ganglio centinela.

En todos los ganglios resecados se comprobó ex vivo con la sonda que presentaban la misma radiactividad que la evidenciada en el lecho quirúrgico.

Además, se extirparon todos los ganglios macroscópicos detectados por palpación, así como el ganglio referenciado con el arpón en los casos de que éste no coincidiera con el ganglio centinela.

Todos los ganglios fueron adecuadamente referenciados y remitidos en primer lugar al servicio de radiología para la localización del clip mediante obtención de imágenes de la pieza y finalmente al servicio de anatomía patológica para su análisis individual.

#### 4.2.4. Linfadenectomía axilar

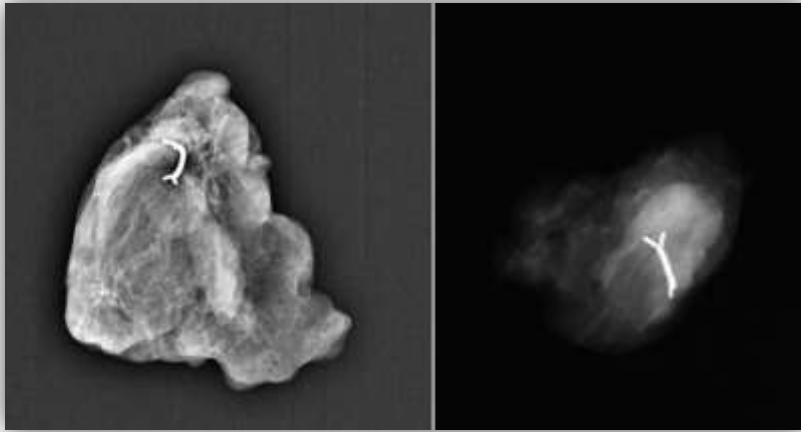
En todos los casos se realizó, tras la exéresis del/los ganglio/s centinela/s, una linfadenectomía axilar reglada de los niveles I y II de Berg, ampliando la disección al nivel III en caso de evidenciar adenopatías palpables sospechosas en dicho nivel.

Para la realización de linfadenectomía se amplió la incisión de la biopsia de ganglio centinela realizada previamente, y se despegó la piel preservando la grasa subcutánea para evitar las adherencias postquirúrgicas. Se amplió la apertura previa de la aponeurosis clavipectoral en el vértice de la axila a lo largo de los músculos pectorales mayor y menor y a lo largo del músculo dorsal ancho en sentido descendente. Para iniciar la disección, se localizaron los límites anatómicos de la linfadenectomía, despegando en primer lugar la grasa axilar de la pared torácica separándola del músculo serrato, permitiendo la exposición del nervio torácico largo (nervio de Bell), que constituye el límite interno de la LA. Posteriormente se localizó el borde inferior de la vena axilar (límite superior de la LA) y se fue disecando la capa celuloadiposa axilar a lo largo del mismo en sentido longitudinal y en profundidad hasta localizar el pedículo vasculonervioso toracodorsal, que se siguió hasta su entrada en el músculo dorsal ancho, constituyendo éste último el límite externo de la linfadenectomía.

Tras completar el vaciamiento axilar reglado, respetando en todos los casos las estructuras vasculonerviosas descritas, y revisar la hemostasia local, se colocó un drenaje tipo Redón y se procedió al cierre por planos, suturando la piel con monofilamento reabsorbible transparente de 4/0 (Monocryl®).

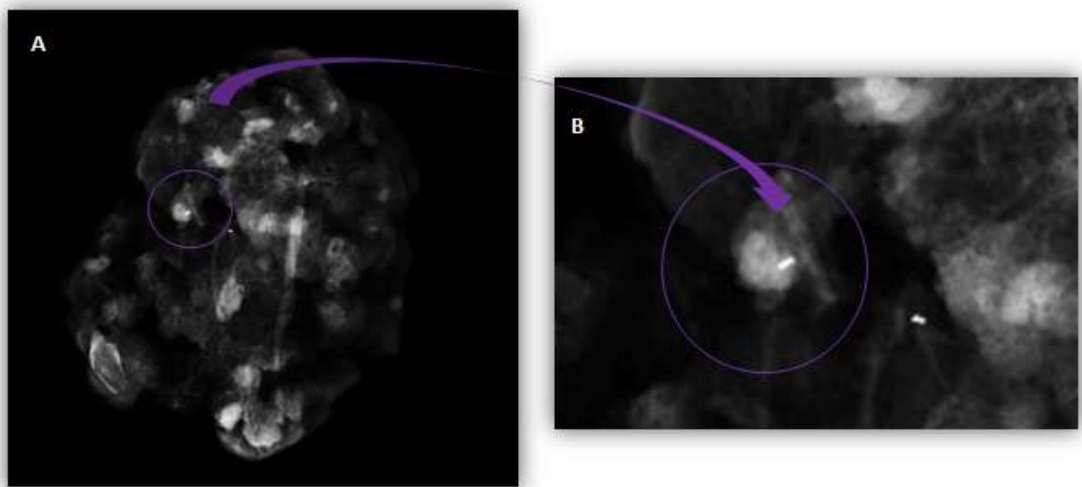
#### 4.3. Estudio radiológico de los ganglios centinela postexéresis

Tras la extirpación selectiva del ganglio o ganglios centinela, realizó en todos los casos una radiografía de la pieza quirúrgica para localizar el marcador axilar implantado al diagnóstico, previo a la neoadyuvancia y comprobar si el ganglio centinela coincide con la adenopatía inicialmente afecta (figura III.7).



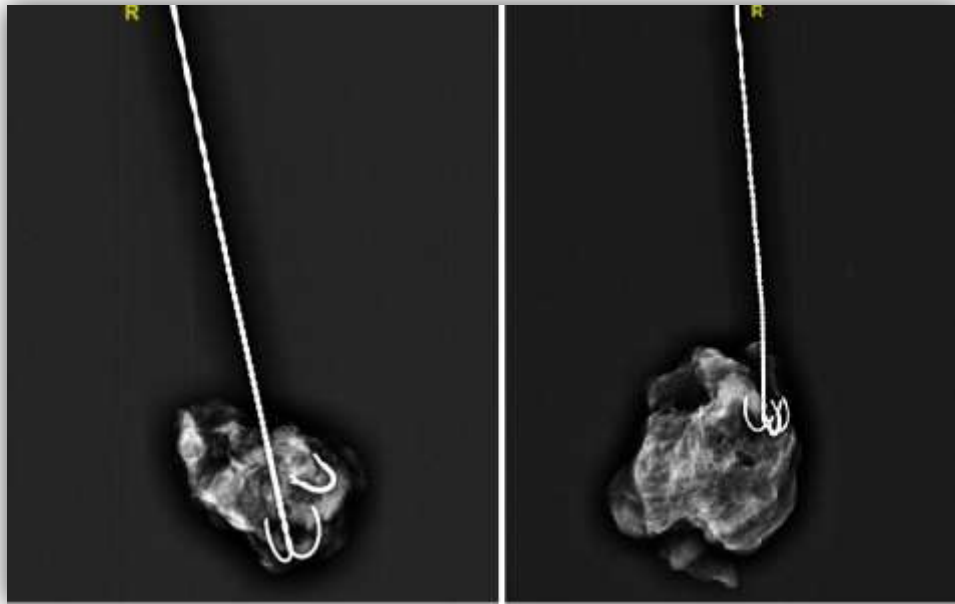
**Figura III.7:** Radiografías de ganglios centinela con clip (tipo *Tumark*®) en su interior.

En caso de no evidenciarse el marcador en ninguno de los ganglios, se realizó la radiografía de la muestra de linfadenectomía (figura III.8).



**Figura III.8:** A) Radiografía de muestras de linfadenectomía axilar. B) Ampliación de la misma evidenciando en uno de los ganglios axilares el marcador tipo *Hydromark*®.

En los casos de doble marcaje (marcador inicial y arpón preoperatorio) se procedió del mismo modo (figura III.9).



**Figura III.9:** Radiografías de ganglios marcados con arpón, donde también se visualiza el clip.

#### 4.4. Análisis de la muestra

##### 4.4.1. Estudio histológico mediante cortes por congelación +/- análisis inmunohistoquímico.

Los ganglios centinela extirpados fueron remitidos en fresco al Servicio de Anatomía Patológica, donde se realizó en primer lugar un estudio macroscópico por parte del patólogo. Posteriormente se procedió a la sección del ganglio siguiendo el eje longitudinal en secciones de 2 mm de espesor.

Las secciones macroscópicamente sospechosas se congelaron a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  y se seccionaron en láminas de 5-10 micras, tiñéndose con hematoxilina-eosina para su valoración.

Según el tamaño de las metástasis encontradas, los ganglios afectados se clasificaron como:

- Células tumorales aisladas: 0,2 mm medida sobre la laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Micrometástasis: tamaño de entre 0,2 y 2 mm medido sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Macrometástasis:  $>2$  mm medido sobre la laminilla.

En caso de duda o ante la negatividad del estudio histopatológico, se realizó inmunohistoquímica para citoqueratinas AE1/AE3, CK7 o CK19.

### 4.4.2. Estudio molecular mediante técnica OSNA® (*One Step Nucleic Acid Amplification*).

Tras recibir el ganglio o los ganglios en el servicio de Anatomía Patológica, y manteniendo en todos los casos las medidas de asepsia necesarias para evitar la contaminación de la muestra, se procedió a la homogeneización de los ganglios de forma completa en un reactivo especial, introduciendo la fase líquida resultante en la máquina RD-100i (SYSMEX) que realiza el estudio automatizado mediante pipeteo, amplificación y detección del ARNm de la CK19.

Según el número de copias/ $\pi$ l de ARNm de la CK19 calculado por la RD-100i, se clasificó la afectación de los ganglios en 3 categorías:

- Células tumorales aisladas: 250 copias/ $\pi$ l
- Micrometástasis: 250- 5000 copias/ $\pi$ l
- Macrometástasis: >5000 copias/ $\pi$ l

## 5. Análisis de los datos

### 5.1. Variables del estudio

- Edad en años; edad por intervalos (<50,  $\geq$ 50)
- Motivo de consulta
  - o Autopalpación nódulo mamario o axilar
  - o Remisión desde programa de cribado
  - o Detección en controles por patología mamaria previa
  - o Mastalgia
  - o Retracción del pezón
  - o Telorrea
  - o Hallazgo incidental
  - o Nódulo sobre cicatriz previa
- Antecedentes neoplasia mamaria
  - o No antecedentes
  - o Neoplasia previa ipsilateral
  - o Neoplasia previa contralateral
- Método de evaluación de mama y axila (exploración física, ecografía, RMN)
- Tamaño tumoral clínico y radiológico (en cm)
- Localización tumoral
  - o Mama (derecha/izquierda)
  - o Cuadrante (CSE, CSI, CIE, CII, LICS, LICE, LICinf, LICint, central, multifocal, multicéntrico)
- Multicentricidad (sí, no)
- Tipo histológico tumoral
  - o Carcinoma ductal infiltrante
  - o Carcinoma lobulillar infiltrante

- Carcinoma tubular
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma papilar
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma micropapilar
- Carcinoma infiltrante de tipo mixto
- Grado histológico de Nottingham (I, II, III)
- Subtipo molecular
  - Luminal A
  - Luminal B-Her2-
  - Luminal B-Her2+
  - Her2+
  - Triple negativo
- Invasión linfovascular (sí, no)
- Número de ganglios axilares afectados en la ecografía inicial (1,2,≥3, conglomerado adenopático).
- Estadio T al diagnóstico (T1, T2, T3, T4)
- Estadio N al diagnóstico (N1, N2, N3)
- Pauta de tratamiento neoadyuvante administrada
- Método de valoración de respuesta a neoadyuvancia (exploración física, ecografía, RMN)
- Respuesta clínica a neoadyuvancia (parcial, completa)
- Tipo de cirugía mamaria
  - Tumorectomía guiada por arpón
  - Mastectomía
  - Cirugía oncoplástica
  - MAP-CAP
- Lugar de inyección de radiotrazador
  - Periareolar
  - Subareolar
  - Peritumoral
  - Intratumoral
  - Combinada: inyección superficial + profunda
- Migración en linfogammagrafía (sí, no)
- Detección intraoperatoria de GC (sí, no)
- Marcaje con arpón del ganglio clipado (sí, no)
- Localización del clip
  - Ganglio centinela
  - Linfadenectomía axilar (ganglio no centinela)
  - No localización
- Número de ganglios centinela obtenidos
- Número de ganglios centinela afectados
- Método de análisis del ganglio centinela
  - Análisis histopatológico +/- IHQ
  - Técnica molecular OSNA

- Tipo de afectación del ganglio centinela
  - o Células tumorales aisladas
  - o Micrometástasis
  - o Macrometástasis
- Concordancia del ganglio clipado con el ganglio centinela (sí, no)
- Número de ganglios en la linfadenectomía axilar
- Número de ganglios afectados en la linfadenectomía axilar
- Respuesta patológica completa axilar (sí, no)

Todos los datos relativos al proceso diagnóstico-terapéutico fueron recopilados en la “Hoja de Recogida de Datos” creada a tal efecto (anexo V).

### 5.2. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico descriptivo se expresaron las variables cuantitativas como: media, desviación estándar (DE), mínimo y máximo, y como mediana (Me) y rango intercuartílico (Rlc) en las variables que no siguieron una distribución normal. Para la expresión de las variables cualitativas se calculó su frecuencia y porcentaje relativo en la población.

Se diseñaron tablas de contingencia (tablas 2x2) y se calcularon la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión diagnóstica de la técnica de la BSGC, acompañados de la estimación del intervalo de confianza del 95% (IC 95%), curvas ROC y áreas bajo la curva. Las mismas tablas se realizaron para la técnica de análisis exclusivo del ganglio clipado y la combinación de ésta con la BSGC.

Se calculó a su vez la tasa de falsos negativos de las pruebas, definida como la proporción de pacientes con resultado negativo de la BSGC (o de la biopsia del ganglio clipado o de la combinación de ambas) y presencia de afectación en los ganglios en la LA del total de pacientes con algún ganglio afecto en global.

Para el análisis de las diferencias en las variables categóricas se empleó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson ( $X^2$ ) o el estadístico exacto de Fisher con perspectiva bilateral, y para las diferencias en los valores medios de las variables continuas la prueba T de Student o pruebas no paramétricas adecuadas en virtud del tamaño muestral o la normalidad de la variable. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria para identificar los factores asociados con un fracaso en la tasa de detección del GC y con el aumento de la tasa de falsos negativos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Se utilizaron los programas informáticos SPSS versión 22.0 y calculadora CASPe<sup>401</sup>.

# IV. RESULTADOS

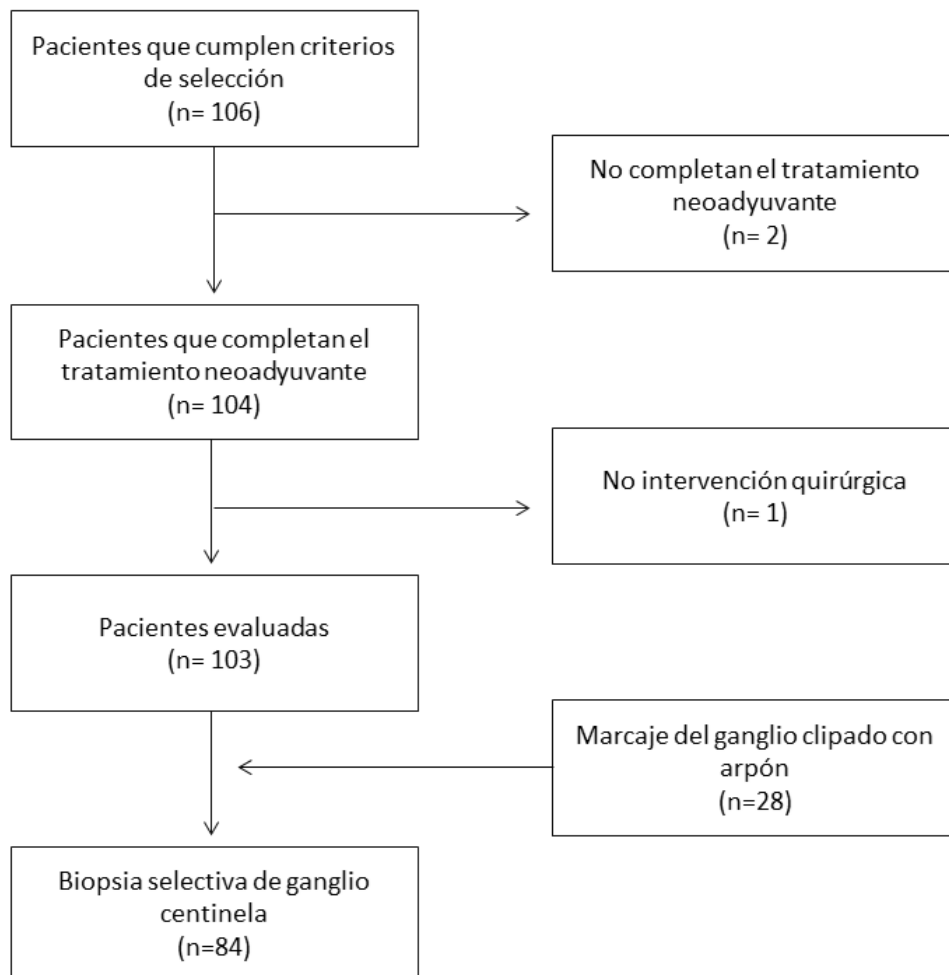




## 1. Análisis descriptivo

### 1.1. Selección de pacientes

Se estudiaron de forma prospectiva entre septiembre de 2015 y abril de 2019 a 103 pacientes con cáncer de mama y afectación axilar al diagnóstico que recibieron tratamiento neoadyuvante y posteriormente fueron intervenidas realizándose BSGC y LA. Inicialmente se incluyeron en el estudio 106 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, seleccionadas de forma consecutiva entre las pacientes valoradas en las Unidades Funcionales de Patología Mamaria del Hospital de Sagunto y el Hospital Clínico Universitario de Valencia. De las pacientes incluidas al inicio, dos de ellas no pudieron completar el tratamiento neoadyuvante por complicaciones graves derivadas del mismo, y en otra paciente se desestimó la cirugía por edad avanzada con alto riesgo quirúrgico, por lo que fueron excluidas del estudio. Finalmente se han evaluado 103 pacientes (figura IV.1).



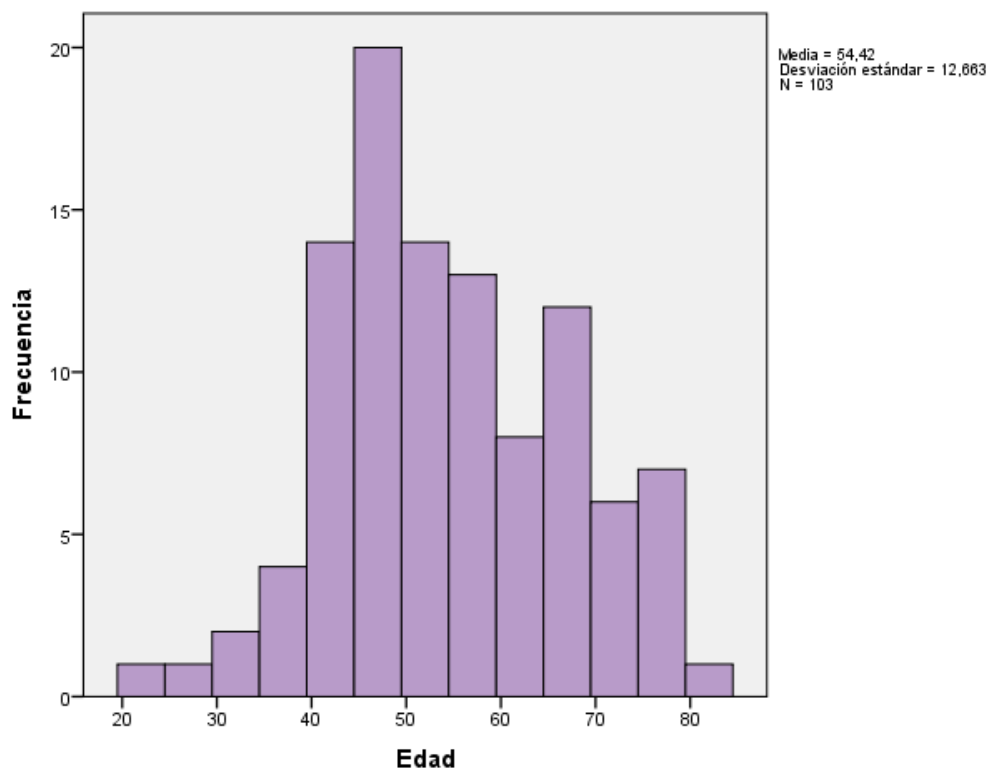
**Figura IV.1:** Diagrama CONSORT de flujo de pacientes.

## Resultados

### 1.2. Características clínicas

#### 1.2.1. Edad

La edad media de las pacientes al diagnóstico fue de 54,42 años (DE 12,66) (figura IV.2).



**Figura IV.2:** Histograma de la edad al diagnóstico (en años).

#### 1.2.2. Antecedentes personales de neoplasia mamaria

De las 103 pacientes estudiadas, una paciente (1%) tenía antecedentes de neoplasia mamaria ipsilateral y 3 (2,9%) tenían historia previa de neoplasia mamaria contralateral. El 96,1% de las pacientes no refería antecedentes personales de patología mamaria maligna.

#### 1.2.3. Motivo de consulta

El principal motivo de consulta fue la detección de un nódulo mamario por la propia paciente (51,5% de casos), seguido de la detección de hallazgos sospechosos en las mamografías de cribado (24,3%). La *tabla IV.1* recoge los motivos de consulta y su frecuencia en la muestra estudiada.

Motivo de consulta	n (%)
Autopalpación nódulo mamario	53 (51,5)
Autopalpación nódulo axilar	6 (5,8)
Remisión desde Programa de Cribado	25 (24,3)
Detección anormalidad mamaria en controles por patología previa (benigna o maligna)	5 (4,9)
Mastalgia	4 (3,9)
Retracción del pezón	6 (5,8)
Telorrea	1 (1)
Hallazgo incidental en otra prueba no relacionada con la mama	2 (1,9)
Aparición de nódulo sobre cicatriz previa	1 (1)

**Tabla IV.1:** Motivo de consulta de las pacientes incluidas en el estudio. *n*: número de casos; %: porcentaje del total.

### 1.3. Características del tumor

#### 1.3.1. Tamaño tumoral clínico

El tamaño tumoral se midió inicialmente con exploración física y ecografía en todas las pacientes y con RMN en 52 de los casos (tabla IV.2).

Método de valoración	n (%)	Tamaño tumoral en cm $\bar{x}/Me$ (DE/RI)
Examen físico	103 (100)	4 (3,50)
Ecografía	103 (100)	2,75 (1,97)
RMN	52 (50,5)	3,98 (2,35)

**Tabla IV.2:** Tamaño tumoral medio según los diferentes métodos de valoración. *RMN*: resonancia magnética nuclear; *n*: número de pacientes a las que se realizó la prueba;  $\bar{x}$ : media; *Me*: mediana; *DE*: desviación estándar; *RI*: rango intercuartílico.

#### 1.3.2. Localización del tumor primario

La localización del tumor mamario por mama y cuadrantes se recoge en la *tabla IV.3*. El cuadrante superoexterno ha sido la localización más frecuente de forma global (31,1%). Los tumores multicéntricos representaron más del 25% de los casos. La *figura IV.3* ilustra la distribución de casos en ambas mamas.

## Resultados

En el momento del diagnóstico, tres de las pacientes presentaron un carcinoma mamario bilateral, pero en todos los casos la afectación axilar era unilateral, por lo que la neoplasia de la mama sin afectación axilar no ha sido considerada para el análisis de datos.

	Mama derecha		Mama izquierda		Total	
	n	%	n	%	n	%
CSE	12	11,7	20	19,4	32	31,1
CSI	1	1	2	1,9	3	2,9
CIE	2	1,9	3	2,9	6	5,8
CII	2	1,9	2	1,9	4	3,9
Central	4	3,9	1	1	5	4,9
LICE	2	1,9	3	2,9	5	4,9
LICS	3	2,9	3	2,9	6	5,8
LICint	0	0	1	1	1	1
LICinf	0	0	2	1,9	2	1,9
Multifocal	5	4,9	6	5,8	11	10,7
Multicéntrico	14	13,6	12	11,7	28	27,2
Total	45	43,7	55	53,4	103	100

**Tabla IV.3:** Localización del tumor primario. CSE: cuadrante superoexterno; CSI: cuadrante superointerno; CIE: cuadrante inferoexterno; CII: cuadrante inferointerno; LICE: línea intercuadrántica externa; LICS: línea intercuadrántica superior; LICint: línea intercuadrántica interna; LICinf: línea intercuadrántica inferior. n=número de casos, %= porcentaje.

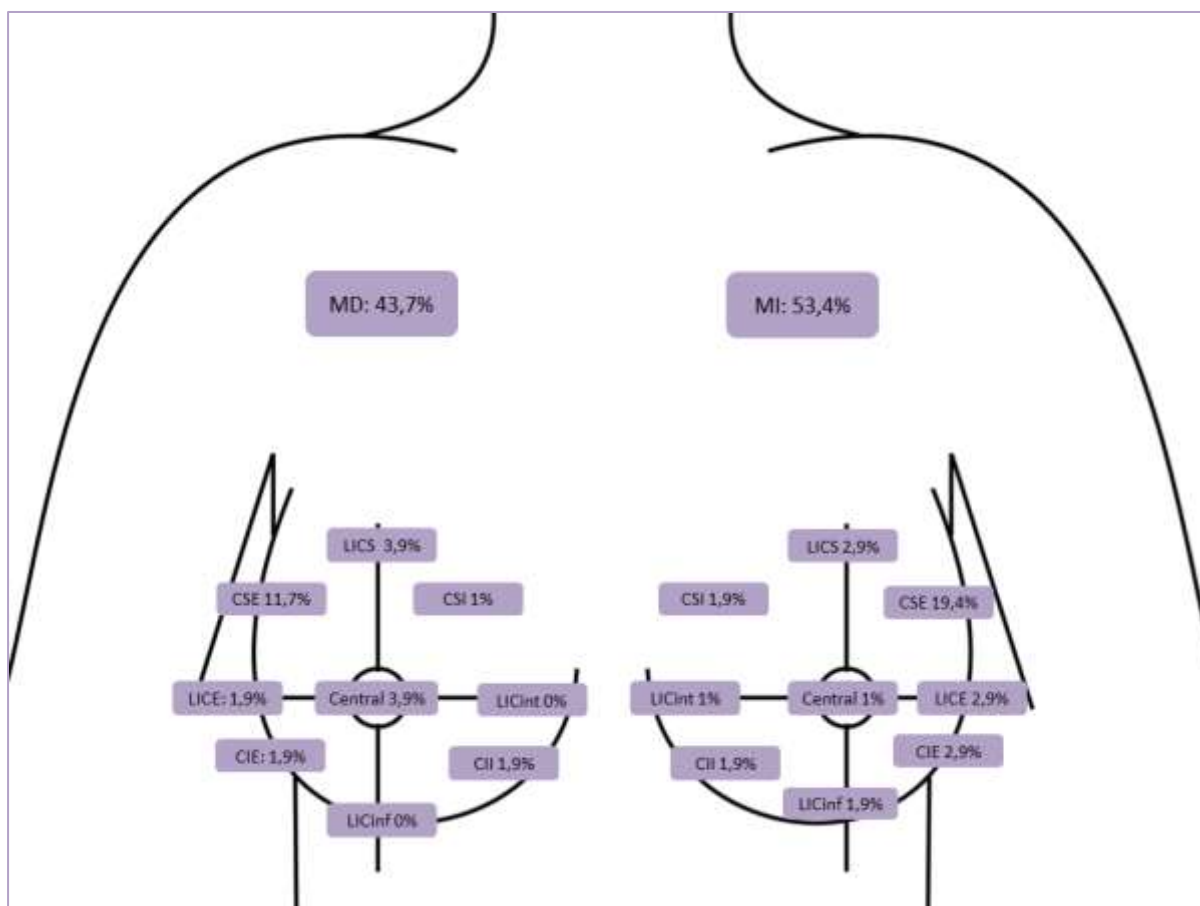


Figura IV.3: Distribución por mama y cuadrantes de los tumores primarios.

### 1.3.3. Tipo histológico

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma infiltrante sin tipo especial, previamente denominado carcinoma ductal infiltrante, que representó el 78,6% de los casos. Los diferentes tipos histológicos presentados se recogen en la *tabla IV.4*.

Tipo histológico	n (%)
Carcinoma infiltrante sin tipo especial	81 (78,6)
Carcinoma lobulillar infiltrante	9 (8,7)
Carcinoma tubular	1 (1)
Carcinoma mucinoso	1 (1)
Carcinoma papilar	2 (1,9)
Carcinoma apocrino	3 (2,9)
Carcinoma micropapilar	4 (3,9)
Carcinoma infiltrante de tipo mixto	2 (1,9)

Tabla IV.4: Tipo histológico del tumor primario. n=número de casos, %= porcentaje

## Resultados

### 1.3.4. Grado histológico

La *tabla IV.5* recoge los grados histológicos de los diferentes tumores diagnosticados, siendo el más frecuente el grado histológico II.

Grado histológico de Nottingham	n (%)
Grado I	13 (12,6)
Grado II	69 (67)
Grado III	21 (20,4)

**Tabla IV.5:** Grado histológico del tumor primario. *n*: número de casos, %: porcentaje

### 1.3.5. Subtipo molecular

El subtipo luminal B sin sobreexpresión de Her2 fue el más frecuente, representando casi el 50% de los casos (tabla IV.6).

Subtipo molecular	n (%)
Luminal A	15 (14,6)
Luminal B- Her2-	46 (44,7)
Luminal B- Her2+	17 (16,5)
Her2+	10 (9,7)
Triple negativo	14 (13,6)
Luminal B-Triple negativo (doble población)	1 (1)

**Tabla IV.6:** Subtipo molecular tumoral. *n*=número de casos, %= porcentaje

## 1.4. Evaluación de la afectación axilar

La *tabla IV.7* recoge las técnicas empleadas para la valoración axilar al diagnóstico y el porcentaje de detección de adenopatías sospechosas de infiltración para cada una de las técnicas.

Método de valoración axilar	n (%)	Adenopatías patológicas n2 (%)
Examen físico (palpación)	103 (100)	59 (57,3)
Ecografía	103 (100)	103 (100)
RMN	52 (50,5)	42 (80,8)

**Tabla IV.7:** Métodos de valoración axilar y casos de afectación ganglionar. *n*: número de pacientes en que se llevó a cabo la técnica; *n2* adenopatías patológicas: número de casos en que se detectaron adenopatías sospechosas con cada método.

La ecografía axilar detectó adenopatías sugestivas de afectación en el 100% de los casos. En el 44,7% de casos existió exclusivamente 1 adenopatía sospechosa, en el 20,4% existieron 2 adenopatías sospechosas, en el 30,1% se identificaron >2 adenopatías sugestivas de afectación y en el 4,9% de los casos, se evidenció un conglomerado adenopático patológico. El hallazgo ecográfico más frecuente fue el engrosamiento cortical, que se evidenció en el 69% de los casos.

En todos los casos, se colocó mediante guía ecográfica en el ganglio biopsiado un marcador *Tumark Biopsy site Marker*<sup>®</sup> (83,5%) o *Hydromark*<sup>®</sup> (16,5%), comprobando la correcta colocación del mismo en las pruebas de imagen.

### 1.5. Estadiaje TNM clínico al diagnóstico

La mayor parte de las pacientes presentaron un estadio T2 clínico, mientras que en 4/5 de los casos la evaluación clínico-radiológica reveló un estadio N1 (tabla IV.8). *La tabla IV.9* describe los diferentes estadios clínicos según la clasificación TNM de la AJCC.

Estadiaje TNM clínico	n (%)
<b>Estadio T</b>	
cT1	16 (15,5)
cT1a	0 (0)
cT1b	3 (2,9)
cT1c	13 (12,6)
cT2	65 (63,1)
cT3	18 (17,5)
cT4	4 (3,9)
cT4a	0 (0)
cT4b	4 (3,9)
cT4c	0 (0)
cT4d	0 (0)
<b>Estadio N</b>	
cN1	86 (83,5)
cN2	4 (3,9)
cN2a	4 (3,9)
cN2b	0 (0)
cN3	13 (12,6)
cN3a	5 (4,9)
cN3b	3 (2,9)
cN3c	5 (4,9)
<b>Estadio M</b>	
M0	100 (97,1)
M1	3 (2,9)

**Tabla IV.8:** Estadiaje clínico según la clasificación TNM. n=número de casos, %= porcentaje



Estadio	n (%)
IIA	16 (15,5)
IIB	54 (52,4)
IIIA	15 (14,6)
IIIB	3 (2,9)
IIIC	12 (11,7)
IV	3 (2,9)

**Tabla IV.9:** Clasificación por estadios (AJCC)<sup>®</sup>. *n*: número de casos, %: porcentaje

### 1.6. Tipo de tratamiento neoadyuvante

La combinación de tratamiento neoadyuvante más frecuente, administrado en casi 2/3 de los casos, consistió en 12 ciclos de Taxol seguidos de 4 ciclos de AC. El resto de esquemas de tratamiento que recibieron las pacientes están detallados en la *tabla IV.10*.

Tratamiento	n	%
Taxol x 12 + AC x 4	66	64,1
Taxol x 12 + AC x 4 + Trastuzumab	14	13,6
Taxol x 12 + AC x 4 + Trastuzumab + Pertuzumab	8	7,8
Taxol x 12 + AC x 4 + Pembrolizumab	1	1
Taxol x 12	1	1
Taxol x 8	3	2,9
Taxol x 12 + Trastuzumab	2	1,9
Trastuzumab + Pertuzumab (sin QT)	3	2,9
Taxol + Carboplatino + Aterolizumab	5	4,9

**Tabla IV.10:** Tipo de tratamiento neoadyuvante administrado. *n*: número de casos; %: porcentaje; AC: doxorubicina-ciclofosfamida; QT: quimioterapia.

### 1.7. Respuesta clínica axilar a la neoadyuvancia

La evaluación de la respuesta ganglionar a la neoadyuvancia se realizó en todos los casos con examen físico mamario y axilar, en el 78,6% de las pacientes se realizó ecografía axilar y en el 39,8% se realizó RMN (*tabla IV.11*).

Se definió como respuesta axilar ecográfica completa a la presencia de ganglios de normal tamaño y estructura, con hilio graso conservado y cortical inferior a 3 mm. Se consideró respuesta ecográfica parcial cuando, aun presentando características de malignidad, éstas

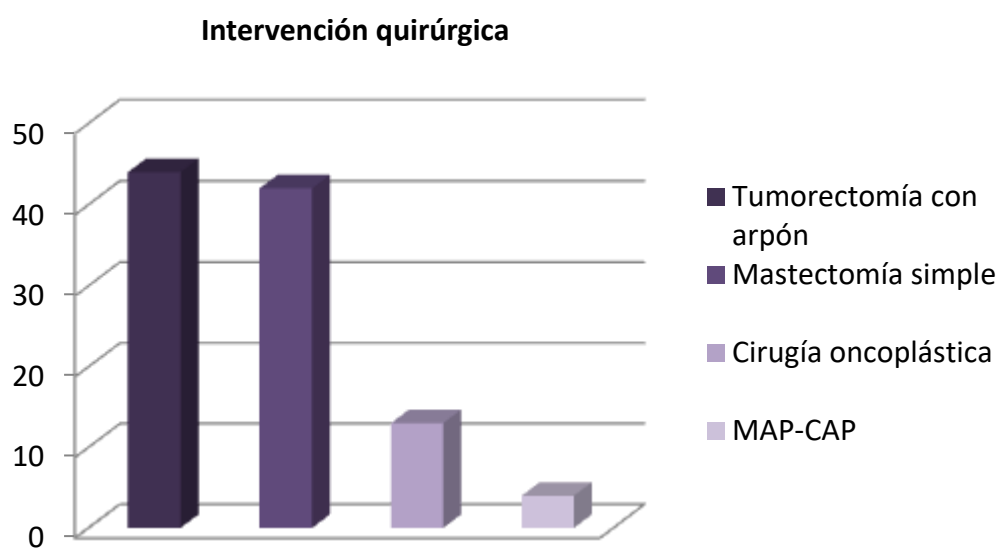
habían mejorado con respecto a la ecografía inicial (disminución del tamaño de la cortical con respecto al diagnóstico).

Método de valoración de la respuesta axilar	n (%)	n Respuesta axilar completa (%)
Examen físico (palpación)	103 (100)	103 (100)
Ecografía	81 (78,6)	48 (59,3)
RMN	41 (39,8)	31 (75,6)

**Tabla IV.11:** Respuesta axilar clínico-radiológica a la neoadyuvancia. *n*: número de pacientes en que se llevó a cabo la técnica; *n Respuesta axilar completa*: número de casos en que se detectó una respuesta clínica completa; %: porcentaje.

### 1.8. Tratamiento quirúrgico

La intervención más frecuentemente realizada sobre la mama fue la tumorectomía guiada por arpón, que se realizó en el 42,7% de los casos, seguida de la mastectomía simple, realizada en el 40,8%. La cirugía oncoplástica y la mastectomía ahorradora de piel y CAP se realizaron en el 12,6 y el 3,9% de los casos, respectivamente (figura IV.4).



**Figura IV.4:** Tipo de intervención quirúrgica. MAP-CAP: mastectomía ahorradora de piel y complejo areola-pezones.

### 1.9. Radiotrazador y linfogammagrafía

En todos los casos el radioisótopo empleado fue nanocoloide de albúmina marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ , en dosis variables entre 2,3 y 3,7 mCi. En la *tabla IV.12* se detallan los diferentes

puntos de inyección del radiotrazador, siendo las más frecuentes las técnicas de inyección superficial (periareolar, subareolar).

Lugar de inyección del radiotrazador	n	%
Periareolar	77	74,8
Subareolar	9	8,7
Intratumoral	8	7,8
Peritumoral	2	1,9
Combinada: Peri/subareolar + Intra/peritumoral	7	6,8

**Tabla IV.12:** Localización de la inyección del radiotrazador. *n*: número de casos, %: porcentaje.

En el 85,4% de los casos ( $n= 88$ ) se evidenció una adecuada migración en la linfogammagrafía, mientras que en el 14,6% restante no se produjo migración precoz ni tardía ( $n=15$ ). De los 17 casos sin migración inicial, en 6 casos (5,8%), en que la inyección inicial había sido intratumoral, se realizó una reinyección del trazador por no existir migración precoz del mismo en la linfogammagrafía. En los 6 casos el lugar de reinyección fue periareolar. En 4 de ellos no se evidenció migración del radiotrazador hacia la axila a pesar de la reinyección, mientras que en 2 casos ésta sí fue efectiva.

La migración fue hacia la axila homolateral en 80 de los 88 casos (90,9%) y hacia la mama interna en 2 de ellos (2,3%). En 6 casos (6,8%) existió una migración hacia la axila homolateral y la mama interna.

### 1.10. Marcaje con arpón del ganglio afecto

En 28 casos (27,2%) se realizó el marcaje con arpón metálico previo a la cirugía del ganglio inicialmente clipado. El procedimiento se realizó guiado por ecografía en el servicio de radiodiagnóstico por parte de un radiólogo especialmente dedicado a la patología mamaria, y en todos los casos se pudo completar correctamente. No existió ningún caso de complicación asociada al mismo.

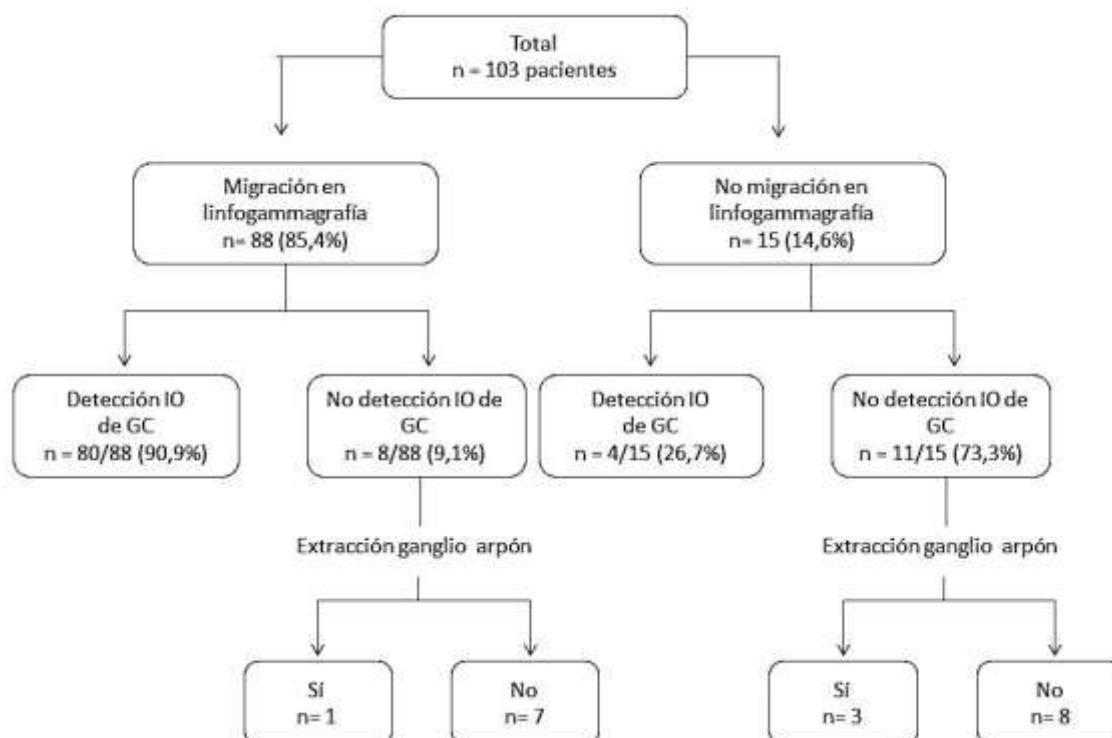
### 1.11. Biopsia selectiva de ganglio centinela

#### 1.11.1. Identificación intraoperatoria del ganglio centinela

La identificación intraoperatoria del ganglio centinela se logró en 84 de los 103 casos (tasa de detección de GC 81,6%). En los 19 casos restantes (18,4%) no se consiguió identificar ningún ganglio centinela con la sonda gamma. En 4 de estos casos se extirpó exclusivamente el ganglio marcado con arpón, que se analizó de forma independiente sin incluirlo en el análisis global

dentro de los ganglios centinela. En el resto de casos se realizó la linfadenectomía axilar de entrada.

En los casos en que existió migración del radiotrazador a la axila en la linfogramagrafía, la tasa de identificación intraoperatoria del GC fue del 90,1%. En la *figura IV.5* se muestra la relación entre los casos con migración linfogramagrafía, la detección intraoperatoria y la exéresis exclusiva del ganglio marcado con arpón en los casos de no detección del ganglio centinela.



**Figura IV.5:** Relación de casos de migración del radiotrazador en la linfogramagrafía, detección intraoperatoria del GC y exéresis del ganglio marcado con arpón. *n*: número de casos, *IO*: intraoperatoria; *GC*: ganglio centinela.

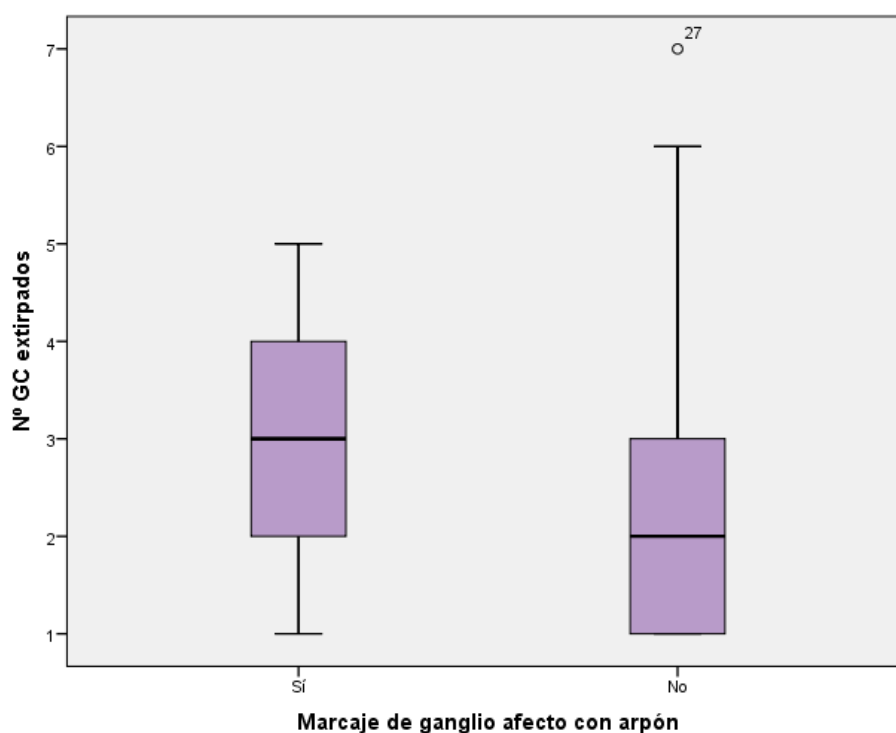
### 1.11.2. Número de ganglios centinela extirpados

La mediana del número de ganglios centinela extirpados fue de 2 (RIC 2), con un mínimo de 1 GC y un máximo de 7 GC (tabla IV.13). En el 72,6% de casos se obtuvieron 2 o más GC.

Número de GC extirpados	Totales n (%)	Sin arpón n (%)	Con arpón n (%)
1	23(27,4)	19(25,3)	4(16)
2	26(31)	19(25,3)	7(29,2)
3	19(22,6)	13(17,3)	6(25)
4	10(11,9)	5(6,67)	5(20)
5	4(4,8)	2(2,67)	2(8,3)
6	1(1,2)	1(1,3)	0
7	1(1,2)	1(1,3)	0

**Tabla IV.13:** Número de ganglios centinela extraídos en la BSGC (GC totales, GC en el grupo con arpón y GC en el grupo sin arpón). GC: ganglios centinela; n: número de casos, %: porcentaje.

En el análisis por subgrupos, la mediana de GC extirpados en el grupo en que se realizó marcaje del ganglio clipado con arpón fue de 3 (RIC 2), mientras que en el grupo en que no se empleó el arpón, la mediana de GC extirpados fue de 2 (RIC 2) (figura IV.6), sin alcanzar esta diferencia la significación estadística ( $p=0,17$ ).



**Figura IV.6:** Mediana del número de ganglios centinela extirpados en función del marcaje o no con arpón del ganglio clipado.

## 1.11.3. Análisis anatomopatológico del GC

El análisis del GC se realizó en el 69% de los casos (n=58) mediante análisis histopatológico con cortes por congelación, asociando en algunos casos técnicas inmunohistoquímicas, y en el 31% de casos (n=26) mediante técnica molecular (OSNA).

En 62 casos existió afectación de uno o más ganglios centinela (tabla IV.14). En 27 de estos casos (43,5%) la afectación se limitó al ganglio centinela, encontrándose el resto de ganglios de la LA libres de enfermedad.

La *tablas IV.14 y IV.15* resumen la frecuencia de afectación de los GC y el tamaño de las metástasis ganglionares. El número medio de ganglios centinela afectados fue de 1,06 (DE=0,84).

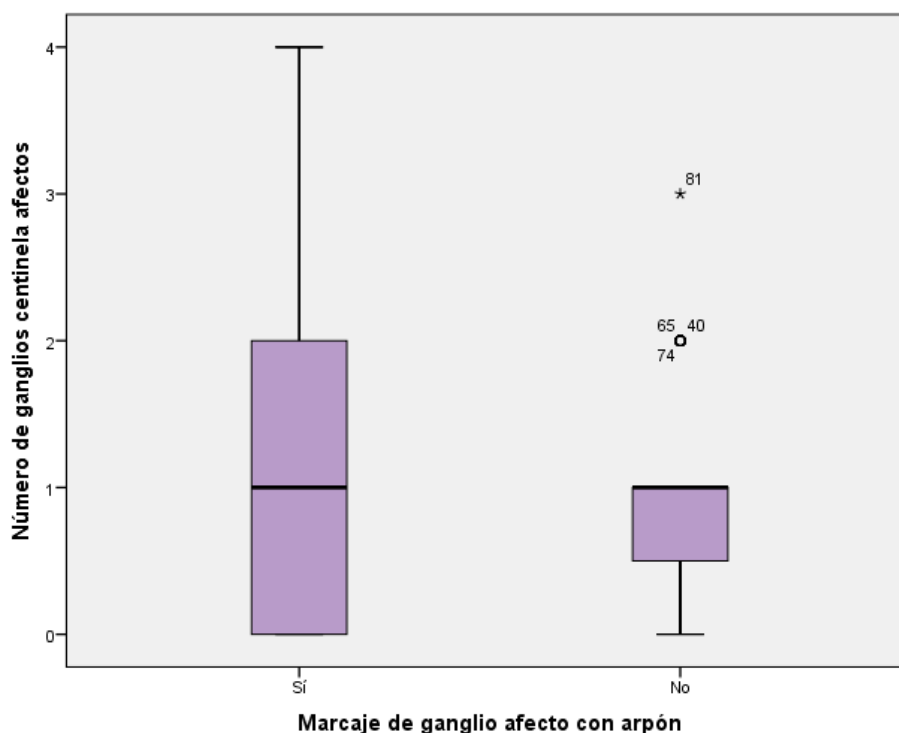
Número de GC afectados	n	%
0	22	26,2
1	39	46,4
2	20	23,8
3	2	2,4
4	1	1,2

**Tabla IV.14:** Número de ganglios centinela afectados en el análisis anatomopatológico. GC: ganglios centinela; n: número de casos, %: porcentaje.

Tipo de afectación del GC	n	%
Macrometástasis	48	77,4
Micrometástasis	12	19,4
Células tumorales aisladas	2	3,2

**Tabla IV.15:** Tipo de afectación metastásica de los ganglios centinela. GC: ganglio centinela; n: número de casos, %: porcentaje.

En la *figura IV.7* se representa la diferencia en la mediana de GC afectados en función del marcaje con arpón. La mediana de GC afectados en ambos grupos fue de 1, con un RIC de 2 en el grupo de marcaje con arpón y de 1 en el grupo sin marcaje (p=0,19).



**Figura IV.7:** Mediana del número de ganglios centinela afectados en función del marcaje o no del ganglio clipado con arpón.

### 1.12. Exéresis exclusiva del ganglio marcado con arpón

En 4 de los 19 casos en que no se identificó ningún GC con la sonda gamma intraoperatoria, se realizó la exéresis exclusiva del ganglio referenciado con el arpón. En los 4 casos (100%) se evidenció el clip metálico en el ganglio extirpado.

El análisis histopatológico de estos ganglios (no incluidos como GC) reveló afectación metastásica en 3 de ellos, mientras que el restante se encontró libre de enfermedad. En el caso de los 3 ganglios afectados, existió afectación de otros ganglios en la LA y en el caso del ganglio no afecto, el resto de los ganglios axilares tampoco presentaron infiltración metastásica.

### 1.13. Linfadenectomía axilar

En todos los casos (n=103) se realizó una LA de los niveles I y II de Berg. El número medio de ganglios extraídos en la LA fue de 14,86 (DE=5,02), sin existir diferencias en la media de ganglios extirpados en el grupo en que se realizó marcaje con arpón ( $x: 14,96 \pm 3,83$ ) y el grupo en que no se colocó arpón ( $x: 14,83 \pm 5,42$ ) ( $p=0,9$ ).

El número medio de ganglios afectados en la misma (sin incluir los GC) fue de 2,23 (DE=3,7). Tampoco existieron diferencias en la media de ganglios afectados en la LA en función de la localización o no con arpón del ganglio clipado.

En los casos en que se realizó BSGC y hubo afectación de alguno de los GC (n=62), 35 casos presentaron a su vez afectación de uno o más ganglios axilares no centinela (tabla IV.16), mientras que en 27 casos la afectación fue exclusiva en el GC y el resto de ganglios en la LA se encontraron libres de enfermedad.

		Ganglios linfadenectomía axilar (GNC)		
		n GNC+	n GNC-	Total
Tipo de afectación en el GC	Macrometástasis	28	20	48
	Micrometástasis	6	6	12
	Células tumorales aisladas	1	1	2
	Total	35	27	62

**Tabla IV.16:** Relación entre el grado de afectación del GC y la presencia de otros ganglios afectados en la linfadenectomía axilar. *n*: número de casos; *GNC+*: ganglios no centinela afectados; *GNC-*: ganglios no centinela no afectados.

De los 19 casos en que no se realizó BSGC, en 12 de ellos (63,2%) existió afectación de algún ganglio en la linfadenectomía axilar (11/12: macrometástasis, 1/12: micrometástasis).

## 1.14. Identificación del clip

### 1.14.1. Global

En las 103 pacientes estudiadas, con independencia de la realización de BSGC o marcaje con arpón, el clip metálico se localizó en el GC en 62 casos (60,2%), en la linfadenectomía axilar en 30 casos (29,1%), en uno de los ganglios no centinela referenciado con arpón en 4 casos (3,9%) y no se localizó en 7 casos (6,8%).

#### 1.14.1.1. Localización del clip en función del marcaje con arpón

De forma global, en los casos en que se realizó el marcaje con arpón (n=28), se aseguró la exéresis del ganglio clipado en el 100% de casos (en 24 de ellos -85,71%- coincidió con alguno de los GC y en los 4 restantes se extrajo como ganglio no centinela guiado por arpón). En cambio, en los casos en que no se empleó el marcaje con arpón (n=75), sólo en el 50,7% de casos (38/75), en los que el ganglio clipado coincidió con el GC, se logró la recuperación del ganglio clipado para su análisis individual, mientras que en el 49,3% se encontró en la linfadenectomía axilar o no se pudo localizar (tabla IV.17).



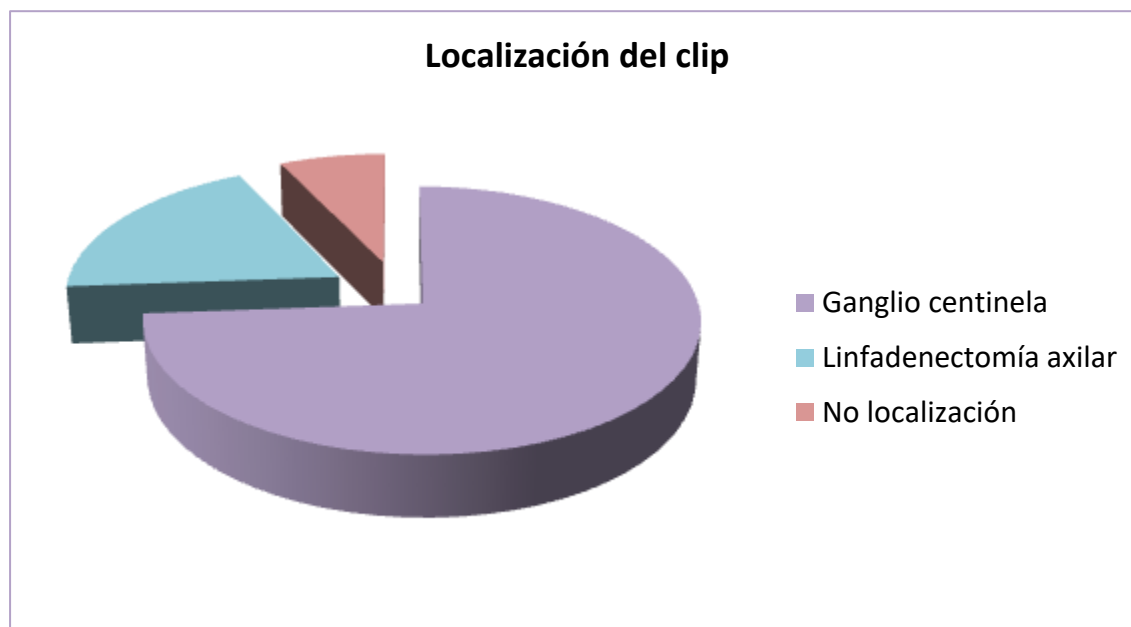
		Localización del clip				
		GC	Ganglio arpón (GnC)	LA	No localizado	Total
Arpón en ganglio clipado	Sí	24	4	0	0	28
	No	38	0	30	7	75
	Total	62	4	30	7	103

**Tabla IV.17:** Localización del clip en el conjunto global de pacientes en función del marcaje con arpón. GC: ganglio centinela; GnC: ganglio no centinela; LA: linfadenectomía axilar.

#### 1.14.2. Localización del clip en los casos en que se realizó BSGC

En los casos en que se realizó BSGC (n=84), el clip metálico se localizó en alguno de los ganglios centinela en 62 casos (73,8%), en el vaciamiento axilar en 16 casos (19%) y en 6 casos (7,1%) no se identificó en ninguna de las dos muestras (figura IV.8).

En los 62 casos en que el ganglio clipado coincidió con el GC, en el 75,8% (n=47) se localizó el clip en el ganglio centinela primario mientras que en el 24,2% (n=15) se localizó en alguno de los GC secundarios.



**Figura IV.8:** Diagrama sectorial de la localización del clip en las muestras extirpadas. Se incluyen los 84 casos en que se realizó la BSGC.

## 1.14.2.1. Localización del clip en los casos de BSGC en función del marcaje con arpón

En el grupo de pacientes en que se realizó BSGC y además se había localizado con arpón el ganglio clipado (n=24), el clip se identificó en uno de los GC en el 100% de casos, mientras que en las pacientes en que se realizó BSGC pero no se había marcado el ganglio clipado con arpón (n=60), el clip se localizó en el GC en el 63,3% en el GC, en el 26,7% en la LA y en el 10% no se localizó en ninguna de las piezas quirúrgicas (tabla IV.18).

		Localización del clip en el GC		
		Sí	No	Total
Marcaje con arpón del ganglio clipado	Sí	24	0	24
	No	38	22	60
	Total	62	22	84

**Tabla IV.18:** Localización del clip en el GC en las pacientes a las que se realizó BSGC en función del marcaje con arpón. GC: *ganglio centinela*.

## 1.14.2.2. Localización del clip en el GC en función del número de GC extirpados

La presencia del clip en alguno de los GC estuvo influida por el número de GC resecaados. En la *tabla IV.19* se evidencia el aumento de concordancia del ganglio clipado con el GC a medida que aumenta el número de GC estudiados.

Nº GC extirpados	Localización del clip en el GC	
	n	%
1	16/23	69,6
2	17/26	65,4
3	15/19	78,9
4	8/10	80
5	4/4	100
6	1/1	100
7	1/1	100

**Tabla IV.19:** Variación en la presencia del clip en el GC en función del número de GC extirpados. GC: *ganglio/s centinela*; n: *número de casos*, %: *porcentaje*.

## 1.14.3. Localización del clip en los casos en que no se realizó BSGC

En los casos en que no se realizó BSGC (n=19), el clip se recuperó mediante marcaje con arpón en un ganglio no centinela en 4 casos (21,1%), se evidenció en la muestra de linfadenectomía axilar en 14 casos (73,7%) y no se localizó en 1 caso (5,3%).

### 1.15. Análisis anatomopatológico del ganglio clipado

En los 66 casos en que se analizó de forma selectiva el ganglio clipado (en 62 casos como uno de los ganglios centinela y en 4 casos como ganglio no centinela localizado mediante arpón), en 48 casos (72,7%) este ganglio fue positivo para metástasis. En 24 de estos 48 casos (50%), el ganglio clipado fue el único afectado, mientras que en los 24 restantes (50%) existieron otros ganglios afectados en la linfadenectomía axilar. De los 18 casos en que el ganglio clipado estuvo libre de afectación, en 16 de ellos no hubo afectación de más ganglios en la linfadenectomía mientras que en 2 casos sí existieron metástasis en otros ganglios axilares.

En los casos en que no se realizó BSGC ni exéresis guiada por arpón del ganglio clipado (n=15), el clip se localizó en la pieza de linfadenectomía axilar en 14 casos. De ellos, el ganglio clipado presentó afectación metastásica en 7 casos (50%), existiendo en todos ellos (100%) afectación de más ganglios en la linfadenectomía axilar. En los 7 casos (50%) en que el ganglio clipado fue negativo, en 6 casos (85,7%) no hubo ningún otro ganglio afecto en la linfadenectomía y en el caso restante (14,3%) existió 1 ganglio metastásico en la LA.

### 1.16. Respuesta patológica completa

#### 1.16.1. Respuesta patológica completa en la mama

La tasa de respuesta patológica completa tumoral en la mama fue del 26,2% (27 de 103 casos). Las diferencias en la tasa de RpC tumoral según el subtipo molecular tumoral se recogen en la *tabla IV.20*, donde puede observarse una mayor tasa de RpC en los tumores con sobreexpresión de Her2.

Subtipo molecular	n	n RpC tumoral (%)
Luminal A	15	0 (0)
Luminal B-Her2-	46	8 (17,4)
Luminal B-Her2+	17	8 (47,1)
Her2+	10	6 (60)
Triple negativo	14	5 (35,7)
Luminal B-TN (doble población)	1	0 (0)
Total	103	27 (26,2)

**Tabla IV.20:** Respuesta patológica completa tumoral en función del subtipo molecular. *n*: número de casos totales; *n* RpC: número de casos con respuesta patológica completa en la mama. %: porcentaje.

En las pacientes en que existió una correcta localización intraoperatoria del GC (n=84), la RpC tumoral fue del 26,5% (22/84).

### 1.16.2. Respuesta patológica completa axilar

A nivel axilar, no se evidenció afectación de ningún ganglio, ni centinela ni en la linfadenectomía axilar, en 25 de los 103 casos, lo que se traduce en una tasa de respuesta patológica completa axilar global del 24,3%. Esta tasa ha demostrado diferencias en función del subtipo molecular, evidenciándose la mayor tasa de RpC axilar en el subtipo Her2+ (tabla IV.21). En el grupo de pacientes en que se realizó BSGC, la tasa de RpC axilar fue del 21,4% (18/84).

Subtipo molecular	n	n RpC axilar (%)
Luminal A	15	2 (13,3)
Luminal B-Her2-	46	5 (10,9)
Luminal B-Her2+	17	6 (35,3)
Her2+	10	6 (60)
Triple negativo	14	5 (35,7)
Luminal B-TN (doble población)	1	1 (100)
Total	103	25 (24,3)

**Tabla IV.21:** Respuesta patológica completa axilar en función del subtipo molecular. *n*: número de casos totales; *n* RpC: número de casos con respuesta patológica completa axilar; %: porcentaje; TN: triple negativo.

## 2. Análisis inferencial

### 2.1. Validez diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela

De la comparación de los resultados anatomopatológicos de los ganglios centinela con el resto de ganglios de la LA se obtuvieron los resultados de validez diagnóstica de la BSGC.

#### 2.1.1. Global

En el conjunto global de pacientes estudiadas, la BSGC fue capaz de predecir correctamente el estatus axilar en 80 de 84 pacientes: 62 verdaderos positivos y 18 verdaderos negativos (tabla IV.22). La precisión diagnóstica de la BSGC en la población estudiada fue del 95,2% (IC 95% 88,4%-98,1%). La sensibilidad (global) de la prueba fue del 93,9% (IC95% 85,4-97,6%) y especificidad del 100% (IC95% 82,4-100%), con un VPN y un VPP de 81,8% (IC95% 61,5%-92,7%) y 100% (IC95% 94,9-100%), respectivamente.

En 4 de los casos la BSGC resultó negativa para enfermedad axilar y sin embargo sí se encontró afectación en el resto de los ganglios de la linfadenectomía axilar, resultando en una tasa de falsos negativos del 6,1% (IC95% 2,4-14,6%).

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
BSGC	GC+	62	0	62
	GC-	4	18	22
	Total	66	18	84

**Tabla IV.22:** Tabla de contingencia 2 x 2 BSGC (global). *BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela; GC+: Ganglio centinela afecto; GC-: ganglio centinela no afecto; pN+: afectación patológica de los ganglios axilares; pN-: no afectación patológica de los ganglios axilares.*

### 2.1.2. Subgrupo de pacientes con doble marcaje con arpón

En el análisis por subgrupos, en el grupo de pacientes en que se realizó marcaje con arpón del ganglio inicialmente clipado, la BSGC fue capaz de predecir el estatus axilar en 24 de las 24 pacientes (tabla IV.23), resultando en una precisión diagnóstica de la prueba en este subgrupo del 100% (IC95% 86,2-100%).

La sensibilidad y el VPN de la BSGC en este grupo ascendieron al 100% (S 100%, IC95% 81,6-100%; VPN 100%, IC95% 64,6-100%). La especificidad y VPP también fueron del 100%.

La tasa de falsos negativos en las pacientes en que se realizó BSGC y marcaje con arpón del ganglio inicialmente afecto fue del 0%.

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
BSGC	GC+	17	0	17
	GC-	0	7	7
	Total	17	7	24

**Tabla IV.23:** Tabla de contingencia GC vs LA en los casos de marcaje con ARPÓN en que se realizó BSGC. *BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela; GC+: Ganglio centinela afecto; GC-: ganglio centinela no afecto; pN+: afectación patológica de los ganglios axilares; pN-: no afectación patológica de los ganglios axilares.*

### 2.1.3. Subgrupo de pacientes sin marcaje con arpón

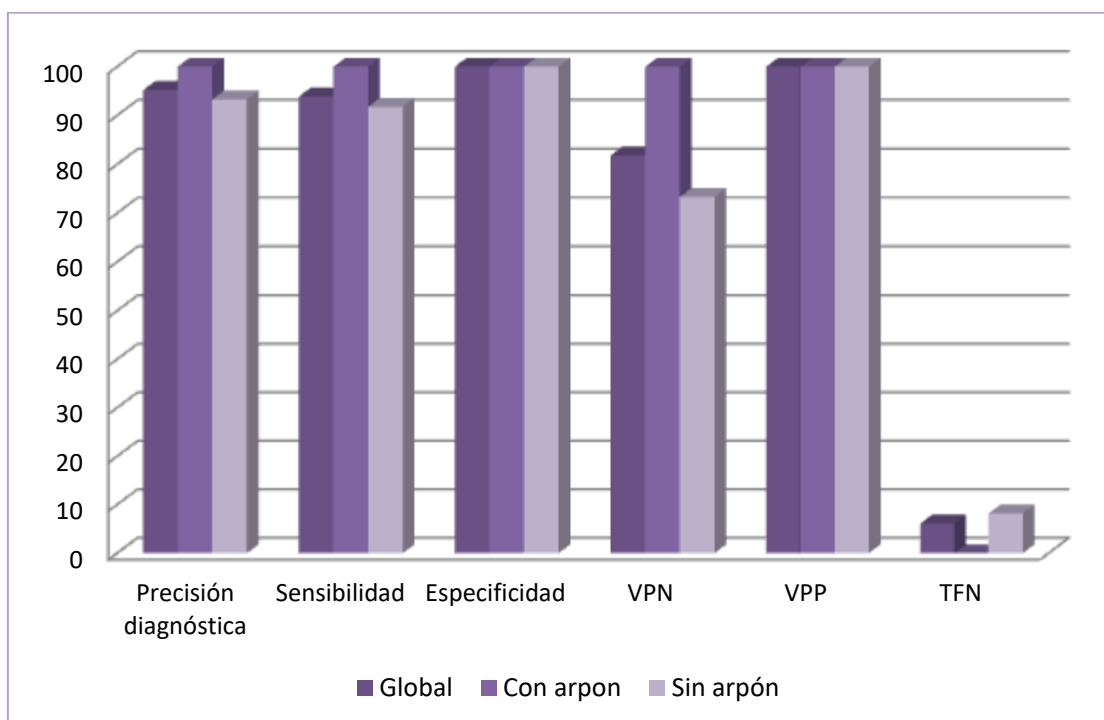
En el grupo de pacientes en que se completó la BSGC pero no se había realizado el marcaje preoperatorio con arpón del ganglio portador del clip, la sensibilidad de la BSGC fue del 91,8% (IC95% 80,8-96,8%) y el VPN del 73,3% (48-89,1%). La especificidad y VPP alcanzaron el 100%. La precisión de la prueba en este grupo fue del 93,3% (IC95% 84,1-97,4%), con una TFN del 8,2% (IC95% 3,2-19,2%) (tabla IV.24).

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
BSGC	GC+	45	0	45
	GC-	4	11	15
	Total	49	11	60

**Tabla IV.24:** Tabla de contingencia GC vs LA en los casos sin marcaje con arpón en que se realizó BSGC. BSGC: *Biopsia selectiva de ganglio centinela*; GC+: *Ganglio centinela afecto*; GC-: *ganglio centinela no afecto*; pN+: *afectación patológica de los ganglios axilares*; pN-: *no afectación patológica de los ganglios axilares*.

#### 2.1.4. Comparación de los parámetros de validez por subgrupos.

En la figura IV.9 se muestran las diferencias en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, TFN y precisión de la BSGC en el conjunto total de pacientes y en los grupos con y sin arpón, evidenciándose una clara superioridad en todos los valores en el grupo de marcaje con arpón.

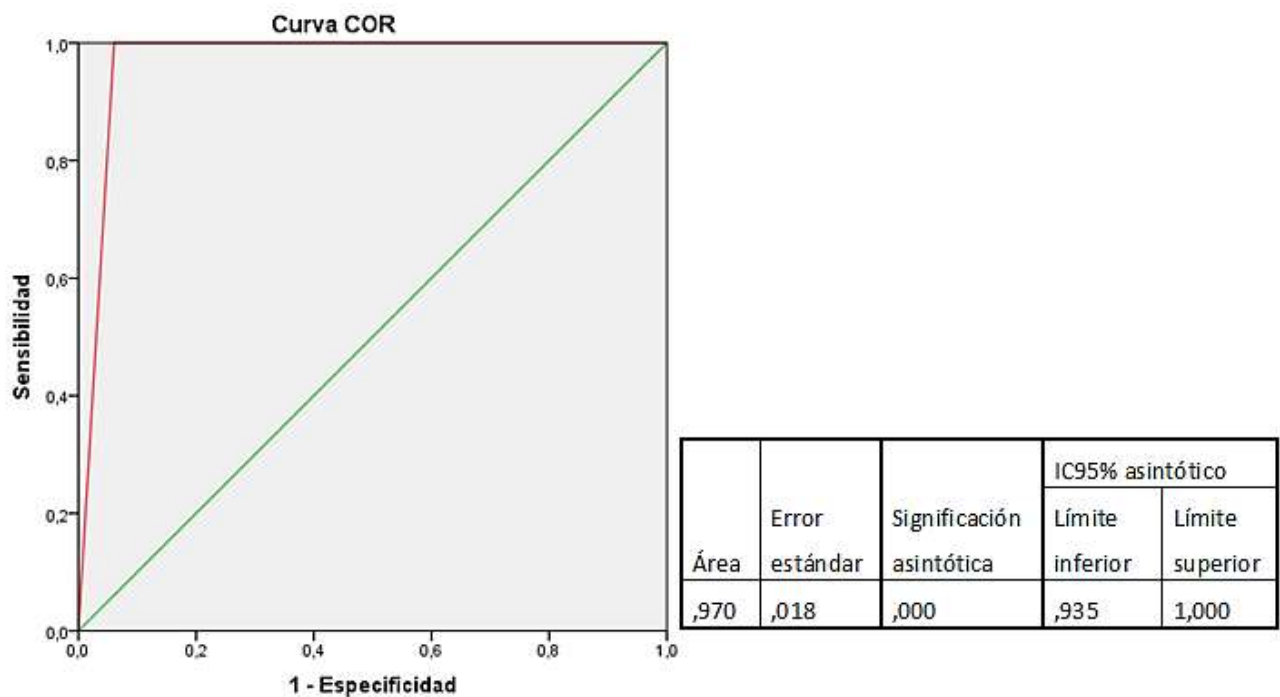


**Figura IV.9.** Diagrama de barras que compara los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC en los diferentes grupos: global, con arpón y sin arpón. VPN: *Valor predictivo negativo*; VPP: *valor predictivo positivo*; TFN: *tasa de falsos negativos*.

## Resultados

### 2.1.5. Curvas COR

Se calcularon las Curvas de características operativas del receptor (Curvas COR) para la variable de prueba "BSGC" y la variable de estado "afectación global de algún ganglio linfático en la AP definitiva". El área bajo la curva del conjunto global de pacientes fue de 0,97 mientras que para el subgrupo de pacientes con marcaje doble del ganglio afecto fue de 1 (figuras IV.10 y IV.11).



**Figura IV.10:** Curva COR del global de las pacientes (n=84).

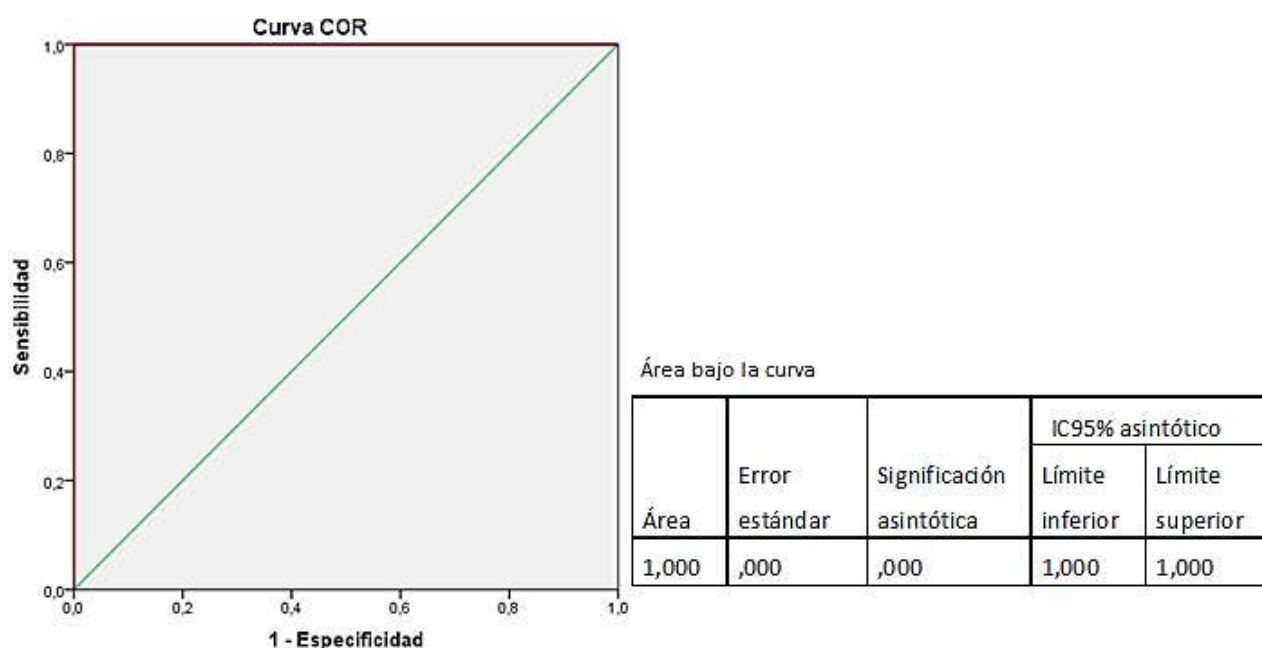


Figura IV.11: Curva COR para el subgrupo de pacientes con marcaje con arpón (n=24).

## 2.2. Validez diagnóstica de la biopsia del ganglio clipado

### 2.2.1. Global

De las 103 pacientes incluidas, el ganglio clipado se pudo analizar en 96 casos (en 7 casos no se identificó en ninguno de los especímenes quirúrgicos). Con el análisis exclusivo del ganglio clipado (independientemente de su localización en los ganglios centinela o la linfadenectomía axilar), se obtuvo una sensibilidad del 90,1% (IC95% 81%-95,1%) y un VPN del 78,1% (IC95% 61,2%-89,0%). La precisión global del análisis de este ganglio como predictor del estatus axilar fue del 92,7% (IC95% 85,7%-96,4%).

De forma global, de las 78 pacientes que presentaron enfermedad axilar residual, el ganglio clipado se localizó en 71 casos y fue negativo para enfermedad en 7 casos, lo que se traduce en una tasa de falsos negativos del análisis del ganglio clipado (global) del 9,9% (IC95% 4,9%-19%).

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
Biopsia ganglio clipado	Gclip +	64	0	64
	Gclip -	7	25	32
	Total	71	25	96

Tabla IV.25: Tabla de contingencia 2 x 2 biopsia ganglio clipado (global). *Gclip+*: Ganglio clipado afecto; *Gclip-*: ganglio clipado no afecto; *pN+*: afectación patológica de los ganglios axilares; *pN-*: no afectación patológica de los ganglios axilares.



2.2.2. Subgrupo de pacientes con marcaje con arpón

En el grupo de pacientes en que se realizó el marcaje con arpón del ganglio clipado (n=28), la sensibilidad del análisis del ganglio clipado fue del 100% (IC95% 83,9-100%) y el VPN también alcanzó el 100% (IC95% 67,6-100%). No existió ningún falso negativo en este grupo de pacientes y la precisión de la prueba fue del 100% (IC95% 87,9-100%) (tabla IV.26).

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
Biopsia ganglio clipado	Gclip +	20	0	20
	Gclip -	0	8	8
	Total	20	8	28

**Tabla IV.26:** Tabla de contingencia 2 x 2 biopsia ganglio clipado en el grupo de marcaje con arpón. *Gclip+*: Ganglio clipado afecto; *Gclip-*: ganglio clipado no afecto; *pN+*: afectación patológica de los ganglios axilares; *pN-*: no afectación patológica de los ganglios axilares.

2.2.3. Subgrupo de pacientes sin marcaje con arpón

El análisis del ganglio clipado en el grupo de pacientes en que no se realizó marcaje con arpón de dicho ganglio predijo correctamente el estatus axilar en 61 de 68 pacientes, obteniendo una precisión del 89,7% (IC95% 80,2-94,9%), una sensibilidad del 86,3% (IC95% 74,3-93,2%) y un VPN del 70,8% (IC95% 50,8-85,1%). La TFN en este grupo ascendió al 13,7% (IC95% 6,8-25,7%).

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
Biopsia ganglio clipado	Gclip +	44	0	44
	Gclip -	7	17	24
	Total	51	17	68

**Tabla IV.27:** Tabla de contingencia 2 x 2 biopsia ganglio clipado en el grupo sin marcaje con arpón. *Gclip+*: Ganglio clipado afecto; *Gclip-*: ganglio clipado no afecto; *pN+*: afectación patológica de los ganglios axilares; *pN-*: no afectación patológica de los ganglios axilares.

2.3. Validez diagnóstica de la BSGC + BGclip

2.3.1. Global

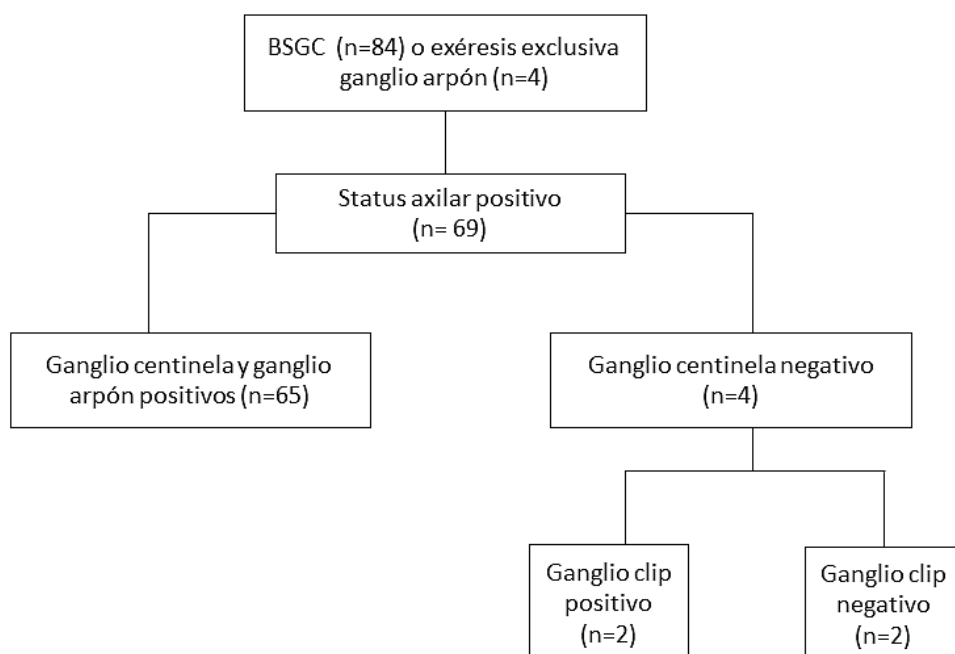
Si se agrupan los casos en que se realizó BSGC y exéresis dirigida del ganglio clipado (n=88), la precisión en la valoración del estatus axilar fue del 95,5% (IC95% 88,9%-98,2%). La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la BSGC + biopsia selectiva del ganglio clipado al diagnóstico

fueron 94,2% (IC95% 86,0%-97,7%), 100% (IC95% 83,2-100%), 100% (IC 95% 94,4-100%) y 82,6% (IC 95% 62,9-93%), respectivamente. La TFN fue del 5,8% (IC 95% 2,3%-14%).

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
BSGC +/- Biopsia ganglio clipado	GC/Gclip +	65	0	65
	GC/Gclip -	4	19	23
	<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>19</b>	<b>88</b>

**Tabla IV.28:** Tabla de contingencia 2 x 2 BSGC +/- Biopsia Gclip. *BSGC*: biopsia selectiva de ganglio centinela; *GC/Gclip+*: Ganglio centinela o Ganglio clipado afecto; *GC/Gclip-*: ganglio centinela o ganglio clipado no afecto; *pN+*: afectación patológica de los ganglios axilares; *pN-*: no afectación patológica de los ganglios axilares.

Dentro de este grupo de pacientes en que se realizó la BSGC o la exéresis dirigida del ganglio clipado (localizado por arpón), 69 pacientes presentaron enfermedad axilar residual en el análisis patológico. De ellas, en 4 casos el ganglio centinela fue negativo. En 2 casos el GC coincidió con el ganglio clipado, mientras que en los otros dos el ganglio clipado se localizó en la linfadenectomía axilar. En estos dos últimos casos, el ganglio clipado presentaba afectación metastásica. Si en estos casos se hubiese localizado con arpón el ganglio clipado y se hubiese contabilizado dentro del grupo GC/Gclip, la TFN hubiera descendido al 2,9% (figura IV.12).



**Figura IV.12.** Esquema de los casos con estatus axilar patológico y resultado del análisis del ganglio centinela y del ganglio clipado. *BSGC*: biopsia selectiva de ganglio centinela; *n*=número de casos.

2.3.2. Subgrupo de pacientes con marcaje con arpón (DAD)

En el grupo de pacientes en que se realizó la BSGC y además el marcaje con arpón del ganglio clipado (n=28), lo que correspondería con el procedimiento conocido como “disección axilar dirigida”, la sensibilidad de este procedimiento fue del 100% (IC95% 83,9-100%) y el VPN también alcanzó el 100% (IC95% 67,6-100%). No existió ningún falso negativo y la precisión de la prueba fue del 100% (IC95% 87,9-100%) (tabla IV.29).

		Estatus axilar		Total
		pN+	pN-	
BSGC +/- Biopsia ganglio clipado	GC/ Gclip +	20	0	20
	GC/ Gclip -	0	8	8
	Total	20	8	28

**Tabla IV.29:** Tabla de contingencia 2 x 2 BSGC +/- Biopsia Gclip en el grupo de marcaje con arpón (Disección axilar dirigida). *BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; GC/Gclip+:* Ganglio centinela o Ganglio clipado afecto; *GC/Gclip-:* ganglio centinela o ganglio clipado no afecto; *pN+:* afectación patológica de los ganglios axilares; *pN-:* no afectación patológica de los ganglios axilares.

2.4. Análisis de factores que influyen en la tasa de identificación del ganglio centinela

2.4.1. Análisis de variables cualitativas

El porcentaje de identificación del GC fue significativamente menor en las pacientes mayores de 50 años (p=0,014), pacientes con antecedentes personales de neoplasia de mama ipsilateral (p=0,03), en los tumores multicéntricos (p=0,003) y en casos de presencia de invasión linfovascular (p=0,02). Los diferentes subtipos moleculares también presentaron variaciones significativas en la tasa de detección del GC (p=0,02). El aumento del número de ganglios afectados en la ecografía inicial demostró una asociación estadísticamente significativa con una menor tasa de detección (p=0,03). También se evidenciaron diferencias significativas en relación con la migración en la linfogammagrafía, existiendo una menor tasa de identificación del GC en las pacientes en que no se produjo migración del radiotrazador en la linfogammagrafía frente al grupo en que sí se evidenció una adecuada migración del trazador (p=0,00) (tabla IV.30).

En el resto de variables cualitativas estudiadas no existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de detección del ganglio centinela.

Características clínico-patológicas	Identificación GC (84/103)			p
	n	%		
<b>Edad</b>				
<50 años	39/42	92,85	0,014	***
≥50 años	45/61	73,77		
<b>Antecedentes de neoplasia mamaria ipsilateral</b>				
Sí	0/1	0	0,035	***
No	84/102	82,4		
<b>Antecedentes de neoplasia mamaria contralateral</b>				
Sí	3/3	100	0,403	ns
No	81/100	81		
<b>Localización tumoral</b>				
CSE-LICE	32/37	86,49		
Multicéntrico	17/28	60,71	0,003	***
Otras	35/38	92,11		
<b>Tumor multicéntrico</b>				
Sí	17/28	60,71	0,001	***
No	67/75	89,33		
<b>Tipo histológico</b>				
CDI	64/81	79,01	0,202	ns
Otros	20/22	90,91		
<b>Grado histológico</b>				
I	9/13	69,23		
II	58/69	84,06	0,448	ns
III	17/21	80,95		
<b>Invasión linfovascular</b>				
Sí	12/19	63,16	0,024	***
No	70/82	85,37		
<b>Subtipo molecular</b>				
Luminal A	10/15	66,67		
Luminal B-Her2-	42/46	91,30		
Luminal B-Her2+	16/17	94,12	0,023	***
Her2+	6/10	60		
Triple negativo	9/14	64,29		
Población mixta	1/1	100		
<b>Amplificación Her-2</b>				
Sí	22/27	81,48	0,991	ns
No	62/76	81,58		
<b>Tamaño tumor primario (T)</b>				
T1	16/16	100		
T2	52/65	80	0,088	ns
T3	14/18	77,78		
T4	2/2	100		
<b>Estadio N clínico</b>				
N1	72/86	83,72		
N2	3/4	75	0,428	ns
N3	9/13	69,23		

<b>Número de ganglios afectados en la ecografía inicial</b>				
1	41/46	89,13		
2	19/21	90,48	0,039	***
≥3	21/31	67,74		
Conglomerado adenopático	3/5	60		
<b>Tipo de NA</b>				
Quimioterapia	61/75	81,33		
Quimioterapia + Biológicos	21/25	84	0,762	ns
Biológicos sin quimioterapia	2/3	66,67		
<b>Respuesta ecográfica axilar a la NA</b>				
Completa	40/48	83,33	0,605	ns
Parcial	26/33	78,79		
<b>Lugar de inyección del radiotrazador</b>				
Inyección superficial	71/86	82,56		
Inyección profunda	9/10	90	0,192	ns
Combinada	4/7	57,14		
<b>Migración en linfogramagrafía</b>				
Sí	80/88	90,90	0,00	***
No	4/15	26,67		

**Tabla IV.30:** Correlación entre factores clínico-patológicos y la tasa de identificación del ganglio centinela. *n*: número de casos; %: porcentaje de identificación; *p*: significación estadística; CSE-LICE: cuadrante superoexterno-línea intercuadrántica externa; CDI: carcinoma ductal infiltrante.

#### 2.4.1.1. Regresión logística

El análisis multivariante mediante regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa con la detección del GC en los factores “edad: <50, ≥50” (OR 5,72, IC95% 1,01-32,25;  $p=0,023$ ), “multicentricidad” (OR 0,07, IC95% 0,009-5,85;  $p=0,004$ ) y “migración del radiotrazador en la linfogramagrafía” (OR 64,23 IC95% 6,06-680,82;  $p=0,000$ ). El resto de factores no demostraron impacto sobre la tasa de detección del GC.

#### 2.4.2. Variables cuantitativas

En el análisis de la edad como una variable continua también existió una diferencia significativa en la media de edad de las pacientes en los grupos de “detección del GC” y “no detección del GC”. Así, la edad media en el grupo de pacientes con detección intraoperatoria del GC fue de 53,10 años (DE 12,71) frente a una media de 60,26 años (DE 10,92) en el grupo en que no hubo detección intraoperatoria del GC ( $p=0,02$ ).

En cuanto al tamaño tumoral al diagnóstico, no existieron diferencias en la media del tamaño tumoral en los grupos de detección y no detección del GC (tabla IV.31).

Tamaño tumoral (mm)	Detección IO GC	Media (DE)	p
Exploración clínica	Sí	40,0 (26,10)	0,24
	No	48,4 (31,56)	
Ecografía	Sí	31,90 (19,04)	0,32
	No	27,06 (13,09)	
RMN	Sí	37,44 (24,87)	0,56
	No	42,60 (20,58)	

**Tabla IV.31:** Comparación de la media del tamaño tumoral clínico, ecográfico y por RMN entre los grupos de detección y no detección intraoperatoria del GC.

En el análisis de la expresión de receptores, la media del porcentaje de expresión de RE fue significativamente mayor en el grupo en que sí se identificó el GC (tabla IV.32). Las medias en el porcentaje de expresión de RP y del Ki67 no presentaron diferencias significativas.

Variable	Detección IO GC	Media (DE)	p
Expresión RE (%)	Sí	75,30 (37,91)	0,005
	No	46,36 (46,99)	
Expresión RP (%)	Sí	30,08 (39,28)	0,37
	No	29,83 (41,80)	
Expresión Ki67 (%)	Sí	34,52 (19,82)	0,14
	No	26,68 (24,99)	

**Tabla IV.32:** Comparación de las medias del porcentaje de expresión de receptores de estrógenos y progesterona y expresión del Ki67 entre los grupos de detección y no detección intraoperatoria del GC.

## 2.5. Análisis de factores que influyen en la tasa de falsos negativos de la BSGC

### 2.5.1. Variables clínico-patológicas

En el análisis univariante de la TFN en relación a las variables clínico-patológicas cualitativas, se evidenciaron diferencias significativas exclusivamente en los tumores multicéntricos, que presentaron una mayor TFN en relación al resto ( $p=0,03$ ). En el resto de casos, las diferencias en la TFN no alcanzaron la significación estadística (tabla IV.33).

Características clínico-patológicas	Falsos negativos (4/66)		
	n	TFN (%)	p
<b>Edad</b>			
<50 años	1/29	3,45	0,431 ns
≥50 años	3/37	8,11	
<b>Antecedentes neoplasia ipsilateral</b>			
Sí	0	0	-
No	4/66	6,1	

<b>Antecedentes neoplasia contralateral</b>				
Sí	0/2	0	0,715	ns
No	4/64	6,2		
<b>Localización tumoral</b>				
CSE	0/21	0		
Multicéntrico	3/15	20	0,032	***
Otras	1/30	3,3		
<b>Tumor multicéntrico</b>				
Sí	3/15	20	0,01	***
No	1/51	1,96		
<b>Tipo histológico</b>				
CDI	4/50	8	0,243	ns
Otros	0/16	0		
<b>Grado histológico</b>				
I	1/9	11,1		
II	2/47	4,2	0,623	ns
III	1/10	10		
<b>Invasión linfovascular</b>				
Sí	1/11	9,1	0,657	ns
No	3/54	5,56		
<b>Subtipo molecular</b>				
Luminal A	0/9	0		
Luminal B-Her2-	2/37	5,4		
Luminal B-Her2+	1/11	9,1	0,705	ns
Her2+	0/3	0		
Triple negativo	1/6	16,7		
Población mixta	0/0	0		
<b>Amplificación Her-2</b>				
Sí	1/14	7,1	0,848	ns
No	3/52	5,8		
<b>Tamaño tumor primario (T)</b>				
T1	2/12	16		
T2	1/40	2,5	0,321	ns
T3	1/12	8,3		
T4	0/2	0		
<b>Estadio N clínico</b>				
N1	2/56	3,6		
N2	1/3	33,3	0,069	ns
N3	1/7	14,3		
<b>Número de ganglios afectados en la ecografía inicial</b>				
1	1/32	3,1		
2	1/17	5,9	0,218	ns
≥3	1/14	7,1		
Conglomerado adenopático	1/3	33,3		
<b>Tipo de NA administrada</b>				
QT	3/52	5,8		
QT + Biológicos	1/12	8,3	0,884	ns
Biológicos sin QT	0/2	0		

<b>Enfermedad axilar residual en ecografía</b>				
Sí	2/21	9,5		
No	2/37	5,4	0,611	ns
No evaluada	0/8	0		
<b>Lugar de inyección del radiotrazador</b>				
Inyección superficial	3/53	5,6		
Inyección profunda	0/9	0	0,211	ns
Combinada	1/4	25		
<b>Migración en linfogammagrafía</b>				
Sí	4/62	6,4	0,60	ns
No	0/4	0		

**Tabla IV.33:** Correlación entre factores clínico-patológicos y la tasa de falsos negativos. *n*: número de casos; %: porcentaje de identificación; *p*: significación estadística; CSE-LICE: cuadrante superoexterno-línea intercuadrántica externa; CDI: carcinoma ductal infiltrante.

En el análisis multivariante mediante regresión logística, la presencia de multicentricidad también demostró una asociación significativa con el riesgo de falsos negativos (OR 35,16, IC95% 1,43-859,55;  $p=0,023$ ).

En el análisis de las variables cuantitativas continuas “edad”, “tamaño tumoral” (clínico, ecográfico y por RMN) y “porcentaje de expresión de RE, RP y Ki67” no se objetivaron diferencias en relación con la TFN.

#### 2.5.2. Método de análisis patológico del ganglio centinela

La TFN fue menor en el grupo de pacientes en se analizó el GC mediante la técnica OSNA, sin ser esta diferencia en la TFN estadísticamente significativa ( $p=0,58$ ).

Método de análisis del GC	Falsos negativos	
	n	TFN
Análisis histopatológico +/- IHQ	3/41	7,3%
OSNA	1/25	4%

**Tabla IV.34:** Correlación entre el método de análisis del GC y la TFN. *n*: número de casos; TFN: tasa de falsos negativos; IHQ: inmunohistoquímica.

#### 2.5.3. Número de ganglios centinela extirpados

Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,49$ ), la tasa de falsos negativos experimentó una disminución progresiva conforme aumentaba el número de



## Resultados

ganglios centinela extraídos en la BSGC (tabla IV.35). A partir de 4 GC resecaados, no existió ningún caso de falso negativo en la muestra.

Nº GC extirpados	Falsos negativos	
	n	TFN
1	1/19	5,3%
2	2/20	10%
3	1/13	7,7%
4	0/9	0%
5	0/3	0%
6	0/1	0%
7	0/1	0%

**Tabla IV.35:** Correlación del nº de GC con la TFN. *n*: número de casos; *TFN*: tasa de falsos negativos; *Nº GC*: número de ganglios centinela resecaados.

### 2.5.4. Presencia del clip en el ganglio centinela

La presencia del clip de marcaje inicial en alguno de los ganglios centinela también ha demostrado variación en la TFN. Así, en los casos en que alguno de los GC coincidió con el ganglio marcado al inicio, la TFN fue de 4,3%, mientras que en los casos en que no se localizó el clip en ninguno de los GC, la TFN ascendió al 10,5%. Sin embargo, esta diferencia en la TFN no fue estadísticamente significativa ( $p=0,33$ ).

Presencia del clip en el GC	Falsos negativos	
	n	TFN
Sí	2/47	4,3%
No	2/19	10,5%

**Tabla IV.36:** Correlación entre la presencia del clip en el GC y la TFN. *n*: número de casos; *TFN*: tasa de falsos negativos; *GC*: ganglio centinela.

### 2.5.5. Consideración de las micrometástasis y las células tumorales aisladas como GC+

En el presente estudio, cualquier tipo de afectación en el GC se clasificó como “ganglio centinela afectado” y todo el análisis estadístico se realizó en base a esta clasificación. La tasa de falsos negativos global fue del 6,1% (4/66), pero esta tasa habría ascendido al 9,1% (6/66) en el caso de no considerar las células tumorales aisladas como afectación del GC, y al 27,3% (18/66) en el caso de no incluir tampoco los GC con micrometástasis como afectados.

### 2.5.6. Marcaje con arpón del ganglio clipado

En el grupo de pacientes en que se localizó con arpón el ganglio clipado no hubo ningún falso negativo de la BSGC, evidenciándose una diferencia no significativa con el grupo en que no se practicó el marcaje con arpón, en el cual la TFN fue del 8,2% ( $p=0,22$ ).

Marcaje con arpón del ganglio clipado	Falsos negativos	
	n	TFN
Sí	0/17	0%
No	4/49	8,2%

**Tabla IV.37:** Correlación entre el marcaje con arpón del ganglio clipado y la TFN. *n*: número de casos; *TFN*: tasa de falsos negativos; *GC*: ganglio centinela.

### 2.6. Validez de la ecografía como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia

Los parámetros de validez diagnóstica de la ecografía axilar como método de re-estadificación axilar postneoadyuvancia se estimaron comparando los resultados de la misma con el resultado del análisis anatomopatológico de todos los ganglios axilares extirpados (ganglios centinela + resto de ganglios de la linfadenectomía axilar).

En las 81 pacientes en que se realizó ecografía axilar postneoadyuvancia, ésta alcanzó una precisión del 50,61%. La sensibilidad fue del 44,1%, con una especificidad del 68,2%, un VPP de 78,8% y un VPN de 31,3%. La tasa de falsos negativos ascendió al 55,9% (tabla IV.38).

		Respuesta patológica completa axilar		Total
		Sí (pN0)	No (pN+)	
Respuesta ecográfica axilar completa	Sí	15	33	48
	No	7	26	33
	Total	22	59	81

**Tabla IV.38:** Respuesta ecográfica axilar postneoadyuvancia vs respuesta patológica axilar completa. *pN+*: afectación patológica de los ganglios axilares; *pN-*: no afectación patológica de los ganglios axilares.



# V. DISCUSIÓN



En las últimas décadas hemos asistido a un cambio importante en las prácticas diagnósticas y terapéuticas del cáncer de mama. La tendencia dominante en la actualidad es la combinación de cirugías cada vez más conservadoras con tratamientos locorregionales o sistémicos complementarios, que han demostrado resultados comparables en términos oncológicos mejorando tanto los resultados cosméticos como la calidad de vida de las pacientes<sup>185-187,210,211</sup>.

El tratamiento sistémico primario ha sido uno de los principales avances en el tratamiento del cáncer de mama. El mejor conocimiento de la biología tumoral ha permitido ampliar las indicaciones de este tratamiento, que han ido evolucionando desde los inicios del empleo de esta terapia. La afectación de los ganglios axilares constituye una de las principales indicaciones de neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama<sup>251</sup>.

La BSGC se considera actualmente la técnica de elección para la estadificación axilar en el cáncer de mama en estadios precoces. La posibilidad de afectación axilar en pacientes con resultado negativo en la BSGC es mínima (<2%)<sup>8</sup> y múltiples estudios han demostrado resultados equiparables en cuanto a recidiva locorregional y supervivencia en comparación con la LA<sup>336,402</sup>, que fue la técnica clásica empleada sistemáticamente para la estadificación axilar. La BSGC ha permitido reducir considerablemente las complicaciones a medio-largo plazo asociadas a la LA<sup>219,221,225,226,340-343,403</sup>. El linfedema, considerada una de las principales complicaciones de la cirugía axilar, se reduce alrededor de un 25% con la realización de la BSGC en comparación con la LA<sup>225,347,350</sup>. Además, las tasas de linfedema persistente son menores tras la BSGC que tras la LA<sup>403</sup>. Esto no solo implica una mejoría en la calidad de vida de un porcentaje sustancial de pacientes<sup>342,404</sup>, sino también una reducción de recursos sanitarios dedicados a su manejo por tratarse de una patología crónica<sup>405</sup>.

En pacientes sin afectación axilar al diagnóstico, la BSGC ha sido validada como técnica de estadificación axilar tanto en pacientes que no reciben neoadyuvancia como en las que sí reciben este tratamiento<sup>217,229,317,354</sup>. Sin embargo, en pacientes con afectación axilar al diagnóstico que reciben neoadyuvancia con negativización clínica axilar tras la misma todavía existe controversia en cuanto a la realización de la técnica, debido fundamentalmente a las altas tasas de falsos negativos reportadas en algunas series<sup>358,367,375</sup>. A pesar de que algunos grupos ya la incluyen dentro de su práctica habitual, existe una amplia variabilidad tanto en los resultados como en los aspectos técnicos relacionados con el procedimiento, constituyendo un tema de debate recurrente<sup>406-408</sup>. La validación de la BSGC en este tipo de pacientes podría conseguir evitar alrededor de un 40% de las linfadenectomías innecesarias, con la consiguiente morbilidad asociada a las mismas.

Este es el motivo por el que surgió el tema del presente trabajo: validar la técnica de BSGC en una muestra de pacientes con axila afecta al diagnóstico y buena respuesta axilar tras el tratamiento neoadyuvante y analizar los factores con posible influencia sobre los resultados obtenidos.

## 1. Aspectos técnicos relevantes del procedimiento

### 1.1. Marcaje del ganglio inicialmente afecto al diagnóstico

Uno de los principales puntos de estudio en los últimos años ha sido el marcaje ganglionar. El marcaje del ganglio afecto previo a la NA y su extirpación quirúrgica ha demostrado disminuir la tasa de falsos negativos durante la BSGC, siendo ya una práctica recomendada por algunas guías clínicas<sup>74,354</sup>.

El ensayo ACOSOG Z1071<sup>301</sup> fue el primero en hipotetizar acerca del posible beneficio del marcaje. En un subanálisis de dicho ensayo<sup>382</sup>, de las 203 pacientes con ganglio clipado al diagnóstico, 170 pacientes se clasificaron en el grupo de cN1 con dos o más ganglios centinela resecaados. En este grupo, en 107 casos (75,9%) el clip se localizó en alguno de los GC, en 34 casos (24,1%) se localizó en alguno de los ganglios no centinela en la LA y en 29 casos la localización del clip no fue documentada. En los casos en que el ganglio clipado se extrajo con los GC, la TFN fue del 6,8% frente a una TFN del 19% en los casos en que este se localizó en la LA. En los casos en que no se documentó la localización del clip, la TFN fue del 14,3% (similar al grupo del ACOSOG Z1071 en el que no se había realizado el marcaje con clip del ganglio afecto). En este grupo de pacientes también se observaron diferencias en la localización del clip en función del número de GC extirpados. Así, cuando se resecaron 2 GC, el clip se encontró en el GC en el 65% de casos y en la LA en el 35%; en las pacientes en que se extirparon 3 GC, el clip estaba presente en los GC en el 78% y en la LA en el 22% y en los casos en que se extirparon 4 o más GC, el ganglio clipado coincidió con los GC en el 81% de casos y se localizó en la LA en el 19%. Este análisis evidenció una mayor presencia del clip en el GC a mayor número de GC extirpados. Además, con el uso combinado de radioisótopo y colorante azul también aumento la tasa de concordancia del clip con el ganglio centinela. En el grupo de pacientes con solo 1 GC evaluado (n=86), en 25 casos se colocó el clip en el ganglio afecto al diagnóstico. La tasa global de FN en este grupo fue del 35%, pero en los 14 casos en que el ganglio clipado coincidió con el GC único, la TFN disminuyó al 16,7%. De forma global, en el conjunto de las pacientes estudiadas (n=203), la TFN mostró una clara variación en función de la presencia o no del clip en el GC. La TFN en las pacientes en las que el clip se localizó en los GC fue del 7,2%, en las que el ganglio clipado se encontró en la LA la TFN fue del 26,9% y en las que no se documentó la localización del clip fue del 20%.

A raíz de este estudio, otros grupos han evaluado posteriormente la eficacia del clipaje del ganglio afecto y su influencia en la tasa de FN<sup>383-385</sup>.

Cabioglu et al<sup>383</sup> publicaron en 2018 los resultados de un estudio prospectivo que incluyó 98 pacientes, en que el principal objetivo era determinar la viabilidad y eficacia del marcaje con clip del ganglio afecto (el más sospechoso, confirmada su afectación histológicamente) para la reducción de la TFN. En 87 casos se identificó intraoperatoriamente el GC con sonda gamma, excluyéndose una de ellas por localizarse el GC en la cadena mamaria interna y no presentar ningún GC a nivel axilar. En 3 casos no se identificó el ganglio clipado en las piezas de GC ni en la LA. En el 81,4% de los casos (70/86), el ganglio clipado coincidió con alguno de los GC, mientras que en el 18,6%, el clip se localizó en los ganglios no centinela en la linfadenectomía. La TFN global en el estudio fue del 11,4%. En el grupo de pacientes cN1 al diagnóstico, la TFN

en el grupo de pacientes en que el clip se localizó en alguno de los GC fue del 4,2%. En los casos en que el ganglio clipado se encontró en la LA, sin embargo, la TFN fue del 16,7%.

El motivo por el cual la evaluación específica del ganglio clipado mejora los resultados en la estadificación axilar de la BSGC exclusiva se fundamenta en que el ganglio clipado no se extrae como ganglio centinela en el 20-25% de casos<sup>382,383</sup>. Esto implica que en ¼ de los casos no estaríamos evaluando con la BSGC el ganglio inicialmente afecto, el cual es lógicamente el idóneo para valorar la respuesta a la neoadyuvancia, y esto condiciona una mayor tasa de FN.

En el presente estudio, en todos los casos se realizó al diagnóstico el marcaje del ganglio afectado con un clip visible tanto por ecografía como por mamografía. La colocación del clip puede realizarse tanto en el momento de la biopsia como en un segundo procedimiento una vez confirmada histológicamente la presencia de metástasis ganglionar. La primera opción fue la preferida en el presente estudio, fundamentalmente para evitar una segunda visita de la paciente al servicio de radiología y agilizar así el proceso. En todos los casos el procedimiento se realizó con éxito mediante guía ecográfica. En los casos en que existieron varios ganglios axilares sospechosos, se marcó exclusivamente con clip la adenopatía biopsiada.

De las 84 pacientes en las que realizamos BSGC, el ganglio clipado coincidió con alguno de los GC en el 73,8% de los casos, coincidiendo estos datos con los publicados por otros grupos<sup>382,383</sup>. En el 19% de casos se localizó el clip en alguno de los ganglios de la LA y en el 7,1% no se evidenció en ninguna de las dos muestras.

En nuestra serie, de forma similar a las reportadas en el estudio de Boughey et al<sup>382</sup>, se han observado también diferencias en la concordancia del clip con el GC en relación con el número de GC extirpados. En las pacientes en que se extirpó 1 solo GC, en el 69,6% de casos éste coincidió con el ganglio clipado, en los casos en que se extirparon 2 GC, en el 65,4% uno de los GC era el portador del clip, cuando se resecaron 3 GC el clip estaba presente en uno de los GC en el 78,9% de casos, con 4 GC la coincidencia fue del 80% y con  $\geq 5$  GC, en el 100% de casos el ganglio clipado se extrajo con los GC.

A su vez, en el presente trabajo también se han encontrado diferencias en cuanto a la TFN en función de la presencia del clip en los GC o en la LA. En los casos en que el ganglio clipado se extrajo como uno de los GC, la TFN fue del 4,3% frente al 10,5% en los casos en que el clip no se localizó en ninguno de los GC, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tanto nuestros resultados como los publicados recientemente en la literatura científica<sup>382,383</sup> remarcan la importancia del marcaje al diagnóstico del ganglio afecto asegurando posteriormente la exéresis del mismo para su análisis, ya que en los casos en que se realiza el marcaje y se confirma la exéresis del ganglio clipado junto con los ganglios centinela, mejora la tasa de falsos negativos, que ha sido clásicamente una de las principales limitaciones de la BSGC en las pacientes que se presentan con afectación axilar al diagnóstico y reciben neoadyuvancia.



### 1.2. Localización del ganglio clipado

A raíz de la evidencia de que en aproximadamente el 25% de los casos el ganglio clipado no coincide con ninguno de los ganglios centinela y la evidente mejoría de la TFN en los casos en que el clip sí se localiza en alguno de los GC, la preocupación por la localización de este ganglio ha ido en aumento, motivo por el cual se han desarrollado diversos métodos para localizarlo y asegurar su extirpación. La colocación de semillas radiactivas o magnéticas, de un arpón metálico o la localización con ecografía intraoperatoria han sido las principales técnicas empleadas<sup>409</sup>.

Caudle et al<sup>391</sup> definieron el concepto de “disección axilar dirigida” (TAD, *axillary targeted dissection*), consistente en la combinación de la BSGC y la exéresis dirigida del ganglio clipado. Este grupo propuso la colocación de un clip metálico ecovisible antes del inicio del tratamiento NA y el marcaje de este mismo ganglio con semillas radiactivas tras finalizar la NA unos días antes de la cirugía, ya que la regulación estadounidense no permite mantener las semillas radiactivas de <sup>125</sup>I durante todo el tratamiento sistémico. Para validar esta técnica, estudiaron 191 pacientes con axila afecta al diagnóstico que recibieron NA y en las que se realizó LA. De ellas, en 118 pacientes se realizó BSGC y en 85 pacientes se asoció la BSGC al marcaje del ganglio clipado con <sup>125</sup>I. De forma global, la TFN empleando exclusivamente la BSGC para predecir el estatus axilar fue del 10,1%, la TFN empleando exclusivamente el estudio del ganglio clipado fue del 4,2% y estudiando tanto el GC como el ganglio clipado conjuntamente, la TFN global se redujo al 1,4%. La disección axilar dirigida del ganglio marcado con semillas de <sup>125</sup>I

junto con el GC obtuvo una TFN del 2% frente al 10,6% de la BSGC de forma exclusiva. Con estos resultados, los autores propusieron este abordaje (TAD) como el más eficaz, señalando que en todos los casos se recuperó la semilla de <sup>125</sup>I y no se produjeron interferencias en la localización del GC. En el estudio, de las pacientes a las que se realizó la BSGC, el ganglio clipado no se identificó en los GC en el 23% de los casos. En un análisis de los factores que podrían influir en este hecho, el único factor con el que se encontró asociación fue la presencia de  $\geq 4$  ganglios afectados en la ecografía inicial.

Con la misma estrategia de marcaje del ganglio clipado con semillas de <sup>125</sup>I al acabar la NA, el grupo de Diego et al<sup>410</sup> estudió de forma retrospectiva a una población de 30 pacientes con axila afecta al diagnóstico y negativización clínica de la misma tras la NA. Los autores reportaron una concordancia del 73,3% del GC con el ganglio marcado con semillas (22/30). El ganglio marcado con la semilla se identificó en 29 de las 30 pacientes, de las cuales en 11 casos existió afectación en dicho ganglio. En 6 de estos casos el GC también fue metastásico. Aunque no pudieron calcular la TFN exacta porque no se realizó LA en todos los casos y se trata de un estudio con ciertas limitaciones (retrospectivo, unicéntrico, escaso tamaño muestral), los autores señalaron la mayor precisión del estadiaje axilar asociando el marcaje con semillas de <sup>125</sup>I que con el GC exclusivamente.

Otro estudio de la Mayo Clinic (Nguyen et al) reportó su experiencia en la asociación de la BSGC con la exéresis del ganglio clipado<sup>411</sup>. El estudio incluyó 38 pacientes a las cuales se realizó BSGC. En 25 de los casos se intentó, tras la NA, el marcaje preoperatorio del ganglio clipado con semillas radiactivas guiado por ecografía. En 18 casos se logró con éxito con la ecografía. En 7 de los casos, sin embargo, la ecografía no identificó el clip en ninguno de los

ganglios. En 2 de ellos se consiguió localizarlo mediante TC y en 5 casos (20%) no se pudo localizar por ningún método y no se completó el marcaje con las semillas. En cuanto a la localización intraoperatoria del ganglio clipado, en los 20 casos en que se había conseguido el marcaje con semillas radiactivas, en todos los casos se extirpó satisfactoriamente el ganglio con clip y semilla, así como otros GC. En los 18 casos restantes, en 4 no se documentó ningún intento de localización del ganglio clipado pre- ni intraoperatorio, en 11 casos se localizó intraoperatoriamente el ganglio clipado (en 6 casos coincidió con los GC, en 4 casos se identificó mediante ecografía intraoperatoria y en un caso por palpación) y en 3 casos no se consiguió localizar a pesar de los intentos realizados.

En el presente estudio, el método elegido para la localización del ganglio clipado ha sido el marcaje preoperatorio con arpón metálico guiado por ecografía. Este procedimiento no se realizó desde el inicio del estudio, sino que fue incorporado una vez estaba en marcha el estudio, de acuerdo con las publicaciones emergentes en el momento. Esto ha conllevado que el número de pacientes en que se colocó el arpón sea reducido ( $n=28$ ) y esto pueda influir negativamente en la significación de los resultados.

Se escogió este método de marcaje por varios motivos. En primer lugar, por la experiencia previa. Dado que el marcaje con arpón se emplea habitualmente en los centros participantes para la localización de lesiones no palpables de mama, tanto los radiólogos dedicados a la patología mamaria como los cirujanos están familiarizados con la técnica y, extrapolando los resultados en la mama, se trata de un procedimiento relativamente sencillo y con bajo número de complicaciones en manos de radiólogos experimentados. En segundo lugar, es un método accesible y económico. El empleo de otros marcadores como semillas radiactivas de descartó por no presentar acceso a este material en todos los centros. Por último, al realizarlo inmediatamente antes de la cirugía, no supone un aumento de las visitas de la paciente al hospital, ni tampoco ocasiona molestias derivadas del mismo ya que únicamente llevan el arpón durante 30-60 minutos antes de la inducción anestésica.

El marcaje del ganglio clipado con arpón pudo realizarse con éxito bajo visión ecográfica en el 100% de los casos. La ecografía permitió identificar en todos los casos el clip colocado al inicio del proceso y colocar el arpón en este mismo ganglio. No existió ninguna lesión de estructuras vasculonerviosas, hemorragia ni otras complicaciones asociadas a la colocación del arpón. A su vez, el ganglio referenciado con el arpón pudo extirparse con éxito en todos los casos durante el acto quirúrgico, sin evidenciarse tampoco complicaciones asociadas al procedimiento.

De los 28 casos marcados con arpón, en 24 casos el ganglio con arpón coincidió con alguno de los GC identificados con Tc99, mientras que en 4 casos no hubo coincidencia ya que no se detectó ningún GC por Tc99 durante la cirugía. En estos 4 casos, se extirpó exclusivamente el ganglio marcado con el arpón, que fue analizado de forma independiente (no se incluyó dentro de los GC para el análisis global de casos).

En el 100% de los casos (28/28), tanto en los 24 en que el ganglio del arpón coincidió con el GC como en los 4 que no coincidió, el clip estaba presente en el ganglio portador del arpón.

Otros grupos han empleado el marcaje con arpón del ganglio clipado, con resultados en su mayoría satisfactorios (tabla V.1).

## Discusión

Mediante el marcaje con arpón, Dashevsky et al<sup>395</sup> consiguieron identificar y extirpar satisfactoriamente el ganglio clipado en el 93% de los casos (26/28), sin ninguna complicación asociada al procedimiento.

En el estudio de Plecha et al<sup>393</sup>, la localización con arpón del ganglio clipado guiada por ecografía se realizó en el 68,2% de pacientes (73/107). La tasa de exéresis del ganglio clipado en el grupo de pacientes con marcaje con arpón fue del 93% (71/73), significativamente más alta que en el grupo en que no se realizó el marcaje con arpón, en el que se logró la exéresis del ganglio clipado en el 79,4% de casos (27/34) ( $p=0,0043$ ). A su vez, en el grupo de pacientes que habían recibido neoadyuvancia, la tasa de éxito en la exéresis del ganglio portador del clip fue del 97% en el grupo con arpón frente al 83,3% en el grupo sin marcaje con arpón ( $p=0,04$ ). Estos resultados son similares a los de nuestra serie, en la cual la tasa de exéresis del ganglio clipado fue del 100% en el grupo en que se marcó con arpón frente al 50,7% en el grupo en que no se empleó la localización con arpón del ganglio.

Hartmann et al<sup>394</sup> reportaron mayores dificultades en la realización del procedimiento. De las 30 pacientes incluidas en su estudio, el ganglio inicialmente clipado sólo se visualizó ecográficamente en 25 casos (83,3%). El marcaje con arpón se pudo realizar en 24 casos (80%) y la tasa de identificación del ganglio clipado fue del 70,8% (17 de 24 casos). Los autores atribuyeron estos resultados al posible desplazamiento del arpón y destacaron la dificultad en algunos casos para identificar el clip en la ecografía. Sin embargo, el tamaño muestral en esta serie era escaso y esto, probablemente asociado a la escasa experiencia en el marcaje ganglionar, fuera un factor limitante para la obtención de mejores resultados.

De cualquier manera, en nuestra serie se ha objetivado que el procedimiento es factible y seguro, y con el marcaje con arpón se ha obtenido una tasa de exéresis del ganglio clipado del 100%, por lo que debería ser tenido en cuenta en nuestra práctica clínica habitual.

Autor (año)	Nº casos con marcaje del Gclip	Método marcaje Gclip	Tasa localización preoperatoria Gclip (marcaje)(%)	Tasa identificación IO Gclip (%)	Tasa de concordancia Gclip - GC (%)
Plecha et al <sup>393</sup> (2015)	73	Arpón	-	97,3	-
Kim et al <sup>384</sup> (2018)	20 (24 clips)	Arpón	100	95,8	70,83
Hartmann et al <sup>394</sup> (2018)	30	Arpón	80	70,8	35,7
Dashevsky et al <sup>395</sup> (2018)	28	Arpón	100	93	-
Balasubmaranian et al <sup>397</sup> (2019)	25	Arpón	100	92	86,96
Kanesalingham et al <sup>396</sup> (2020)	12	Arpón SYR	-	100	86
Serie actual	28	Arpón	100	100	73,8

**Tabla V.1:** Resumen de los principales estudios que han empleado la localización con arpón del ganglio clipado. Nota: Algunos de los estudios de la tabla incluyen pacientes sin localización con arpón del ganglio clipado, pero sólo se han incluido los grupos en los que se realizó o se intentó realizar el marcaje con arpón. *Nº: número; Gclip: ganglio clipado; IO: intraoperatoria; %: porcentaje.*

## 2. Validez diagnóstica de la BSGC

### 2.1. Tasa de identificación intraoperatoria del ganglio centinela

La tasa de identificación del GC postNA ha demostrado en algunos estudios ser inferior a la obtenida en los casos realizados antes de la NA<sup>327,370,412</sup>.

En el estudio SENTINA<sup>327</sup>, tanto la tasa de detección de actividad axilar en la linfogammagrafía como la tasa de identificación intraoperatoria del GC fueron significativamente menores en las pacientes con axila afecta que negativizaron la axila tras la NA. En dicho estudio, la tasa de detección quirúrgica del GC en pacientes que recibieron NA previa a la BSGC (brazo C) fue del 80,1%, significativamente menor que en los grupos que no habían recibido QT antes de la BSGC (brazos A y B), en los que la TD fue del 99,1% ( $p < 0,0001$ ).

Estos resultados coinciden con otras series en las que las TD son menos favorables después de la NA en comparación con la BSGC como cirugía primaria<sup>370,412</sup>.

En el estudio de Lee et al<sup>370</sup>, la TD en pacientes que recibieron NA fue del 77,6% frente al 97% en las pacientes que no recibieron QT antes de la BSGC ( $p < 0,0001$ ), aunque la precisión diagnóstica de la técnica en ambos grupos fue similar. En el metaanálisis de Xing et al<sup>412</sup>, la TD en las pacientes sometidas a QTNA también fue menor que en las que no se administró este tratamiento (85% vs 89%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,11$ ).

Estas diferencias podrían estar causadas tanto por el efecto de la QT (fibrosis, obstrucción de los canales linfáticos, etc) como por la presencia de enfermedad tumoral en los ganglios linfáticos. Con respecto a estos posibles factores causales existe discrepancia en la literatura. En el SENTINA<sup>327</sup>, la afectación axilar no afectó la TD en el análisis univariante ni multivariante, por lo que los autores sugieren que el empeoramiento en la TD está más relacionado con la QT que con el estatus axilar. A su vez, Mamounas et al<sup>363</sup> no encontraron diferencias en la TD en función del estado ganglionar al diagnóstico. La TD global fue del 84,8%, con una TD para los grupos cN0 y cN+ al diagnóstico de 84,4% y 86,3%, respectivamente ( $p=0,75$ ).

Otros estudios, sin embargo, sí evidenciaron una disminución en la TD en las pacientes con afectación axilar inicial en comparación con las pacientes con axila no afecta. Classe et al<sup>357</sup> reportaron una TD postNA de 94,6% en las pacientes cN0 al diagnóstico, mientras que esta tasa disminuyó al 81,5% en las pacientes cN1 ( $p=0,008$ ). Un estudio posterior del mismo grupo (GANE 2 Study) también evidenció diferencias en la TD en las pacientes cN0 y pN1, con una TD en el primer grupo del 97,6% frente al 79,5% en el segundo grupo<sup>413</sup>.

En el presente estudio, en 84 de los 103 casos se logró identificar intraoperatoriamente el ganglio centinela mediante la sonda de detección gamma. En el resto de casos, no se evidenció radiactividad en ninguno de los ganglios axilares. La tasa de identificación global del GC fue del 81,6%, similar a la reportada en otras series que incluyen pacientes cN+ al diagnóstico que reciben NA, pero discretamente inferior a las tasas de detección del GC en casos sin tratamiento NA.

La tasa de migración del trazador hacia los ganglios axilares en la linfogammagrafía fue del 85,4% en nuestra serie. De los 88 casos en que se evidenció una adecuada migración, en 80 casos se detectó el GC con la sonda de detección (TD intraoperatoria 90,1%), mientras que en 8 casos no se identificó ningún GC por <sup>99</sup>Tc en el acto quirúrgico. La tasa de migración en nuestro estudio es inferior a la tasa habitual de migración en las pacientes que no reciben NA, lo que concuerda con los resultados del SENTINA<sup>327</sup>.

### 2.1.1. Factores que influyen en la tasa de identificación del ganglio centinela

En la presente serie, en el análisis univariante, las variables que demostraron impacto en la tasa de identificación del GC fueron: la edad ( $<50, \geq 50$ ), el antecedente de neoplasia mamaria unilateral, la multicentricidad, la presencia de invasión linfovascular, el aumento del número de ganglios afectados en la ecografía inicial (1,2, $\geq 3$ , conglomerado adenopático) y la migración del radiotrazador hacia la axila en la linfogammagrafía.

En el análisis multivariante, la edad ( $\geq 50$ ), la presencia de tumores multicéntricos y la ausencia de migración en la linfogammagrafía se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con una disminución en la tasa de detección del GC.

En la bibliografía también existe variabilidad en las diferentes series con respecto a los factores que influyen en la tasa de identificación del GC, tanto pre- como postneoadyuvancia.

En el ACOSOG Z1071, en el análisis univariante, las tasas de detección no difirieron por edad, obesidad, estadio T clínico, estadio N clínico, subtipo histológico, duración de la QT, presencia de adenopatías palpables tras la NA, lugar de inyección de los agentes de mapeo linfático,

subtipo molecular o tipo de cirugía mamaria. El análisis multivariante mediante regresión logística no reveló ningún factor estadísticamente asociado al riesgo de fracaso en la detección del GC, exceptuando el tipo de agente empleado para el mapeo linfático<sup>414</sup>.

En el ensayo NSABP B-27<sup>363</sup> tampoco se evidenciaron diferencias en la tasa de detección en función de la edad, tamaño tumoral, estadio axilar al diagnóstico o localización tumoral. Resultados similares fueron reportados en el SENTINA<sup>327</sup>, en el que los factores tumorales morfológicos y biológicos o la afectación metastásica del GC no afectaron la tasa de detección en el análisis multivariante.

En la serie de Lee et al<sup>370</sup>, sin embargo, sí se evidenció influencia de la edad en la tasa de identificación del GC. En el conjunto global de pacientes, la edad media en el grupo de “detección satisfactoria” fue de 47,0 años mientras que en el grupo de “no detección” fue de 51,3 años ( $p=0,002$ ). En las pacientes que recibieron QTNA, la edad media fue de 44,9 años en los casos de “detección satisfactoria” y de 49,6 años en los de “no detección” ( $p=0,004$ ). En nuestra serie, la media de edad en el grupo de pacientes en las que no se identificó el GC durante el acto quirúrgico también fue significativamente mayor que en el grupo en que sí se detectó (60,26 años vs 53,10 años;  $p=0,02$ ). Otros estudios multicéntricos previos realizados antes del tratamiento sistémico han reportado que la TD se ve afectada por la edad de la paciente<sup>415,416</sup>. Krag et al<sup>415</sup> evidenciaron en la regresión logística un mayor riesgo en el fallo de detección del GC en las pacientes de 50 o más años. Una posible explicación para esto es que la capacidad de los ganglios linfáticos para retener el coloide radiactivo puede disminuir en las pacientes mayores debido a que el tejido ganglionar es reemplazado por tejido graso como parte del proceso de envejecimiento, lo que podría afectar a la tasa de detección del GC.

El tamaño tumoral también se ha relacionado en algunas series con las diferencias en la TD. Lee et al<sup>370</sup> reportaron una variación en el éxito en la detección del GC en relación con el tamaño tumoral medio (3,12 cm vs 4,24 cm;  $p=0,001$ ). A su vez, Julian et al<sup>417</sup> evidenciaron una menor tasa de detección en los tumores  $\geq 4$  cm al diagnóstico (TD 66,6%) frente a los tumores de menor tamaño (TD 100%) ( $p=0,002$ ). En el presente estudio el tamaño tumoral al diagnóstico no ha demostrado influencia en la TD del GC.

Uno de los principales factores estudiados con potencial influencia sobre la TD del GC ha sido el tipo de trazador utilizado y su empleo en exclusiva o en combinación. En estudios realizados en pacientes que no reciben NA, el uso de radioisótopo sólo o conjuntamente con el colorante azul se ha asociado con una mayor probabilidad de éxito en la identificación del GC<sup>418</sup>. En los casos que sí reciben NA, en determinadas publicaciones se ha demostrado una tasa de detección superior cuando se utiliza el método combinado<sup>327,414</sup>, mientras que en otras no se han evidenciado diferencias<sup>363,378,412</sup> y en algunos de los estudios no se ha realizado ningún análisis a este respecto<sup>373</sup> o se ha empleado la misma técnica en todas las pacientes haciendo imposible su comparación<sup>357</sup>.

En el estudio SENTINA<sup>327</sup>, el empleo adicional de colorante azul en los casos de BSGC postneoadyuvancia (brazos B y C) se asoció con una mayor tasa de identificación que en los casos en que se empleó exclusivamente un radiocoloide. En el brazo C (pacientes cN+ al diagnóstico que recibieron NA), la TD aumentó del 77,4% con el uso de radiocoloide solo al 87,8% con la combinación de colorante azul y radiotrazador. En los casos de BSGC pre-

neoadyuvancia no se evidenciaron diferencias en la TD con la asociación del colorante azul al radioisótopo.

En el análisis univariante del ensayo ACOSG Z1071<sup>414</sup>, el único factor asociado con el fracaso en la identificación del GC fue el tipo de agente empleado para el mapeo (colorante azul vs radiocoloide vs ambos;  $p=0,0086$ ). La tasa de fallo en la detección del GC fue del 21,4% cuando se empleó exclusivamente colorante azul, del 8,6% con el uso de radiocoloide solo y del 6,2% con el empleo de ambos en combinación. La TD fue significativamente mayor con el mapeo combinado comparada con el mapeo con agente único (93,8% vs 88,9%;  $p=0,048$ ). En el análisis multivariante mediante regresión logística, la probabilidad de fracaso en la identificación del GC fue 3,8 veces mayor en los casos en que se usó solo colorante azul que en los casos en que se realizó el mapeo con radiocoloide asociado o no al azul.

En el NSABP B-27<sup>363</sup>, que incluyó pacientes tanto cN0 como cN+ al diagnóstico, se observó una mayor tasa de identificación en los casos en que el mapeo linfático incluyó un coloide radiactivo, sólo o en combinación con azul. Así, la TD en los casos en que se emplearon colorante azul en exclusiva, radioisótopo en exclusiva o una combinación de ambos fueron, respectivamente, 78,1%, 88,9% y 87,6% ( $p=0,03$ ). En el metaanálisis de Xing et al<sup>412</sup> no se evidenciaron diferencias en la tasa de identificación en función del uso de trazador único o doble. En otro metaanálisis<sup>378</sup>, que estudió exclusivamente casos con afectación ganglionar al diagnóstico, las tasas de identificación según el método de mapeo empleado fueron: 93,9% con el uso de radioisótopo, 78,8% con el uso exclusivo del azul y 93% con la combinación de ambas técnicas. No existieron diferencias significativas entre el uso del colorante azul y el isótopo radiactivo en exclusiva ( $p=0,18$ ) ni el azul y la combinación de ambos ( $p=0,15$ ).

En el presente estudio se ha empleado en todos los casos un trazador único, nanocoloide de albúmina marcado con <sup>99</sup>Tc. En ningún caso se utilizó colorante azul, en parte debido a la escasa aportación del mismo en la experiencia previa de los centros participantes. Dado que no se emplearon colorantes en ninguno de los casos, no se ha podido determinar si existen diferencias en la tasa de detección en función de la inyección de un trazador único o en combinación.

Si bien es cierto que algunas de las últimas recomendaciones publicadas en relación a la BSGC recomiendan el empleo de doble trazador para la BSGC postneoadyuvancia en pacientes cN+ al diagnóstico<sup>365,406</sup>, la asociación de radioisótopo y colorante azul no ha demostrado mejoría en la tasa de detección en todos los estudios<sup>378,412</sup>.

Es posible que asociando colorante azul hubiese incrementado la tasa de identificación en nuestra serie, lo que debería tenerse en cuenta para la futura práctica clínica. Sin embargo, en el contexto de pacientes con afectación axilar al diagnóstico y neoadyuvancia, actualmente y dado el auge de la disección axilar dirigida, parece más importante centrarse en el marcaje y localización del ganglio afecto, y el empleo del colorante asociado al radioisótopo podría reservarse para los casos en que no se ha realizado el marcaje ganglionar y por tanto se necesita una mayor precisión de la BSGC.

## 2.2. Tasa de falsos negativos

La mayor TFN de la BSGC postNA en pacientes cN+ al diagnóstico reportada en los primeros estudios fue el punto más importante en contra de la realización de esta técnica en este grupo de pacientes. En algunos estudios iniciales, la TFN en las pacientes con afectación axilar al diagnóstico que recibieron NA superaba el 25-30%<sup>358,375</sup>, considerándose totalmente inadmisibles por el alto porcentaje de casos en que se podría infraestimar la afectación axilar.

Sin embargo, la TFN no es tan alta en la mayoría de las series. En general, la TFN oscila en la literatura entre el 5-15%<sup>301,327,359,369-371,373,378-381</sup>, cifras discretamente más altas que en las pacientes que no reciben NA o en las que no presentaban afectación axilar al diagnóstico. Además, estos estudios se centran en el GC y no se realiza de forma sistemática el marcaje del ganglio afecto ni se propone ningún método para su detección, por lo que los falsos negativos son más frecuentes que en las series en que sí se emplea la disección axilar dirigida.

En nuestra serie, en el conjunto global de pacientes, la TFN fue del 6,1%, tasa discretamente inferior a la reportada en los principales estudios<sup>301,327,373</sup> y cercana al 5% aceptado en los procesos de validación de la BSGC en estadios precoces.

En el subgrupo de pacientes en que se realizó el marcaje con arpón del ganglio clipado, la TFN descendió al 0%. Esta clara reducción en la TFN nos parece realmente importante por las posibles implicaciones que esto conlleva. Si bien es cierto que el tamaño muestral en este subgrupo es reducido y que esto puede influir en la significación estadística, la tendencia a la reducción en la TFN empleando un método para asegurar la localización del ganglio clipado pone de manifiesto la relevancia de adoptar esta técnica como una práctica habitual en las pacientes que presentan enfermedad axilar de inicio con el objetivo de mejorar la precisión de la técnica, lo que podría evitar las linfadenectomías innecesarias en las pacientes en que tanto el GC como el ganglio clipado sean negativos en el análisis patológico.

### 2.2.1. Factores que influyen en la tasa de falsos negativos

En el presente trabajo, no ha existido relación significativa de la TFN con ninguno de los factores clínico-patológicos estudiados: edad (<50, ≥50), antecedentes de neoplasia mamaria ipsilateral y contralateral, localización tumoral por cuadrantes, tipo histológico (CDI, otros), subtipo molecular (luminal A, luminal B Her2-, luminal B Her2+, Her2+, triple negativo), presencia de invasión linfovascular, grado histológico (I, II, III), amplificación del Her2, estadio T al diagnóstico (T1, T2, T3, T4), estadio N al diagnóstico (N1, N2, N3), número de ganglios afectados en la ecografía inicial (1,2,≥3, conglomerado adenopático), tipo de NA (QT, QT + biológicos, biológicos sin QT), enfermedad axilar residual en ecografía o lugar de inyección del radiotrazador. El único de los factores que ha demostrado un aumento significativo de la TFN ha sido la multicentricidad (TFN en tumores multicéntricos 20% vs tumores no multicéntricos 3,3%;  $p=0,032$ ), siendo esta relación también significativa en el análisis multivariante ( $p=0,036$ ). El análisis multivariante mediante regresión logística no demostró asociación significativa de la TFN con el resto de las variables estudiadas.

Nuestros resultados coinciden con la mayoría de estudios publicados, en los que no se evidencia asociación entre la mayoría de factores clínico-patológicos estudiados. Así, en el



ACOSOG Z1071<sup>301</sup> no se detectó relación significativa de la edad, el IMC, el estadio T clínico al diagnóstico, la duración de la QT, la presencia de adenopatías palpables tras la NA o la inyección múltiple del trazador con la TFN. En la serie de Rebollo Aguirre et al<sup>368</sup> tampoco existieron diferencias significativas en la TFN en relación con la edad, el estatus menopáusico, el tamaño del tumor primario al diagnóstico o tras el tratamiento primario, tipo histológico, subtipo molecular, respuesta clínica del tumor, respuesta patológica del tumor o estatus axilar patológico definitivo, resultados similares a los del ensayo NSABP B-27<sup>363</sup>.

En algunos estudios, sin embargo, sí se han reportado diferencias en la TFN en relación con algunos factores relacionados con el tumor o la técnica de BSGC. Para facilitar la discusión, se analizarán a continuación los factores más relevantes de forma independiente.

### 2.2.1.1. Tamaño tumoral

La influencia del tamaño tumoral al diagnóstico sobre la TFN es contradictoria en la literatura. Mientras que la mayoría de estudios no evidencian ninguna asociación entre el tamaño del tumor y la TFN, algunas series como la de Alvarado et al<sup>367</sup>, reportan una asociación en el análisis multivariante entre el menor tamaño tumoral (<2 cm) al diagnóstico y una mayor TFN ( $p=0,008$ ). Por otra parte, en otros estudios, como el NSABP B-27<sup>363</sup>, se observa una tendencia no significativa hacia el incremento de la TFN con el aumento del tamaño tumoral clínico (TFN 5,0%, 9,7% y 13,8% para tumores  $\leq 2$  cm, entre 2-4,0 cm y  $>4$  cm, respectivamente;  $p=0,33$ ). A su vez, Gimberges et al<sup>358</sup> reportaron una correlación entre el mayor tamaño tumoral antes de la NA y una mayor TFN (5,7% para casos T1-T2 vs 28,5% para casos T3;  $p=0,045$ ).

En nuestra serie no se ha evidenciado relación significativa entre el tamaño tumoral clínico al diagnóstico y la TFN, ni en la variable “estadio T clínico” ni en el análisis del “tamaño tumoral clínico” como variable cuantitativa continua.

### 2.2.1.2. Localización tumoral

En algunas series se ha observado que la localización tumoral está correlacionada de forma significativa con la TFN, pero los resultados no son consistentes en los estudios. La localización en cuadrantes externos o superoexternos se asoció con una mayor TFN en varios estudios<sup>415,419,420</sup>, mientras que otros relacionaron la localización medial con un mayor número de FN<sup>416</sup>. Cheung et al<sup>420</sup> evidenciaron una TFN mayor (32,2%) en los tumores localizados en el CSE en comparación con otras localizaciones ( $p=0,019$ ). Los autores atribuyeron este hecho a que en la población china existe generalmente un menor volumen mamario que en la población occidental. Los tumores ubicados en la región superoexterna de la mama donde el tejido adiposo es mínimo podría estar asociado con una mayor oclusión de los vasos linfáticos en esta población, por lo que tras la neoadyuvancia, los fenómenos de contracción, cicatrización y fibrosis de los vasos y ganglios linfáticos podrían dificultar el flujo de los trazadores y por tanto contribuir a la inexactitud de la BSGC.

En el análisis de los factores relacionados con la TFN en nuestro estudio, la localización tumoral por cuadrantes no ha demostrado ninguna asociación con la TFN. Sin embargo, la presencia de tumores multicéntricos sí se ha relacionado significativamente con una mayor TFN. En el estudio de Cheung et al<sup>420</sup>, la multicentricidad también demostró afectar la precisión de la

BSGC de forma significativa. Se ha sugerido que la razón principal de esto podría ser el resultado de un bloqueo linfático del tumor primario en lugar de un efecto de la QTNA en sí. El desequilibrio microcirculatorio puede resultar en un bloqueo linfático una vez que el vaso linfático se ve afectado por un trauma, infección o invasión directa por células cancerosas. En teoría, las pacientes con varios tumores mamarios tendrían una mayor posibilidad de tener un mayor bloqueo de los canales linfáticos debido a una invasión directa por células tumorales. Por tanto, no es sorprendente que la BSGC sea menos precisa en casos de cáncer de mama multicéntrico.

#### 2.2.1.3. Estadio N clínico al diagnóstico

En el presente trabajo, uno de los criterios de inclusión fue la presencia de enfermedad axilar comprobada histológicamente al diagnóstico. No se incluyó ningún caso de paciente cN0 al diagnóstico, por lo que no se ha podido realizar ninguna comparación entre pacientes cN0 y cN+ en cuanto a la TFN.

En la literatura existen diferencias en los resultados acerca de la influencia del estatus axilar al diagnóstico en la TFN. Algunos estudios reportaron tasas de FN significativamente mayores en pacientes cN+ al diagnóstico en comparación con las cN0. Takahashi et al<sup>361</sup> evidenciaron una TFN del 5,5% en pacientes cN0 al diagnóstico frente a una TFN del 35,5% en pacientes cN+ ( $p=0,001$ ). Gimberges et al<sup>358</sup> reportaron para los casos cN0 y cN1-2 unas TFN del 0% y del 29,6%, respectivamente ( $p=0,003$ ). Otros estudios no han evidenciado diferencias significativas entre estos dos grupos de pacientes. Mamounas et al<sup>363</sup> reportaron una TFN para las pacientes cN0 al diagnóstico del 12,4% mientras que en las pacientes cN+ fue del 7% ( $p=0,51$ ). En el estudio de Classe et al<sup>357</sup> tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (TFN 9,4% en pacientes cN0 y 15% en pacientes cN+ al diagnóstico). Aunque la mayoría de estudios publicados reportan unas TFN discretamente inferiores en el grupo de pacientes con afectación axilar al diagnóstico, significativas o no, esto no implica que la técnica no sea factible en esta población, ya que un porcentaje significativo de pacientes presentan una RpC axilar y pueden beneficiarse de esta técnica. Además, existen métodos para reducir la TFN y conseguir que aumente la precisión de la técnica.

Dentro de los casos de axila clínicamente positiva al diagnóstico, algunos estudios han reportado diferencias en la TFN en función del estadio N clínico antes de la neoadyuvancia. Ozmen et al<sup>421</sup> reportaron un aumento en la TFN en las pacientes cN2 frente a las cN1 ( $p=0,03$ ), resultado similar al de Chintamani et al<sup>422</sup>. En nuestra serie también se identificaron diferencias en la TFN entre el grupo de pacientes cN1 y cN2 al diagnóstico (TFN 3,6% vs 33,3%), sin llegar estas a alcanzar la significación estadística ( $p=0,06$ ).

#### 2.2.1.4. Número de ganglios centinela extirpados

En el presente estudio se ha observado una relación no significativa entre el número de GC extirpados y la TFN, con una reducción de la misma a partir de 3 GC analizados. La TFN cuando se extirpó 1 GC fue de 5,3%, del 10% cuando se extirparon 2 GC, del 7,7% con 3 GC y del 0% con  $\geq 4$  GC.

Algunos estudios previos en pacientes cN+ antes de la NA mostraron una relación inversa entre la TFN y el número de GC extirpados. En el ensayo ACOSOG Z1071<sup>301</sup>, el análisis bivalente reveló que la posibilidad de un resultado FN en la BSGC disminuía significativamente con el análisis de al menos 3 GC (TFN con 2 GC: 21,1% vs TFN con  $\geq 3$  GC: 9,1%;  $p=0,007$ ). En el estudio SENTINA<sup>327</sup>, la TFN también demostró una variación en función del número de GC resecados, con una TFN del 24,3% con 1 GC, 18,5% con 2 GC y  $<10\%$  con  $\geq 3$  GC ( $p=0,008$ ). Alvarado et al evidenciaron en el análisis multivariante mediante regresión logística una asociación entre el menor número de ganglios extirpados ( $<2$ ) y una mayor TFN ( $p=0,035$ ). En el estudio FNAC<sup>373</sup>, la TFN con sólo 1 GC analizado fue del 18,2% frente al 4,9% cuando se analizaron  $\geq 2$ GC, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,076$ ), probablemente debido al escaso tamaño muestral. El metaanálisis de Tee et al<sup>381</sup>, la TFN estimada fue del 20% con 1 GC extirpado, del 12% con 2 GC y del 4% con  $\geq 3$  GC extirpados.

De igual manera, en pacientes cN0 al diagnóstico que reciben NA, la TFN aumentó cuando se extirparon menos de 2 GC<sup>336,356</sup>. El ensayo NSABP B-32<sup>336</sup>, que comparó la BSGC con la LA en pacientes con axila clínicamente negativa, también reportó una disminución significativa de la TFN a mayor número de GC extirpados: 17,7% con sólo 1 GC, 10% con 2 GC y 6,9% con 3 GC.

El número de GC extirpados ha demostrado a su vez una relación con la precisión de la prueba<sup>327,373</sup>. Sin embargo, la identificación y exéresis de 3 o más GC puede ser difícil, especialmente tras la neoadyuvancia, y en la mayoría de estudios el número medio de GC resecados es menor de 3. La posibilidad de aumentar el número de GC identificados es una de las razones por las que se recomienda la técnica combinada para el mapeo linfático.

### 2.2.1.5. Método de mapeo linfático

El uso de doble agente para el mapeo linfático es uno de los factores que ha demostrado en algunas series reducir la TFN. El empleo de dos agentes de mapeo con tamaños moleculares y tiempos de tránsito diferentes aumenta la posibilidad de detectar el GC y contribuiría a la reducción de los falsos negativos. En el ACOSOG Z1071<sup>301</sup>, la posibilidad de un resultado FN del GC disminuyó significativamente cuando el mapeo linfático se realizó con la combinación de colorante azul y radiocoloide (TFN con el método combinado 10,8% vs 20,3% con agente único;  $p=0,05$ ). En el estudio SENTINA<sup>327</sup>, la TFN fue del 8,6% con el método combinado, frente al 16,0% con radiocoloide solo, aunque esta diferencia no fue significativa en el análisis multivariante ( $p=0,145$ ). En el FNAC Study<sup>373</sup> el empleo de doble agente se asoció con una reducción en la TFN comparado con sólo radioisótopo (16% vs 5,2%) aunque la diferencia tampoco alcanzó la significación estadística ( $p=0,190$ ). El metaanálisis de Tee et al<sup>381</sup>, que incluyó sólo estudios de pacientes cN+ al diagnóstico, evidenció a su vez una diferencia en la TFN con el empleo de agente único o doble (19% vs 11%). En el metaanálisis de Pesek et al<sup>423</sup>, se calculó la TFN para 3 categorías: colorante azul exclusivo, radioisótopo exclusivo y técnica combinada, obteniendo una TFN del 8,6%, 7,4% y 5,9% para cada una de las categorías, respectivamente. En el análisis por pares, sólo se evidenció una diferencia significativa entre el uso de azul exclusivamente y la técnica combinada ( $p=0,018$ ). En el NSABP B-27<sup>363</sup> también existieron diferencias no significativas en la TFN con respecto al método de mapeo linfático, evidenciando una mayor TFN con el uso exclusivo de azul. La TFN cuando se incluyó un radioisótopo al procedimiento fue del 8,4% frente al 14% en los casos en que no se utilizó.

En nuestra serie, al emplearse exclusivamente en todos los casos un radioisótopo como agente único, no se ha podido analizar una eventual diferencia con respecto al método combinado.

#### 2.2.1.6. Método de análisis del ganglio centinela

La mayoría de estudios en la literatura evalúan los ganglios mediante estudio histológico con hematoxilina-eosina (HE). Algunos grupos añaden el análisis IHQ si los GC son negativos o sospechosos, aunque esto no es consistente en todos los estudios.

En las pacientes tratadas con QTNA, el estudio histológico puede ser superior al método molecular OSNA. En el análisis histológico, en los verdaderos GC se pueden reconocer los cambios relacionados con la respuesta al tratamiento (fibrosis, depósitos de mucina, histiocitos espumosos, necrosis grasa, microcalcificaciones) y la ausencia de estos signos alertaría la posibilidad de encontrarnos ante un FN por un ganglio no centinela<sup>356</sup>. Sin embargo, pocos estudios en la literatura han valorado la TFN comparando el análisis histológico y el método molecular, por lo que no existe una clara evidencia al respecto.

En la presente serie se han empleado ambos métodos de análisis, evidenciando una discreta disminución de la TFN con el método OSNA frente al método histológico +/- IHQ (4% vs 7,3%), siendo estos resultados no significativos ( $p=0,58$ ).

En cuanto al análisis con técnicas IHQ, varios estudios han demostrado un beneficio en cuanto a la detección de enfermedad ganglionar y reducción de la TFN. La adición de IHQ al análisis con HE mejoró la tasa de detección de metástasis en el estudio de Pargaonkar et al<sup>424</sup>. En el estudio FNAC<sup>373</sup>, el uso de inmunohistoquímica era mandatorio si la tinción con HE del GC era negativa. El empleo de IHQ aumentó la tasa de detección de pequeñas metástasis en el GC, siendo el 63% de las micrometástasis y el 100% de las CTA detectadas por IHQ. En el metaanálisis de Fu et al<sup>376</sup>, la IHQ se identificó como un factor independiente para la heterogenicidad de la TFN ( $p=0,014$ ). En análisis estratificado la TFN descendió del 16,0% al 8,7% cuando se realizó el análisis con IHQ a los ganglios negativos por HE ( $p=0,001$ ). A su vez, en el metaanálisis de Tan et al<sup>425</sup>, la IHQ descendió la TFN en pacientes con GC negativos del 12% al 9%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,45$ ). En el presente trabajo, a los ganglios negativos por HE se les realizaron técnicas de IHQ en todos los casos.

#### 2.2.1.7. Consideración de cualquier tamaño de metástasis en el ganglio centinela como positiva

Tras la administración de neoadyuvancia, varios estudios remarcan la importancia de considerar cualquier tamaño de metástasis en el ganglio centinela, incluyendo las micrometástasis y las células tumorales aisladas, como positiva. En el estudio FNAC<sup>373</sup>, este es uno de los puntos principales. La TFN en este estudio fue del 8,4%, pero hubiera aumentado al 13,3% si las CTA se hubieran considerado como ganglio centinela negativo, por lo que los autores concluyen que las metástasis de cualquier tamaño son significativas y han de considerarse como positivas. En ausencia de NA, la tasa de ganglios no centinela positivos aumenta con el tamaño de las metástasis del GC<sup>426</sup>. Después de la NA, al menos en las pacientes con enfermedad axilar probada histológicamente al diagnóstico, la tasa de ganglios

no centinela positivos es más alta e independiente del tamaño de las metástasis del GC. Los resultados del estudio FNAC<sup>373</sup> concuerdan con los del presente estudio, en el que la TFN hubiera aumentado del 6,1% al 9,1% si no se hubiesen considerado las CTA como GC positivo y al 27,3% si los GC con micrometástasis tampoco se hubiesen clasificado como GC afectado.

### 2.2.1.8. Respuesta axilar clínica completa

En algunas series se ha demostrado una disminución de la TFN en los casos que presentaron una respuesta axilar clínica completa. Así, Alvarado et al<sup>367</sup> reportaron una TFN global del 20,8%, que se redujo al 16,1% en las pacientes con normalización de los ganglios axilares en la ecografía. Estos resultados fueron similares a los de De-Lee et al<sup>377</sup>, que evidenciaron en su estudio una TFN global del 18,4%, mientras que en el análisis por subgrupos en función de la respuesta clínica axilar valorada por ecografía y <sup>18</sup>F-FDG PET, la TFN en el grupo de “conversión a axila negativa” fue del 16,7% frente al 20,0% en el grupo de “persistencia de enfermedad axilar”. En nuestra serie, la TFN en el grupo de pacientes con enfermedad axilar residual en la ecografía fue del 9,5% mientras que en el grupo sin enfermedad axilar residual fue del 5,4%, siendo estos resultados no significativos ( $p=0,61$ ).

### 2.2.1.9. Presencia del clip en el ganglio centinela

La concordancia del ganglio clipado al inicio con el GC ha demostrado una disminución en la TFN en varios estudios. Boughey et al<sup>382</sup> reportaron una TFN del 7,2% en los casos en que el clip se identificó en alguno de los GC frente al 26,9% en los casos en que se localizó en alguno de los ganglios de la linfadenectomía axilar. En los casos en que la localización del clip no se documentó, la TFN fue del 20% mientras que en los que no se había colocado ningún clip en el ganglio afecto al diagnóstico fue del 14,7%. Resultados similares obtuvieron Cabioglu et al<sup>383</sup>, en cuyo estudio se obtuvo una TFN 4 veces inferior en el grupo de pacientes en que el ganglio clipado se extrajo como uno de los GC comparada con el grupo en que el clip se localizó en un ganglio no centinela en la linfadenectomía (4,2% vs 16,7%). En el presente estudio también se evidenció una reducción no significativa en la TFN en los casos en que el ganglio clipado coincidió con el GC (4,3%) en comparación con los casos en que se identificó el clip en la muestra de linfadenectomía axilar (10,5%).

La evidencia de esta disminución en la TFN puso de manifiesto la importancia del marcaje del ganglio afecto al diagnóstico así como el establecimiento de diferentes métodos para asegurar su localización y extirpación durante el procedimiento quirúrgico.

### 2.2.1.10. Localización con arpón del ganglio clipado

El marcaje con arpón del ganglio inicialmente clipado ha demostrado una reducción de la TFN en nuestra serie. La TFN global fue del 6,1% y en el análisis por subgrupos, la TFN fue del 0% en el grupo en que se localizó el ganglio con arpón frente al 8,2% en el grupo en que no se realizó el segundo marcaje. Estas diferencias, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,224$ ), pero probablemente esto se deba al escaso tamaño muestral y con un aumento en el número de casos se hubiera alcanzado la significación estadística. A pesar de esto, nuestros resultados refuerzan la importancia de la localización del ganglio clipado y el arpón es una opción sencilla y factible que puede emplearse en estos casos.

### 3. Validez diagnóstica de la biopsia del ganglio clipado

Con la generalización del marcaje ganglionar y el desarrollo de la disección axilar dirigida, varios grupos han evaluado la precisión del análisis específico del ganglio inicialmente afecto (marcado al diagnóstico con clip, carbón o semillas radiactivas) para predecir el estatus axilar tras la neoadyuvancia.

En el primer estudio que puso de manifiesto la importancia del marcaje ganglionar, Boughey et al<sup>382</sup> reportaron una precisión del análisis específico del ganglio clipado para reflejar el estatus axilar global del 93% en las 107 pacientes cN1 con dos o más ganglios centinela extirpados. En su caso, al igual que en parte de nuestra muestra, no se empleó ningún método para localizar el ganglio clipado, por lo que sólo lo recuperaron cuando éste coincidió con alguno de los ganglios centinela.

En el estudio de Caudle et al en el que se definió el concepto de disección axilar dirigida<sup>391</sup>, de las 120 pacientes que tenían enfermedad axilar residual, el ganglio clipado presentó enfermedad en 115 pacientes mientras que en 5 pacientes no se encontró afectado, resultando en una TFN de la biopsia del ganglio clipado del 4,2%.

En nuestra serie, de las 71 pacientes con enfermedad axilar residual en las que se localizó el ganglio clipado, bien por coincidir con los GC, por encontrarse en la linfadenectomía axilar o por haberse localizado con arpón, en 7 casos el ganglio clipado fue negativo para enfermedad, lo que resulta en una TFN del análisis del ganglio clipado del 9,9%. La precisión global del análisis de este ganglio en nuestra serie para predecir el estatus axilar fue del 92,7%, similar a la obtenida por Boughey et al<sup>382</sup>.

Con el procedimiento MARI, en el que se marca al diagnóstico el ganglio afecto con semillas yodadas y se localiza posteriormente con sonda gamma este ganglio durante la intervención quirúrgica, sin realizar concomitantemente la BSGC, Donker et al<sup>390</sup> reportaron una precisión del análisis de este ganglio del 95%, con una TFN del 7%, resultados en línea con los descritos anteriormente y similares también a los de nuestro grupo.

### 4. Validez diagnóstica de la BSGC asociada a la biopsia dirigida del ganglio clipado

El procedimiento conocido como disección axilar dirigida, consistente en la asociación del marcaje del ganglio afecto al diagnóstico y una técnica para la localización posterior del mismo combinado con la BSGC, ha demostrado reducir las tasas de falsos negativos de la BSGC aislada y mejorar la precisión en la predicción del estatus axilar en varias series.

Aunque en nuestra serie el procedimiento como tal se ha realizado en un escaso número de pacientes (n=28), ha demostrado mejorar los resultados de la BSGC exclusiva y del análisis aislado del ganglio clipado. Así, en las 28 pacientes en que se realizó la BSGC junto con el análisis del ganglio clipado localizado con arpón, la TFN fue del 0% y la precisión de la técnica para predecir el estatus axilar fue del 100%. Debemos remarcar que en 24 de estos casos el ganglio clipado coincidió con el GC y que en los 4 restantes no se evidenció por <sup>99</sup>Tc ningún GC y sólo se extirpó el ganglio marcado con el arpón (portador del clip en los 4 casos), por lo que,

al existir un número tan limitado de casos en que el GC no coincide con el ganglio clipado en el grupo de marcaje con arpón, no es posible extraer grandes diferencias en la comparación de ambos grupos. Sin embargo, la tendencia hacia la mejoría de resultados con este procedimiento parece clara, y probablemente se hubiera mantenido con un mayor número de casos, incluso alcanzando la significación estadística.

En la serie publicada por Caudle et al<sup>391</sup>, con la evaluación de la axila combinando la BSGC y el análisis del ganglio clipado, se obtuvo una TFN del 1,4% (frente al 10,1% obtenida con la realización exclusiva de la BSGC). En el grupo de pacientes en que se realizó la DAD (marcando el ganglio clipado con semillas radiactivas), la TFN se redujo del 10,6% con la BSGC exclusiva al 2% con la TAD, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,13$ ).

El grupo de Park et al<sup>386</sup> realizó en 20 pacientes el tatuaje con carbón del ganglio afecto al diagnóstico, localizando este ganglio mediante inspección visual durante la cirugía y combinando la exéresis del mismo con la BSGC. La TFN de la BSGC fue del 20%, mientras que cuando consideraron el ganglio tatuado como uno de los GC, la TFN se redujo al 0%.

En el estudio ILINA<sup>398</sup>, en 35 pacientes se realizó BSGC combinada con la exéresis guiada por ecografía del ganglio clipado al diagnóstico. De las 24 pacientes con enfermedad axilar residual, el GC fue negativo en 4 casos (TFN de la BSGC 16,7%). De estos 4 casos, el ganglio clipado fue positivo para metástasis en 3 casos y negativo en 1 caso. La TFN con el análisis combinado del GC y el ganglio clipado localizado ecográficamente fue, por tanto, de 4,1% (1/24).

En el metaanálisis de Simons et al<sup>427</sup>, los autores concluyen que tanto la BSGC como la exéresis exclusiva del ganglio afecto como técnica exclusiva son procedimientos imprecisos para la estadificación axilar postneoadyuvancia en pacientes cN+ al diagnóstico, pero que la combinación de ambos procedimientos consigue una mayor precisión con un bajo riesgo de presentar enfermedad axilar no diagnosticada, aunque se requieren más ensayos prospectivos multicéntricos para confirmarlo.

### 5. Respuesta patológica completa axilar

Las tasas de RpC axilar globales reportadas en la literatura oscilan entre el 21,5% y el 51,9%, encontrándose en la mayoría de estudios en torno al 35-40%<sup>301,302,367,368,370,379,380</sup>. La tasa de RpC axilar en el presente estudio fue de 24,3%. Esto implica que en aproximadamente el 25% de las pacientes podría omitirse la LA realizando exclusivamente una BSGC para el estadiaje de la axila.

Se han observado diferencias en la tasa de RpC axilar en función del subtipo molecular, evidenciando una mayor respuesta en el subtipo Her2+. Así, en nuestra serie, la tasa de RpC axilar fue del 13,3% en los tumores luminal A, del 10,9% en los tumores luminal B/Her2-, del 35,3% en los tumores luminal B/Her2+, del 60% en los tumores Her2+ y del 35,7% en los triples negativos. Estos resultados concuerdan con los reportados en otros estudios, como el ACOSOG Z1071<sup>302</sup>, en que se obtuvieron tasas de RpC para los tumores RRHH+/Her2-, Her2+ y TN del 21,1%, 64,7% y 49,4%, respectivamente. En la serie de Choi et al<sup>303</sup>, la tasa de RpC en los

tumores RRHH+/Her2- fue del 32,5%, en los tumores RRHH+/Her2+ del 58,6%, en los Her2+ del 65,0% y del 60,3% en los TN. Los autores evidenciaron en dicha serie una asociación de la tasa de RpC axilar con el subtipo molecular ( $p < 0,0001$ ), el estadio tumoral clínico al diagnóstico ( $p < 0,0001$ ), el estadio ganglionar clínico ( $p = 0,0071$ ) y la RpC en la mama ( $p < 0,0001$ ).

Estas diferencias en cuanto a la tasa de RpC axilar por subgrupos moleculares pueden ser útiles a la hora de seleccionar a las pacientes candidatas a una BSGC con mayor seguridad por la mayor probabilidad en determinados subgrupos (como los Her2+ y los TN) de conseguir una erradicación completa de la enfermedad axilar con el tratamiento sistémico primario.

## 6. Valoración de la respuesta axilar mediante ecografía

En las pacientes tratadas con NA se debe hacer una ecografía axilar tanto en la estadificación inicial como antes de la cirugía<sup>428,429</sup> y un estudio axilar negativo antes y después de la QTNA permite seleccionar a las pacientes adecuadas para la realización de la BSGC<sup>429</sup>.

No obstante, la ecografía axilar presenta limitaciones en la evaluación de las enfermas con axila positiva al diagnóstico<sup>367,429,430</sup>, aunque algunos estudios han demostrado correlación entre la normalización ecográfica de los ganglios y la RpC axilar<sup>367</sup>.

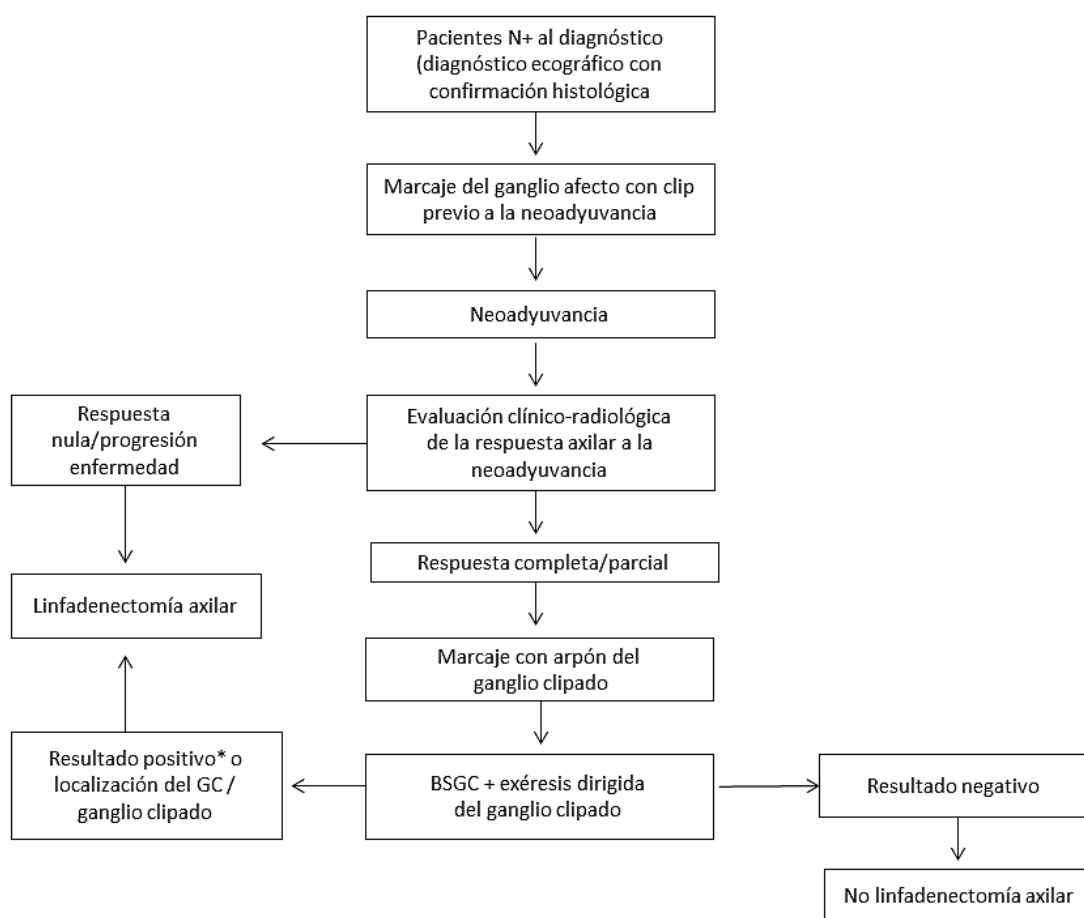
En la literatura se evidencia una gran variabilidad en los parámetros de validez de la ecografía en la detección de enfermedad axilar residual. El VPN de la ecografía axilar postneoadyuvancia oscila entre los diferentes estudios entre el 46,1 y el 86,7%<sup>304-306,367,373,429,430</sup>. En el presente estudio, la sensibilidad, especificidad, VPN y VPP de la ecografía axilar fueron 44,1%, 68,2%, 31,3% y 78,8%, respectivamente, con una precisión global del 50,61%. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio SENTINA<sup>304</sup>, en el que se reportó una sensibilidad del 23,9%, una especificidad del 91,7% y un VPN del 50,3%. En el FNAC Study<sup>373</sup>, el VPN y VPP de la ecografía axilar fueron del 48% y 81%, respectivamente, con una TFN del 47% y una precisión del 62%. Otros estudios han obtenido resultados discretamente superiores, pero en la mayoría de casos, las tasas de imprecisión superan el 30%<sup>376</sup>. La alta TFN reportada en la mayoría de series hace que los resultados de esta prueba deban ser tomados con cautela a la hora de seleccionar a las pacientes candidatas a BSGC o LA.

A pesar de estos resultados, la ecografía es considerada por muchos grupos como la prueba de imagen con mayor seguridad y validez en el estudio de los ganglios axilares<sup>428</sup>.

## 7. Propuesta de manejo en las pacientes con enfermedad axilar al diagnóstico que reciben neoadyuvancia

En base a nuestros resultados y a la revisión bibliográfica realizada, consideramos que el marcaje ganglionar al diagnóstico y la localización con arpón (o con otros métodos disponibles) y exéresis de este ganglio asociada a la BSGC estándar, conocido como “disección axilar dirigida”, es un procedimiento factible y seguro para el estadiaje axilar posneoadyuvancia. En la figura x se detalla nuestra propuesta de manejo en este tipo de pacientes.





**Figura V.1:** Propuesta de algoritmo de manejo en las pacientes con afectación axilar al diagnóstico que reciben neoadyuvancia. BSGC: *biopsia selectiva de ganglio centinela*; GC: *ganglio centinela*; \*Se podría valorar radioterapia axilar en lugar de linfadenectomía determinadas situaciones.

Aunque algunas guías recomiendan ya el marcaje ganglionar al diagnóstico, todavía no se considera un procedimiento estándar ni se incluye la DAD de forma sistemática en la mayoría de guías de manejo axilar actuales, a pesar de que cada vez es la opción elegida por más grupos de trabajo. Dado que existen todavía aspectos sin aclarar con respecto a esta técnica, como la necesidad de clipaje de más de 1 ganglio en los casos con afectación de más ganglios en la ecografía inicial, el número de ganglios centinela a extirpar cuando se incluye la exéresis del ganglio clipado o el mejor método para la localización del ganglio inicialmente marcado, deben realizarse más estudios centrados en esta técnica, así como estudios a largo plazo que evalúen las tasas de recidiva local y supervivencia asociadas.

Queda todavía pendiente además aclarar ciertos aspectos con respecto al manejo axilar postneoadyuvancia en pacientes cN+ al diagnóstico, como el papel de la radioterapia axilar en las pacientes con enfermedad residual axilar. A pesar de que en pacientes cN0 al diagnóstico la RT axilar ha demostrado tasas de control local similares a la LA, no existen datos publicados en pacientes con afectación axilar al diagnóstico, aunque existen varios ensayos en curso que pretenden esclarecer estas incógnitas.

## 8. Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de nuestro estudio han sido las siguientes:

- Escaso tamaño muestral. El número reducido de pacientes, sobre todo en el grupo que recibió marcaje con arpón, constituye una limitación importante a la hora de obtener resultados estadísticamente significativos, así como a la hora de extraer conclusiones generalizables a la población general.
- No realización de ecografía de reevaluación axilar tras la neoadyuvancia en todas las pacientes. El hecho de que la ecografía axilar una vez finalizado el tratamiento sistémico no se haya realizado en la totalidad de las pacientes, a pesar de considerarse un requisito en la metodología del trabajo, dificulta la extracción de conclusiones sobre la ecografía como método de predicción del estatus axilar postneoadyuvancia.
- En los casos en que el clip metálico colocado al diagnóstico no se localizó en ninguno de los especímenes quirúrgicos (ganglio centinela, ganglio marcado con arpón o linfadenectomía axilar) no se realizó de forma sistemática una prueba de imagen adicional para la localización del mismo, lo que también constituye una importante limitación. Aunque en la revisión de las pruebas de imagen realizadas a la paciente (en el perioperatorio con el objetivo de descartar la persistencia del clip in situ o en los controles oncológicos posteriores) no se identificó el clip en ninguno de los casos, el hecho de no haber realizado radiografías de todos los especímenes quirúrgicos no axilares no permite conocer con exactitud si el clip pudo extraviarse al desprenderse de los especímenes quirúrgicos durante la cirugía o en la manipulación posterior, o si se extrajo con la pieza quirúrgica de la mastectomía.



# VI. CONCLUSIONES



1. La biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con afectación axilar al diagnóstico y negativización de la misma tras la neoadyuvancia es una técnica fiable para la evaluación axilar, con una precisión global del 95,2%. La tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela (81,6%) y la tasa de falsos negativos global (6,1%) en este grupo de pacientes, sin embargo, no alcanzan los valores clásicamente recomendados en los procesos de validación de la técnica en pacientes sin afectación axilar y sin neoadyuvancia (>95% y <5%, respectivamente).
2. La localización con arpón del ganglio clipado es un procedimiento seguro y fiable con el que se consigue una recuperación del clip en el 100% de casos sin aumentar el número de complicaciones, mejorando así la precisión de la técnica, que alcanza en el grupo de pacientes con marcaje con arpón una precisión del 100% con una tasa de falsos negativos del 0%.
3. La tasa de migración del radioisótopo en la linfogammagrafía es del 85,4%, evidenciándose una clara influencia de la misma sobre la tasa de detección del ganglio centinela.
4. La edad ( $\geq 50$  años), la presencia de tumores multicéntricos y la no migración en la linfogammagrafía han sido los únicos factores relacionados significativamente con una menor tasa de detección del ganglio centinela en el análisis multivariante.
5. Los tumores multicéntricos presentan una mayor tasa de falsos negativos de la biopsia selectiva de ganglio centinela, sin evidenciar relación significativa entre la tasa de falsos negativos y el resto de variables clínico-patológicas.
6. La tasa de concordancia entre el ganglio centinela y el ganglio clipado es del 73,8%, lo que indica que con la realización exclusiva de BSGC en un 25% de los casos no se analizará el ganglio inicialmente afecto, lo que puede inducir a errores en la estadificación axilar.
7. La biopsia exclusiva del ganglio clipado presenta una sensibilidad del 90,1% con un VPN del 78,1% y una precisión global como predictor del estatus axilar del 92,7%, por lo que, de forma exclusiva, no puede considerarse un procedimiento válido para el estadiaje axilar postneoadyuvancia.
8. La combinación de la biopsia selectiva de ganglio centinela con la exéresis dirigida del ganglio clipado ofrece los mejores resultados en cuanto al estadiaje axilar en comparación con el gold standard, por lo que debería instaurarse como técnica estándar en este tipo de pacientes.
9. La ecografía axilar presenta una baja sensibilidad y VPN por lo que no constituye, de manera aislada, una técnica precisa para la evaluación de los ganglios axilares postneoadyuvancia en pacientes con afectación axilar al diagnóstico.



# VII. BIBLIOGRAFÍA





## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2018; 68:394-424
2. Galceran J, Amejide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Trans Oncol* 2017; 19:799-825
3. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1584-1591
4. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, et al. Breast Cancer Working Group. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol*. 2010; 21(3):97-102
5. Pollán M, García Mendizábal MJ, Pérez-Gómez B, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología*. Vol 4, Núm 2-3, 2007, Pp. 231-148
6. Las cifras del cáncer en España, 2018. Sociedad Española de Oncología Médica.
7. Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana, 2019-2022. Plan Oncológico Comunitat Valenciana 2019. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública.
8. Dominguez F, Ballester JB, de Castro G. (2017). *Cirugía de la Mama*. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Asociación Española de Cirujanos. Arán Ediciones.
9. Netter FH. (2001). *Atlas de Anatomía Humana*. 2ª Edición. Ed. Masson.
10. Riker, A. I. (2015). *Breast Disease: Comprehensive Management*. New York: Springer New York.
11. Putz R, Pabst R (Ed). (2006). *Sobotta. Atlas of Human Anatomy*. Vol 1. 14<sup>th</sup> Edition. Munich: Elsevier.
12. Bland KI, Klimberg VS, Copeland EM, Gradishar WJ (Ed). (2018). *THE BREAST-Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases* (fifth edition). Philadelphia: Elsevier.
13. Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology. *Breast Care (Basel)*. 2009;4(2):82-87. doi:10.1159/000211368
14. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller AB, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/)
15. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol*. 2017;44(4):267-272. doi:10.1053/j.seminoncol.2017.11.002

## Bibliografia

16. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-628. doi:10.1136/bmj.321.7261.624
17. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):36-47. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036115
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-1151. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4
19. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(2):81-87. doi:10.1056/NEJM199401133300201
20. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis?. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107-115. doi:10.1023/a:1014891216621
21. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-1727. doi:10.1016/s0140-6736(96)90806-5
22. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):65-72. doi:10.1023/a:1018435205695
23. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-2032. doi:10.1056/NEJMoa013202
24. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [published correction appears in *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484]. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-1059.
25. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253. doi:10.1001/jama.289.24.3243
26. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321
27. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295(14):1647-1657. doi:10.1001/jama.295.14.1647

28. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1564-1569. doi:10.1200/JCO.2010.32.7395
29. Rosen PR: Rosen's breast pathology, ed 2, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins./Sabbiston.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-1399. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2
31. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71. doi:10.1126/science.7545954
32. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 [published correction appears in *Nature* 1996 Feb 22;379(6567):749]. *Nature.* 1995;378(6559):789-792. doi:10.1038/378789a0
33. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2003 Sep;73(3):709]. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-1130. doi:10.1086/375033
34. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:321-345. doi:10.1146/annurev.genom.9.081307.164339
35. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast Density and Benign Breast Disease: Risk Assessment to Identify Women at High Risk of Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3137-3143. doi:10.1200/JCO.2015.60.8869
36. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1159-1169. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0034
37. Boice JD Jr. Radiation and breast carcinogenesis. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36(5):508-513. doi:10.1002/mpo.1122
38. Land CE, Tokunaga M, Koyama K, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res.* 2003;160(6):707-717. doi:10.1667/rr3082
39. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control.* 1994;5(1):73-82. doi:10.1007/BF01830729
40. Ellison RC, Zhang Y, McLennan CE, Rothman KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2001;154(8):740-747. doi:10.1093/aje/154.8.740

41. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-1245. doi:10.1038/sj.bjc.6600596
42. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control*. 2011;20(1):e2. doi:10.1136/tc.2010.035931
43. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(16):1218-1226. doi:10.1093/jnci/djg022
44. Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1722-1729. doi:10.1016/j.ejca.2011.07.005
45. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005;41(13):2023-2032. doi:10.1016/j.ejca.2005.05.010
46. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):725-734. doi:10.1007/s10549-011-1748-z
47. Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(6):641-648. doi:10.4065/76.6.641
48. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017;50(1):33. Published 2017 Oct 2. doi:10.1186/s40659-017-0140-9
49. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):283-298. doi:10.5306/wjco.v5.i3.283
50. Voogd, A.C., Coebergh, J.W., Driel, O.J.R.v. et al. The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* **62**, 63–69 (2000). doi: 10.1023/A:1006447825160
51. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;200(1):10-14. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.09.010
52. Cutler SJ, Axtell LM, Schottenfeld D, Farrow JH. Clinical assessment of lymph nodes in carcinoma of the breast. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1970 Jul;131(1):41-52.
53. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152(6):765-772.

54. de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1991;17(3):240-244.
55. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mitra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*1996;22(2):140-143. doi: 10.1016/S0748-7983(96)90593-4
56. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):281-284. doi:10.1016/j.ejso.2006.09.032
57. Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1825-1830. doi:10.1245/s10434-011-2200-7
58. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med.* 1989;8(3):115-120. doi:10.7863/jum.1989.8.3.115
59. Kvistad, K., Rydland, J., Smethurst, H. et al. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 10, 1464–1471 (2000). doi: 10.1007/s003300000370
60. Majid S, Tengrup I, Manjer J. Clinical assessment of axillary lymph nodes and tumor size in breast cancer compared with histopathological examination: a population-based analysis of 2,537 women. *World J Surg.* 2013;37(1):67-71. doi:10.1007/s00268-012-1788-5
61. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1362-1389. doi:10.6004/jnccn.2018.0083
62. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology.* 2013;266(1):89-95. doi:10.1148/radiol.12120552
63. American College of Radiology. ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system. 5th ed. Virginia: Reston; 2013.
64. Choi HY, Park M, Seo M, Song E, Shin SY, Sohn YM. Preoperative Axillary Lymph Node Evaluation in Breast Cancer: Current Issues and Literature Review. *Ultrasound Q.* 2017;33(1):6-14. doi:10.1097/RUQ.0000000000000277
65. Shetty MK, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. *J Ultrasound Med.* 2004;23(1):63-71. doi:10.7863/jum.2004.23.1.63
66. Kalisher L, Chu AM, Peyster RG. Clinicopathological Correlation of Xeroradiography in Determining Involvement of Metastatic Axillary Nodes in Female Breast Cancer. *Radiology* 1976 121:2, 333-335.

## Bibliografía

67. Walsh R, Kornguth PJ, Soo MS, Bentley R, DeLong DM. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(1):33-38. doi:10.2214/ajr.168.1.8976915
68. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1194-1199. doi:10.1001/archinte.163.10.1194
69. Durfee SM, Selland DL, Smith DN, Lester SC, Kaelin CM, Meyer JE. Sonographic Evaluation of Clinically Palpable Breast Cancers Invisible on Mammography. *Breast J*. 2000;6(4):247-251. doi:10.1046/j.1524-4741.2000.991111.x
70. Expert Panel on Breast Imaging; Moy L, Heller SL, et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S203-S224. doi:10.1016/j.jacr.2017.02.033
71. Tan KP, Mohamad Azlan Z, Rumaisa MP, et al. The comparative accuracy of ultrasound and mammography in the detection of breast cancer. *Med J Malaysia*. 2014;69(2):79-85.
72. Aibar L, Santalla A, López-Criado MS, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Gin Obst*. 2011;38(4):141-149.
73. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-17. doi:10.1200/JGO.19.00127
74. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 1.2020- January 15,2020.
75. Garcia-Ortega MJ, Benito MA, Vahamonde EF, Torres PR, Velasco AB, Paredes MM. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: diagnostic accuracy and impact on management. *Eur J Radiol*. 2011;79(1):64-72. doi:10.1016/j.ejrad.2009.12.011
76. Cools-Lartigue J, Sinclair A, Trabulsi N, et al. Preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of axillary metastases in patients with breast cancer: predictors of accuracy and future implications. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):819-827. doi:10.1245/s10434-012-2609-7
77. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*. 2011;254(2):243-251. doi:10.1097/SLA.0b013e31821f1564
78. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1342-1348. doi:10.2214/AJR.05.0936
79. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge

- core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology*. 2009;250(1):41-49. doi:10.1148/radiol.2493071483
80. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646-652. doi:10.2214/AJR.07.2460
  81. Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(6):1731-1737.
  82. Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B, et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value?. *Breast*. 2013;22(6):1108-1113. doi:10.1016/j.breast.2013.09.002
  83. Neal CH, Daly CP, Nees AV, Helvie MA. Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer?. *Radiology*. 2010;257(2):335-341. doi:10.1148/radiol.10100296
  84. Consensus Guideline on Diagnostic and Screening Magnetic Resonance Imaging of the Breast. The American Society of Breast Surgeons.
  85. Schoub PK. Understanding indications and defining guidelines for breast magnetic resonance imaging. *SA J Radiol*. 2018;22(2):1353. Published 2018 Oct 30. doi:10.4102/sajr.v22i2.1353
  86. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3248-3258.
  87. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-378. doi:10.1148/radiol.2442051620
  88. Brennan ME, Houssami N, Lord S, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5640-5649. doi:10.1200/JCO.2008.21.5756
  89. Plana MN, Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22(1):26-38. doi:10.1007/s00330-011-2238-8
  90. Lehman CD. Clinical indications: what is the evidence?. *Eur J Radiol*. 2012;81 Suppl 1:S82-S84. doi:10.1016/S0720-048X(12)70033-5
  91. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1528-1536. doi:10.1038/bjc.2013.473



## Bibliografía

92. Camps-Herrero. Resonancia magnética de mama: Estado actual y aplicación clínica. *Radiología*. 2011;53(1):27-38.
93. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status [published correction appears in *J Am Coll Surg*. 2009 Nov;209(5):679]. *J Am Coll Surg*. 2009;209(2):180-295. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.010
94. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewé K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(2):114-119. doi:10.1016/j.ejso.2009.09.007
95. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(5):321-333. doi:10.1093/jnci/djs528
96. van Nijnatten TJA, Ploumen EH, Schipper RJ, et al. Routine use of standard breast MRI compared to axillary ultrasound for differentiating between no, limited and advanced axillary nodal disease in newly diagnosed breast cancer patients. *Eur J Radiol*. 2016;85(12):2288-2294. doi:10.1016/j.ejrad.2016.10.030
97. Hyun, S.J., Kim, E., Moon, H.J. et al. Preoperative axillary lymph node evaluation in breast cancer patients by breast magnetic resonance imaging (MRI): Can breast MRI exclude advanced nodal disease?. *Eur Radiol* **26**, 3865–3873 (2016). doi: 10.1007/s00330-016-4235-4
98. Zhou J, Guo FJ, Hao XP, Chen CJ, Jiang ZF, Li GJ. Use of Breast Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography for Identifying Nonpalpable Axillae Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):e65-e71. doi:10.1016/j.clbc.2017.06.015
99. Travieso MM, Rodríguez M, Alayón S, et al. Mamografía con realce de contraste mediante técnica de energía dual. *Radiología*. 2014;56(5):390-399.
100. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res*. 2012;14(3):R94. Published 2012 Jun 14. doi:10.1186/bcr3210
101. Dromain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol*. 2011;21(3):565-574. doi:10.1007/s00330-010-1944-y
102. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*. 2013;266(3):743-751. doi:10.1148/radiol.12121084
103. Maldonado A, Martínez V, Linares S, et al. Imagen molecular PET-TC en el cáncer de mama. *Seram*. 2018.

104. Cooper KL, Harnan S, Meng Y, et al. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(3):187-198. doi:10.1016/j.ejso.2011.01.003
105. Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology.* 2001;219(3):785-792. doi:10.1148/radiology.219.3.r01jn28785
106. Garg S, Mohan H, Bal A, Attri AK, Kochhar S. A comparative analysis of core needle biopsy and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of palpable and mammographically detected suspicious breast lesions. *Diagn Cytopathol.* 2007;35(11):681-689. doi:10.1002/dc.20721
107. Diaz-Ruiz MJ, Arnau A, Montesinos J, et al. Diagnostic Accuracy and Impact on Management of Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration to Detect Axillary Metastasis in Breast Cancer Patients: A Prospective Study. *Breast Care (Basel).* 2016;11(1):34-39. doi:10.1159/000442481
108. Ganott MA, Zuley ML, Abrams GS, et al. Ultrasound Guided Core Biopsy versus Fine Needle Aspiration for Evaluation of Axillary Lymphadenopathy in Patients with Breast Cancer. *ISRN Oncol.* 2014;2014:703160. Published 2014 Feb 4. doi:10.1155/2014/703160
109. Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M. Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1170-1175. doi:10.1245/s10434-009-0421-9
110. Rautiainen S, Masarwah A, Sudah M, et al. Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy. *Radiology.* 2013;269(1):54-60. doi:10.1148/radiol.13122637
111. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg.* 2018;105(10):1244-1253. doi:10.1002/bjs.10920
112. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2012.
113. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin.* 2018;13(3):325-338. doi:10.1016/j.cpet.2018.02.004
114. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207. doi:10.1186/bcr2607
115. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S60-S64. doi:10.1038/modpathol.2010.33

## Bibliografía

116. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
117. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. doi:10.1038/35021093
118. Russnes HG, Navin N, Hicks J, Borresen-Dale AL. Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. *J Clin Invest*. 2011;121(10):3810-3818. doi:10.1172/JCI57088
119. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-10874. doi:10.1073/pnas.191367098
120. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S26-S35. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008
121. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol*. 2010;220(2):263-280. doi:10.1002/path.2648
122. Mackay A, Weigelt B, Grigoriadis A, et al. Microarray-based class discovery for molecular classification of breast cancer: analysis of interobserver agreement. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(8):662-673. doi:10.1093/jnci/djr071
123. Weigelt B, Mackay A, A'hern R, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(4):339-349. doi:10.1016/S1470-2045(10)70008-5
124. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223. doi:10.1093/annonc/mdt303
125. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-750. doi:10.1093/jnci/djp082
126. Prat A, Cheang MC, Martín M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):203-209. doi:10.1200/JCO.2012.43.4134
127. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1134-1150.

128. Prat A, Carey LA, Adamo B, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(8):dju152. Published 2014 Aug 19. doi:10.1093/jnci/dju152
129. Prat A, Bianchini G, Thomas M, et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res.* 2014;20(2):511-521. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0239
130. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol.* 2011;24(2):157-167. doi:10.1038/modpathol.2010.200
131. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1482-1485. doi:10.1093/jnci/djg050
132. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157368. Published 2016 Jun 16. doi:10.1371/journal.pone.0157368
133. Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer.* 2008;112(5):995-1000. doi:10.1002/cncr.23226
134. Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012;486(7403):346-352. Published 2012 Apr 18. doi:10.1038/nature10983
135. MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
136. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):261-288. doi:10.1023/a:1006141703224
137. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187. doi:10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cncr2820630129>3.0.co;2-h
138. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983;52(9):1551-1557. doi: 10.1002/1097-0142 (19831101) 52:9<1551: :aid-cncr2820520902>3.0.co;2-3
139. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551
140. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival.

- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. *Cancer*. 1993;71(6 Suppl):2141-2150.
141. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1993;71(8):2507-2514. doi:10.1002/1097-0142(19930415)71:8<2507::aid-cncr2820710813>3.0.co;2-0
  142. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-575. doi:10.1001/jama.2011.90
  143. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(3):426-433. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f08f32
  144. Wang XX, Jiang YZ, Li JJ, Song CG, Shao ZM. Effect of nodal status on clinical outcomes of triple-negative breast cancer: a population-based study using the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2016;7(29):46636-46645. doi:10.18632/oncotarget.9432
  145. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2628-2634. doi:10.1200/JCO.2010.32.1877
  146. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. 2016;264(3):413-420. doi:10.1097/SLA.0000000000001863
  147. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926. doi:10.1001/jama.2017.11470
  148. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2868-2873. doi:10.1200/JCO.2009.24.5001
  149. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(6):410-425. doi:10.1093/jnci/djq008
  150. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(5):412-421. doi:10.1056/NEJMoa1008108
  151. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969;24(5):1071-1080. doi:10.1002/1097-0142(196911)24:5<1071::aid-cncr2820240533>3.0.co;2-h

152. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984;49(6):709-715. doi:10.1038/bjc.1984.112
153. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2142-2150. doi:10.1200/JCO.2013.53.1608
154. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Survival and prognostic factors in node-negative breast cancer: results of long-term follow-up studies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):159-162.
155. Colzani E, Johansson AL, Liljegren A, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1378-1384. doi:10.1038/bjc.2014.5
156. Narod SA. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Curr Oncol*. 2012;19(5):249-253. doi:10.3747/co.19.1043
157. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64(3):830-835. doi:10.1158/0008-5472.can-03-2970
158. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(1):199-204. doi:10.1007/s10549-008-0102-6
159. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
160. Wo JY, Chen K, Neville BA, Lin NU, Punglia RS. Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2619-2627. doi:10.1200/JCO.2010.29.5907
161. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified?. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):27-34. doi:10.1007/s10549-010-0917-9
162. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3063-3069. doi:10.1093/annonc/mds136
163. Carstens PH, Huvos AG, Foote FW Jr, Ashikari R. Tubular carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Clin Pathol*. 1972;58(3):231-238. doi:10.1093/ajcp/58.3.231
164. Melamed MR, Robbins S GF, Foote FW Jr. Prognostic significance of gelatinous mammary carcinoma. *Cancer*. 1961;14:699-704. doi:10.1002/1097-0142(199007/08)14:4<699::aid-cnrcr2820140404>3.0.co;2-3

## Bibliografia

165. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer*. 1977;40(4):1365-1385. doi:10.1002/1097-0142(197710)40:4<1365::aid-cnrc2820400402>3.0.co;2-n
166. Bloom HJ, Richardson WW, Field JR. Host resistance and survival in carcinoma of breast: a study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1,411 cases of breast cancer followed for 20 years. *Br Med J*. 1970;3(5716):181-188. doi:10.1136/bmj.3.5716.181
167. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41-47. doi:10.1111/j.1365-2559.1994.tb01269.x
168. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg*. 2002;235(1):10-26. doi:10.1097/00000658-200201000-00003
169. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):729-735. doi:10.1093/jnci/djp090
170. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):359-377. doi:10.1038/bjc.1957.43
171. 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(5):403-410. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
172. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20(6):479-489. doi:10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x
173. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3153-3158. doi:10.1200/JCO.2007.15.5986
174. Bernstein V, Trong P, Speers C. How young is too young? The impact of age on premenopausal breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76:A137.
175. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351(9114):1451-1467.
176. Nicholson S, Sainsbury JR, Halcrow P, Chambers P, Farndon JR, Harris AL. Expression of epidermal growth factor receptors associated with lack of response to endocrine

- therapy in recurrent breast cancer. *Lancet*. 1989;1(8631):182-185. doi:10.1016/s0140-6736(89)91202-6
177. Banin Hirata BK, Oda JM, Losi Guembarovski R, Ariza CB, de Oliveira CE, Watanabe MA. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. *Dis Markers*. 2014;2014:513158. doi:10.1155/2014/513158
  178. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008;17(4):323-334. doi:10.1016/j.breast.2008.02.002
  179. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):539-552. doi:10.1007/s10549-013-2560-8
  180. Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(24):1897-1906. doi:10.1093/jnci/djt306
  181. Cruz-Benítez L, Morales-Hernández E. Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(2):124-133.
  182. Capitán JM. Evolución histórica de la cirugía del cáncer de mama. *Seminario Médico*. 1999; 51(2):37-54.
  183. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6-11. doi:10.1056/NEJM198107023050102
  184. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 1994 May 19;330(20):1467]. *N Engl J Med*. 1989;320(13):822-828. doi:10.1056/NEJM198903303201302
  185. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241. doi:10.1056/NEJMoa022152
  186. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-1232. doi:10.1056/NEJMoa020989
  187. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143-1150. doi:10.1093/jnci/92.14.1143
  188. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated



- with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):717-730. doi:10.1245/s10434-014-3480-5
189. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1502-1506. doi:10.1200/JCO.2014.55.1572
190. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg*. 1998;41(5):471-481. doi:10.1097/00000637-199811000-00004
191. D'Aniello C, Grimaldi L, Barbato A, Bosi B, Carli A. Cosmetic results in 242 patients treated by conservative surgery for breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1999;33(4):419-422. doi:10.1080/02844319950159136
192. Urban C, Lima R, Schunemann E, Spautz C, Rabinovich I, Anselmi K. Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *Breast*. 2011;20 Suppl 3:S92-S95. doi:10.1016/S0960-9776(11)70302-2
193. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;237(1):26-34. doi:10.1097/00000658-200301000-00005
194. Performance and practice guidelines for mastectomy. The American Society of Breast Surgeons. 2014.
195. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2003;83(4):885-899. doi:10.1016/S0039-6109(03)00035-5
196. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):37-41. doi:10.1245/s10434-013-3230-0
197. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010;251(4):632-639. doi:10.1097/SLA.0b013e3181d35bf8
198. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2011;22(3):515-523. doi:10.1093/annonc/mdq345
199. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(7):620-626. doi:10.1007/BF02303832

200. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(7):676-681. doi:10.1007/s10434-999-0676-1
201. Acea Nebril, B. (2013) Cirugía Oncológica de la mama. Técnicas oncoplásticas y reconstructivas. 3ª Edición. Elsevier Masson.
202. Crowe JP, Patrick RJ, Yetman RJ, Djohan R. Nipple-sparing mastectomy update: one hundred forty-nine procedures and clinical outcomes. *Arch Surg*. 2008;143(11):1106-1110. doi:10.1001/archsurg.143.11.1106
203. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):143-148.
204. Paepke S, Schmid R, Fleckner S, et al. Subcutaneous mastectomy with conservation of the nipple-areola skin: broadening the indications. *Ann Surg*. 2009;250(2):288-292. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b0c7d8doi:10.1016/j.ejso.2007.06.010
205. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015;24(5):661-666. doi:10.1016/j.breast.2015.08.001
206. Eisenberg RE, Chan JS, Swistel AJ, Hoda SA. Pathological evaluation of nipple-sparing mastectomies with emphasis on occult nipple involvement: the Weill-Cornell experience with 325 cases. *Breast J*. 2014;20(1):15-21. doi:10.1111/tbj.12199
207. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3241-3249.
208. Chirappapha P, Petit JY, Rietjens M, et al. Nipple sparing mastectomy: does breast morphological factor related to necrotic complications?. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2(1):e99. Published 2014 Feb 7. doi:10.1097/GOX.0000000000000038
209. Donovan CA, Harit AP, Chung A, Bao J, Giuliano AE, Amersi F. Oncological and Surgical Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy: Do Incisions Matter?. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3226-3231. doi:10.1245/s10434-016-5323-z
210. De Lorenzi F, Hubner G, Rotmensz N, et al. Oncological results of oncoplastic breast-conserving surgery: Long term follow-up of a large series at a single institution: A matched-cohort analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(1):71-77. doi:10.1016/j.ejso.2015.08.160
211. Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, Romics L. Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Breast*. 2017;32:179-185. doi:10.1016/j.breast.2017.02.006

## Bibliografía

212. Joslyn SA, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(1):11-18. doi:10.1007/s10549-004-6276-7
213. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):97-101. doi:10.1200/JCO.2004.12.108
214. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312(11):674-681. doi:10.1056/NEJM198503143121102
215. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567-575. doi:10.1056/NEJMoa020128
216. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2009;115(8):1613-1620. doi:10.1002/cncr.24174
217. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:13, 1365-1383
218. Raimond E, Lipere A, Pelissier-Komorek A, et al. Vaciamiento axilar. EMC - Cirugía General. 2016; 16(1): 1-10.ISSN 1634-7080. doi.org/10.1016/S1634-7080(16)77742-1.
219. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1996-2005. doi:10.1245/s10434-008-9909-y
220. 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(3):452-461. doi:10.1097/01.sla.0000245472.47748.ec
221. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical Complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology group trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25:3657.
222. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast.* 2008;17 (2) :138-147. doi:10.1016/j.breast.2007.08.006
223. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(1):8-24. doi:10.3322/caac.20001

224. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19.
225. 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(6):500-515. doi:10.1016/S1470-2045(13)70076-7
226. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4312-4321. doi:10.1200/JCO.2005.03.228
227. Fisher B. Status of adjuvant therapy: results of The National Surgical Adjuvant Breast Project studies on oophorectomy, postoperative radiation therapy, and chemotherapy. Other comments concerning clinical trials. *Cancer*. 1971;28(6):1654-1658. doi:10.1002/1097-0142(197112)28:6<1654::aid-cnrcr2820280648>3.0.co;2-d
228. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3686-3696. doi:10.1200/JCO.2005.10.517
229. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
230. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-3752. doi:10.1200/JCO.2014.55.5730
231. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1100]. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-1205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
232. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1
233. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(18):5
234. Malter W, Kirn V, Richters L, et al. Intraoperative Boost Radiotherapy during Targeted Oncoplastic Breast Surgery: Overview and Single Center Experiences. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:637898. doi:10.1155/2014/637898
235. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists'*

- Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9217):1757-1770
236. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-2106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7
237. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2
238. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-2387. doi:10.1200/JCO.2012.45.2615
239. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2015 Sep 10;33(26):2934]. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709-715. doi:10.1200/JCO.2014.57.9029
240. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520. doi:10.1056/NEJMoa0906260
241. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-1094. doi:10.1016/S1470-2045(13)70386-3
242. Consensus Guideline on Accelerated Partial Breast Irradiation. The American Society of Breast Surgeons. 2018.
243. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol.* 2013;106(1):21-27. doi:10.1016/j.radonc.2012.10.018
244. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-613. doi:10.1016/S0140-6736(13)61950-9
245. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):197-202. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.008
246. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a

- randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-1310. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7
247. Rutgers EJ, Donker M, Poncet C, et al: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10-year follow-up results of the EORTC AMAROS trial. 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS4-01. Presented December 6, 2018.
248. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672-679. doi:10.1016/j.ejso.2016.12.011
249. Zhang J, Wang C. Axillary radiotherapy: an alternative treatment option for adjuvant axillary management of breast cancer. *Sci Rep.* 2016;6:26304. Published 2016 May 23. doi:10.1038/srep26304
250. Henke G, Knauer M, Ribí K, et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. *Trials.* 2018;19(1):667. doi:10.1186/s13063-018-3021-9
251. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *Oncologist.* 2019;24(5):603-611. doi:10.1634/theoncologist.2018-0228
252. Thompson AM, Moulder-Thompson SL. Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(10):x231-x236. doi:10.1093/annonc/mds324
253. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1508-1516. doi:10.1245/s10434-011-2108-2
254. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 2015;220(6):1063-1069. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011
255. Diaz-Botero S, Espinosa-Bravo M, Gonçalves VR, et al. Different Prognostic Implications of Residual Disease After Neoadjuvant Treatment: Impact of Ki 67 and Site of Response. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3831-3837. doi:10.1245/s10434-016-5339-4
256. Untch M, von Minckwitz G. Neoadjuvant chemotherapy: early response as a guide for further treatment: clinical, radiological, and biological. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011;2011(43):138-141. doi:10.1093/jncimonographs/lgr028
257. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3883-3891. doi:10.1200/JCO.2014.55.2836

## Bibliografía

258. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
259. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
260. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-5685. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2421
261. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):939-945. doi:10.1007/s12094-015-1427-3
262. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2600-2608. doi:10.1200/JCO.2003.01.136
263. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(7):1558-1569. doi:10.1200/JCO.2000.18.7.1558
264. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-2685. doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2672
265. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469
266. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-4237. doi:10.1200/JCO.2001.19.22.4224
267. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-194. doi:10.1093/jnci/dji021
268. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007;94(10):1189-1200. doi:10.1002/bjs.5894
269. Velasco M, Martínez S, Cerdá P, Estival A, Fernández M, Lianes P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012; 25(1):14-21
270. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK; Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79 Suppl 1:S19-S24. doi:10.1023/a:1024333725148

271. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165-4174. doi:10.1200/JCO.2003.12.005
272. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2676-2685. doi:10.1200/JCO.2005.05.078
273. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2874-2880. doi:10.1200/JCO.2009.24.7643
274. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5983-5992. doi:10.1200/JCO.2005.06.232
275. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3676-3685. doi:10.1200/JCO.2005.07.032
276. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-384. doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4
277. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-2031. doi:10.1200/JCO.2009.23.8451
278. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
279. Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol*. 2017;28(3):497-504. doi:10.1093/annonc/mdw610
280. Beitsch P, Whitworth P, Baron P, et al. Pertuzumab/Trastuzumab/CT Versus Trastuzumab/CT Therapy for HER2+ Breast Cancer: Results from the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST). *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2539-2546. doi:10.1245/s10434-017-5863-x



## Bibliografia

281. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Primary analysis of BERENICE: A phase II cardiac safety study of pertuzumab, trastuzumab, and neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage, unilateral, and invasive HER2-positive breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(4 Suppl):Abstract nr P4-21-41.
282. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):135-144. doi:10.1016/S1470-2045(11)70397-7
283. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-1532. doi:10.1023/a:1013128213451
284. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2342-2349. doi:10.1200/JCO.2010.31.6950
285. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2007;97(6):802-808. doi:10.1038/sj.bjc.6603947
286. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer.* 2008;8:62. Published 2008 Feb 26. doi:10.1186/1471-2407-8-62
287. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-254. doi:10.1002/cncr.22789
288. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069-3074. doi:10.1093/annonc/mds132
289. Chow LWC, Morita S, Chow CYC, Ng WK, Toi M. Neoadjuvant palbociclib on ER+ breast cancer (N007): clinical response and EndoPredict's value. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):123-130. doi:10.1530/ERC-17-0396
290. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
291. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in

- patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2006;243(2):257-264. doi:10.1097/01.sla.0000197714.14318.6f
292. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):260-268. doi:10.2214/AJR.09.3908
293. Guidance for Industry: Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
294. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2650-2655. doi:10.1200/JCO.2006.08.2271
295. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1304-1310. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1304
296. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185-1201. doi:10.1038/modpathol.2015.74
297. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823
298. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1275-1281. doi:10.1200/JCO.2007.14.4147
299. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3342-3354. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.023
300. Denkert C, Loibl S, Müller BM, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2786-2793. doi:10.1093/annonc/mdt350
301. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-1461. doi:10.1001/jama.2013.278932
302. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant

## Bibliografía

- chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg.* 2014;260(4):608-616. doi:10.1097/SLA.0000000000000924
303. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176(3):591-596. doi:10.1007/s10549-019-05214-y
304. Schwentner L, Helms G, Nekljudova V, et al. Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status following neoadjuvant chemotherapy - Results from the multi-center SENTINA trial. *Breast.* 2017;31:202-207. doi:10.1016/j.breast.2016.11.012
305. Peppe A, Wilson R, Pope R, Downey K, Rusby J. The use of ultrasound in the clinical restaging of the axilla after neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Breast.* 2017;35:104-108. doi:10.1016/j.breast.2017.05.015
306. Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN, Shah SS, Glazebrook KN. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3199-3204. doi:10.1245/s10434-013-3118-z
307. Steiman J, Soran A, McAuliffe P, et al. Predictive value of axillary nodal imaging by magnetic resonance imaging based on breast cancer subtype after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Res.* 2016;204(1):237-241. doi:10.1016/j.jss.2016.04.048
308. Schipper RJ, Moosdorff M, Beets-Tan RGH, Smidt ML, Lobbes MBI. Noninvasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review. *Eur J Radiol.* 2015;84(1):41-47. doi:10.1016/j.ejrad.2014.09.020
309. Kim WH, Kim HJ, Park HY, et al. Axillary Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients: A Predictive Model Integrating the Imaging Characteristics of Ultrasound Restaging with Known Clinicopathologic Characteristics. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(3):702-709. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.026
310. Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-78. doi:10.1002/1097-0142(196001/02)13:1<77::aid-cncr2820130114>3.0.co;2-d
311. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456-466. doi:10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cncr2820390214>3.0.co;2-i
312. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399. doi:10.1001/archsurg.1992.01420040034005
313. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391-401. doi:10.1097/0000658-199409000-00015

314. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-340. doi:10.1016/0960-7404(93)90064-6
315. Acea B. (2003). Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de evaluación técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia. Asociación Española de Cirujanos. Sección de Patología Mamaria.
316. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(6):538-541. doi:10.1007/s10434-001-0538-y
317. Bernet L, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014.
318. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg.* 1997;226(3):271-278. doi:10.1097/00000658-199709000-00006
319. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(12):2154-2159. doi:10.1007/s00259-007-0614-z
320. Cheng G, Kurita S, Torigian DA, Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):562-575. doi:10.1007/s00259-010-1577-z
321. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. Lymphatic mapping with tracer administration into the primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(1):95-97. doi:10.1053/ejso.2002.1384
322. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer.* 2000;88(11):2546-2552.
323. Leppänen E, Leidenius M, Krogerus L, von Smitten K. The effect of patient and tumour characteristics on visualization of sentinel nodes after a single intratumoural injection of Tc 99m labelled human albumin colloid in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(8):821-826. doi:10.1053/ejso.2002.1325
324. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg.* 2004;139(6):614-620. doi:10.1001/archsurg.139.6.614
325. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunnicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res.* 1999;84(2):138-142. doi:10.1006/jsre.1999.5629
326. Kang T, Yi M, Hunt KK, et al. Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer?. *Ann Surg Oncol.* 2010;17 Suppl 3(0 3):280-285. doi:10.1245/s10434-010-1235-5

## Bibliografía

327. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609-618. doi:10.1016/S1470-2045(13)70166-9
328. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer.* 2005;104(4):692-699. doi:10.1002/cncr.21226
329. Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1237-1245. doi:10.1245/s10434-013-3379-6
330. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast.* 2014;23(2):175-179. doi:10.1016/j.breast.2014.01.004
331. Piñero-Madróna A, Torró-Richart JA, de León-Carrillo JM, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(8):991-997. doi:10.1016/j.ejso.2015.04.017
332. Liu J, Huang L, Wang N, Chen P. Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer. *J Int Med Res.* 2017;45(2):514-524. doi:10.1177/0300060516687149
333. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(7):843-849. doi:10.1016/j.ejso.2014.02.228
334. Chung A, Yu J, Stempel M, Patil S, Cody H, Montgomery L. Is the "10% rule" equally valid for all subsets of sentinel-node-positive breast cancer patients? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2728-2733. doi:10.1245/s10434-008-0050-8
335. Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes are enough?. *J Surg Oncol.* 2007;96(7):554-559. doi:10.1002/jso.20878
336. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. 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):881-888. doi:10.1016/S1470-2045(07)70278-4
337. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13(16):4807-4816. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2512
338. Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Mazzarol G. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch.* 2006;448(3):241-247. doi:10.1007/s00428-005-0103-3

339. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39(12):1654-1667. doi:10.1016/s0959-8049(03)00203-x
340. 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(2):111-118. doi:10.1002/jso.21535
341. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2006;7(12):983-990. doi:10.1016/S1470-2045(06)70947-0
342. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jun 21;98(12):876]. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609. doi:10.1093/jnci/djj158
343. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, et al. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1890-1895. doi:10.1245/s10434-007-9412-x
344. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:608–14
345. 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(1):31–6
346. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(8):745–53
347. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138:482–8
348. 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; 29:341–50
349. Ronka R, von Smitten K, Tasmuth, et al. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005; 14:28–36
350. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol* 2005; 92(1):23–31
351. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol*. 1996;9(9):893-900.

## Bibliografía

352. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-695. doi:10.1002/cncr.10741
353. Tsuyuki S, Yamaguchi A, Kawata Y, Kawaguchi K. Assessing the effects of neoadjuvant chemotherapy on lymphatic pathways to sentinel lymph nodes in cases of breast cancer: Usefulness of the indocyanine green-fluorescence method. *Breast*. 2015;24(3):298-301. doi:10.1016/j.breast.2015.02.034
354. Consensus Guideline on the management of the axilla in patients with invasive/in-situ breast cancer. 2019. The American Society of Breast Surgeons.
355. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS, et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *Eur J Cancer*. 2015;51(8):915-921. doi:10.1016/j.ejca.2015.03.014
356. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009;250(4):558-566. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e
357. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):726-732. doi:10.1200/JCO.2008.18.3228
358. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1316-1321. doi:10.1245/s10434-007-9759-z
359. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, Liefers GJ, van de Velde CJ. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy - recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(5):417-424. doi:10.1016/j.ejso.2013.02.011
360. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162605. Published 2016 Sep 8. doi:10.1371/journal.pone.0162605
361. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, Sakata M, Asakura K, Kitagawa Y. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg*. 2012;36(12):2847-2852. doi:10.1007/s00268-012-1704-z
362. Rebollo Aguirre AC, Gallego Peinado M, Sánchez Sánchez R, et al. Biopsia selectiva de ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016;29(1):4-12. DOI: 10.1016/j.senol.2015.10.001

363. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2694-2702. doi:10.1200/JCO.2005.05.188
364. Lyman GH. Appropriate role for sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):232-234. doi:10.1200/JCO.2014.58.9838
365. Boughey JC, Alvarado MD, Lancaster RB, et al. Surgical Standards for Management of the Axilla in Breast Cancer Clinical Trials with Pathological Complete Response Endpoint. *NPJ Breast Cancer.* 2018;4:26. doi:10.1038/s41523-018-0074-6
366. Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR, et al. Use of Sentinel Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer at Diagnosis: Practice Patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2925-2934. doi:10.1245/s10434-017-5958-4
367. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(10):3177-3184. doi:10.1245/s10434-012-2484-2
368. Rebollo Aguirre AC, Gallego Peinado M, Sánchez Sánchez R, et al. Biopsia del ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable y ganglios axilares positivos al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013;32(4):240-245. DOI: 10.1016/j.remnm.2013.03.006
369. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2946-2952. doi:10.1245/s10434-007-9403-y
370. Lee S, Kim EY, Kang SH, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102(3):283-288. doi:10.1007/s10549-006-9330-9
371. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(8):688-694. doi:10.1016/j.ejso.2011.05.012
372. Park S, Park JM, Cho JH, Park HS, Kim SI, Park BW. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytologically proven node-positive breast cancer at diagnosis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2858-2865. doi:10.1245/s10434-013-2992-8
373. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258-264. doi:10.1200/JCO.2014.55.7827



## Bibliografía

374. Buch E, Díaz S, Tajahuerce M, et al. Biopsia selectiva de ganglio centinela posneoadyuvancia como herramienta en la valoración de la axila. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(4):170-175. doi: 10.1016/j.senol.2015.10.001
375. Piñero-Madrona A, Escudero-Barea MJ, Fernández-Robayna F, et al. Biopsia selectiva de ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama: resultados del estudio GEICAM 2005-07. *Cir Esp*. 2015;93(1):23-29
376. Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e105316. Published 2014 Sep 11. doi:10.1371/journal.pone.0105316
377. Lee HD, Ahn SG, Lee SA, Lee HM, Jeong J. Prospective evaluation of the feasibility of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with negative axillary conversion after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2015;47(1):26-33. doi:10.4143/crt.2013.208
378. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1278-1287. doi:10.1016/j.ejso.2015.07.020
379. Carrera D, De la Flor M, Galera J, et al. Validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama N1-2 con respuesta axilar completa tras la neoadyuvancia. Estudio multicéntrico en la provincia de Tarragona. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016; 35(4):221-225.
380. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016;212(5):969-981. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.07.018
381. Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(12):1541-1552. doi:10.1002/bjs.10986
382. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802-807. doi:10.1097/SLA.0000000000001375
383. Cabioğlu N, Karanlık H, Kangal D, et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):3030-3036. doi:10.1245/s10434-018-6575-6

384. Kim EY, Byon WS, Lee KH, et al. Feasibility of Preoperative Axillary Lymph Node Marking with a Clip in Breast Cancer Patients Before Neoadjuvant Chemotherapy: A Preliminary Study. *World J Surg.* 2018;42(2):582-589. doi:10.1007/s00268-017-4171-8
385. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg.* 2015;150(2):137-143. doi:10.1001/jamasurg.2014.1086
386. Park S, Koo JS, Kim GM, et al. Feasibility of Charcoal Tattooing of Cytology-Proven Metastatic Axillary Lymph Node at Diagnosis and Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Cancer Res Treat.* 2018;50(3):801-812. doi:10.4143/crt.2017.210
387. Choy N, Lipson J, Porter C, et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):377-382. doi:10.1245/s10434-014-4034-6
388. Natsiopoulos I, Intzes S, Liappis T, et al. Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(3):208-215. doi:10.1016/j.clbc.2019.01.013
389. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MT. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg.* 2010;97(8):1226-1231. doi:10.1002/bjs.7073
390. Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378-382. doi:10.1097/SLA.0000000000000558
391. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-1078. doi:10.1200/JCO.2015.64.0094
392. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(5):399-402. doi:10.1016/j.clbc.2017.04.006
393. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4241-4246. doi:10.1245/s10434-015-4527-y
394. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1307-1311. doi:10.1016/j.ejso.2018.05.035

395. Dashevsky BZ, Altman A, Abe H, et al. Lymph node wire localization post-chemotherapy: Towards improving the false negative sentinel lymph node biopsy rate in breast cancer patients. *Clin Imaging.* 2018;48:69-73. doi:10.1016/j.clinimag.2017.10.003
396. Kanesalingam K, Sriram N, Heilat G, et al. Targeted axillary dissection after neoadjuvant systemic therapy in patients with node-positive breast cancer. *ANZ J Surg.* 2020;90(3):332-338. doi:10.1111/ans.15604
397. Balasubramanian R, Morgan C, Shaari E, et al. Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *EJSO.* 2019;46:1028-1033. doi:10.1016/j.ejso.2019.12.007
398. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(3):784-791. doi:10.1245/s10434-017-6270-z
399. Breast Biopsy & Treatment Portfolio. Hologic, 2018. Tumark® Biopsy Site Makers [Figura]. Recuperado de <https://breasthealth.hologic.com/biopsy-treatment/tumarkr-biopsy-site-markers>.
400. Mammotome, 2017. Breast Biopsy Markers HydroMARK [Figura]. Recuperado de <https://www.mammotome.com/breast-biopsy-markers/hydromark/>.
401. CASPe. Programa de actividades de lectura crítica. <http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras>
402. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
403. Penn IW, Chang YC, Chuang E, et al. Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: a 5-year cohort study. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):991-1000. doi:10.1007/s00520-018-4388-6
404. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279-293. doi:10.1007/s10549-005-9025-7
405. Chevillat A, Lee M, Moynihan T, et al. The impact of arm lymphedema on healthcare utilization during long-term breast cancer survivorship: a population-based cohort study. *J Cancer Surviv.* 2020;14(3):347-355. doi:10.1007/s11764-019-00851-0
406. Racz JM, Caudle AS. Sentinel Node Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Therapy: Principles and Techniques. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3040-3045. doi:10.1245/s10434-019-07591-6

407. Carter S, Neuman H, Mamounas EP, et al. Debating the Optimal Approach to Nodal Management After Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:42-48. doi:10.1200/EDBK\_237701
408. Ruano R, Rebollo AC, García-Talavera P, et al. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(1):63-70. DOI: 10.1016/j.remn.2017.06.007
409. Woods RW, Camp MS, Durr NJ, Harvey SC. A Review of Options for Localization of Axillary Lymph Nodes in the Treatment of Invasive Breast Cancer. *Acad Radiol*. 2019;26(6):805-819. doi:10.1016/j.acra.2018.07.002
410. Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, et al. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1549-1553. doi:10.1245/s10434-015-5052-8
411. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC. Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):3011-3016. doi:10.1245/s10434-017-6023-z
412. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006;93(5):539-546. doi:10.1002/bjs.5209
413. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):343-352. doi:10.1007/s10549-018-5004-7
414. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;261(3):547-552. doi:10.1097/SLA.0000000000000551
415. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339(14):941-946. doi:10.1056/NEJM199810013391401
416. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg*. 2001;233(1):51-59. doi:10.1097/00000658-200101000-00009
417. Julian TB, Patel N, Dusi D, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001;182(4):407-410. doi:10.1016/s0002-9610(01)00736-x

## Bibliografia

418. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16. doi:10.1002/cncr.21568
419. Martin RC 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2005;241(6):1005-1015. doi:10.1097/01.sla.0000165200.32722.02
420. Cheung TT, Suen DT, Kwong A. Is sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy feasible in Chinese patients with invasive breast cancers?. *ANZ J Surg*. 2009;79(10):719-723. doi:10.1111/j.1445-2197.2009.05057.x
421. Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, et al. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(1):23-29. doi:10.1016/j.ejso.2009.10.015
422. Chintamani, Tandon M, Mishra A, Agarwal U, Saxena S. Sentinel lymph node biopsy using dye alone method is reliable and accurate even after neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer--a prospective study. *World J Surg Oncol*. 2011;9:19. Published 2011 Feb 8. doi:10.1186/1477-7819-9-19
423. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg*. 2012;36(9):2239-2251. doi:10.1007/s00268-012-1623-z
424. Pargaonkar AS, Beissner RS, Snyder S, Speights VO Jr. Evaluation of immunohistochemistry and multiple-level sectioning in sentinel lymph nodes from patients with breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(6):701-705. doi:10.1043/1543-2165(2003)127<701:EOIAMS>2.0.CO;2
425. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. 2011. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82699/>
426. McCready DR, Yong WS, Ng AK, Miller N, Done S, Youngson B. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):873-875. doi:10.1093/jnci/djh142
427. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(3):432-442. doi:10.1097/SLA.0000000000003075
428. Chung A, Giuliano A. Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2401-2410. doi:10.1245/s10434-010-1001-8
429. Shigekawa T, Sugitani I, Takeuchi H, et al. Axillary ultrasound examination is useful for selecting patients optimally suited for sentinel lymph node biopsy after primary

systemic chemotherapy. *Am J Surg.* 2012;204(4):487-493.  
doi:10.1016/j.amjsurg.2011.09.026

430. Kang E, Chung IY, Han SA, Kim SM, Jang M, Lyou CY, Park SY, Kim JH, Kim YJ, Kim SW. Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Initial Axillary Lymph Node Metastasis after Primary Systemic Therapy. *J Breast Cancer.* 2011 Jun;14(2):147-152. <https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.2.147>



# VIII. ANEXOS





## Informe del Comité Ético de Investigación Clínica (Estudio de Investigación)

Don **Francisco Javier Abad Gimeno**, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Sagunto y C.E.,

### CERTIFICA


Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 23 de septiembre de 2015, el Estudio de Investigación titulado:

*“Validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila positiva al diagnóstico.”*

Con **número de registro EI\_2015\_09** y se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, descritos en la solicitud.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **informe favorable** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital de Sagunto por la Dra. Marina Alarcón Iranzo del Servicio de Cirugía como Investigador principal.

Y para que así conste, firma el presente en Puerto de Sagunto, a 28 de septiembre de 2015.

Firmado:  Don **Francisco Javier Abad Gimeno**



**Informe del Comité Ético de Investigación Clínica**  
**(Estudio de Investigación)**  
**(Modificaciones, Enmiendas)**

Don **Francisco Javier Abad Gimeno**, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del **Hospital de Sagunto y C.E.**,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor  
Marina Alarcón Iranzo

Para que se apruebe

La Enmienda Relevante nº1, versión 1, de fecha 1 de febrero de 2016 por ampliación de centros. Se incluye al Hospital Clínico Universitario de Valencia como nuevo centro participante y la Dra. Elvira Buch Villa como investigadora principal en ese Centro.

En el estudio de investigación titulado:

**“Validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila positiva al diagnóstico.”**

Aprobado por este Comité con fecha 23 de septiembre de 2015.

Y este Comité **APRUEBA** dicha modificación en su reunión de fecha 24 de febrero de 2016.

Lo que firma en Puerto de Sagunto a 04 de febrero de 2016.

Firmado: Don **Francisco Javier Abad Gimeno**

Nota: Para la realización del estudio en el hospital Clínico Universitario de Valencia deberá contar con la Conformidad de la Dirección del Centro y la aprobación del CEIC del Centro si así consta en sus requisitos para la realización de estudios de investigación.



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Antonio Peláez Hernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 26 de mayo de 2016, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

*Validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia en pacientes con Cáncer de mama y axila positiva al diagnóstico*

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Cirugía General y cuyo investigador principal es la Dr. Elvira Buch Villa, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la *Declaración de Helsinki* (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO* y los acuerdos del *Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina* (Paris 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 26 de mayo de 2016.

Fdo. : D. Antonio Peláez Hernández  
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica

## ANEXO III: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** VALIDACIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA COMO TÉCNICA DE ESTADIFICACIÓN AXILAR POSTNEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y AXILA POSITIVA AL DIAGNÓSTICO.

**CÓDIGO DEL ESTUDIO:** ALBUCH01.

**PROMOTOR/ INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Marina Alarcón.

**INVESTIGADORES:** Dra Elvira Buch, Dr Alberto Ibáñez, Dra Gara Alcalá, Dra Sandra Díaz.

**CENTRO:** HOSPITAL DE SAGUNTO.

#### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Sagunto.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio es validar la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela como método de estadificación axilar en pacientes con cáncer de mama y afectación axilar al diagnóstico que han recibido tratamiento neoadyuvante y en las cuales se ha producido una respuesta axilar completa (desaparición clínica/radiológica de las adenopatías patológicas) tras este tratamiento.

Usted será sometida al procedimiento habitual en estos casos, sin existir modificaciones en las intervenciones a realizar o en los tratamientos a recibir.

Durante el proceso de diagnóstico y estadiaje, una vez confirmada anatomopatológicamente la afectación ganglionar, se efectuará la colocación de un marcador o marcadores en las adenopatías afectas por parte del servicio de radiología.

Posteriormente, usted recibirá el tratamiento oncológico oportuno según las indicaciones del Servicio de Oncología.

Una vez finalizado el tratamiento oncológico, se procederá al tratamiento quirúrgico, sin conllevar éste cambio alguno con respecto al protocolo habitual.

El día previo a la intervención, acudirá al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General de Castellón, donde le será inyectada una sustancia, a la cual llamamos radioisótopo, alrededor de la areola o en proximidad al tumor. Esta sustancia migra desde el lugar de la inyección por los vasos linfáticos, siendo su primera estación el ganglio centinela. Tras esto, se realizará una prueba de imagen (linfogammagrafía) para evidenciar la correcta migración de esta sustancia.

El día de la intervención, inmediatamente antes del proceso quirúrgico, se colocará por parte de los radiólogos dedicados a la patología mamaria un arpón metálico en el ganglio portador del clip colocado al diagnóstico. Tras ello, será trasladada al quirófano para proceder a la intervención quirúrgica. Además de la técnica mamaria correspondiente, se realizará en primer lugar la biopsia selectiva de ganglio centinela, seguida de una linfadenectomía (vaciamiento) axilar, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas actuales. Ambas muestras serán analizadas por parte del Servicio de Anatomía Patológica, realizando un análisis intraoperatorio en caso del ganglio/s centinela y un análisis diferido en el caso del vaciamiento axilar.

El resto del tratamiento y seguimiento a su vez serán llevados a cabo según el protocolo habitual.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Con este estudio pretendemos demostrar la validez de la biopsia selectiva de ganglio centinela para el estadiaje axilar postneoadyuvancia en casos de pacientes con afectación axilar al diagnóstico. Esta técnica conlleva muchos menos efectos secundarios que la linfadenectomía axilar que se realiza sistemáticamente en estas pacientes. Es por esto que es necesario realizar estudios que permitan demostrar la validez de esta técnica y equipararla a la linfadenectomía axilar para poder incluirla como técnica de referencia en las guías clínicas. De esta manera se podría evitar la realización sistemática de la linfadenectomía en muchas pacientes, evitando así un gran número de efectos secundarios y mejorando la calidad de vida de muchas pacientes con cáncer de mama.

Su participación en este estudio no le reportará personalmente ningún beneficio adicional, ya que el procedimiento a seguir es el mismo que en las pacientes no incluídas en el estudio.

De la misma manera, tampoco existe ningún riesgo adicional. Los riesgos derivados de cualquiera de las intervenciones realizadas son los propios de dichas intervenciones y no se relacionan de manera alguna con el estudio. Estos riesgos serán explicados respectivamente por cada uno de los especialistas.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Ninguno de los investigadores ni colaboradores del estudio recibirán compensación económica alguna por su participación en el mismo.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información referente a las técnicas o procedimientos del estudio que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca, o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada de cuál ha sido el motivo de su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

## ANEXO IV: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



### Código del Estudio: ALBUCH01. Versión 2.

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.  
He hablado con:  
.....  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:  
1º Cuando quiera  
2º Sin tener que dar explicaciones.  
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI  NO

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**



## ANEXO V: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### HOJA RECOGIDA DE DATOS proyecto ALBUCH01

#### DATOS PERSONALES

Nombre	
Nº historia clínica/SIP	
Edad diagnóstico	
Fecha diagnóstico	
Motivo de consulta	
Antecedentes personales de patología mamaria	
Antecedentes familiares de patología mamaria	

#### ESTADIAJE DEL TUMOR preNA

Tamaño del tumor	Clínico				
	ECO				
	RMN				
Localización del tumor					
Clínica axila	Positiva	Negativa	Dudosa		
Ecografía de axila	Positiva	Negativa	Dudosa	Nº GG afectos, tamaño, características:	
RMN axila	Positiva	Negativa	Dudosa		
Marcaje axila	Tipo de marcador:				
Método biopsia axila	PAAF	BAG			
Anatomía Patológica	Tipo histológico				
	Grado histológico				
	Subtipo molecular				
	Invasión linfovascular				
	Receptores	RE			
		RP			
		Her-2			
Ki67					
P53					
CK19					
TNM					

#### NEOADYUVANCIA

Tipo de NA	
Duración	

## ESTADIAJE DEL TUMOR postNA

Ecografía postNA		Sí/ NO			
RMN postNA		Sí/NO			
Respuesta tumor	Clínica	Completa	Parcial	Nula	Progresión
	Ecografía	Completa	Parcial	Nula	Progresión
	RMN	Completa	Parcial	Nula	Progresión
Respuesta adenopatías axilares	Clínica	Completa	Parcial	Nula	Progresión
	Radiológica	Completa	Parcial	Nula	Progresión
	RMN	Completa	Parcial	Nula	Progresión
Enfermedad axilar residual : Sí / NO		TNM postNA:			

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Fecha IQ	
Técnica quirúrgica	

## BSGC

Radioisótopo				
Localización inyección radioisótopo				
Linfogammagrafía efectiva		SÍ	NO	¿Reinyección? SÍ/NO
Migración (lugar de migración)				
Detección de GC con sonda en quirófano		SÍ	NO	
¿Se localiza ganglio marcado con arpón?		SÍ	NO	
Coincidencia del GC con ganglio clipado		SÍ	NO	¿Cuál?
Nº ganglios extirpados	Por Tecnecio			
	Por Palpación			
	Por arpón			
	Totales			
Método análisis GG				
Resultado AP BSGC	Afectación GC	SÍ	NO	¿Cuál?
	Nº GC afectos			
	Tipo Mx	Cél aisladas	MicroMx	MacroMx
	Nº copias por GG			
	Nº copias totales (CTT)			

## LINFADENECTOMÍA AXILAR

Nº ganglios extirpados	
Nº ganglios afectos en AP definitiva	
Tipo de afectación/tamaño de Mx	
¿Está el clip en la LA?	
¿Ganglio con clip afecto?	
Tipo de respuesta ganglionar	

ypTNM:

