



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD  
Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga**

**TESIS DOCTORAL**

**BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA TRAS  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA  
CN0 AL DIAGNÓSTICO: IMPACTO DE LA SOBREENPRESIÓN  
HER2 EN LA SUPERVIVENCIA**

**Juan Alors Ruiz**

**Marzo, 2024**

**Directores:**

**Francisco Sendra Portero**

**Salomé Sanz Viedma**

**Tutor/a**

**Francisco Sendra Portero**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Juan Alors Ruiz

 <https://orcid.org/0000-0003-2462-6182>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



# Sumario

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	5
2.1 Cáncer de Mama.....	5
2.1.1 Presentación.....	5
2.1.2 Epidemiología.....	6
2.1.3 Factores de Riesgo.....	8
2.1.4 Prevención Primaria del CM.....	9
2.1.5 Diagnóstico Patológico y Biología Molecular del CM.....	10
2.1.6 Estadificación del CM.....	16
2.1.7 Tratamiento del CM.....	19
2.1.7.1 Cirugía.....	21
2.1.7.2 Avances en el manejo axilar.....	24
2.1.7.3 Radioterapia.....	26
2.1.7.4 Tratamiento sistémico adyuvante.....	31
2.2 Terapia Sistémica Primaria en el CM.....	42
2.2.1 Quimioterapia Neoadyuvante en la TSP.....	43
2.2.2 Terapia anti-Her2 en la TSP.....	45
2.2.3 Terapia endocrina (TE) en la TSP.....	46
2.2.4 Cirugía tras la TSP.....	47
3. Justificación.....	49
4. Objetivos e Hipótesis de Trabajo.....	50
5. Pacientes y Métodos.....	51
5.1 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	52
5.2 Proceso diagnóstico y Estadificación.....	53
5.3 Terapia Sistémica Primaria.....	54
5.4 Linfogramagrafía mamaria y axilar.....	55
5.5 Técnica de Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.....	56
5.5.1 Técnica quirúrgica.....	56
5.5.2 Rastreo intraoperatorio.....	56
5.5.3 Análisis Patológico del Ganglio Centinela.....	58
5.6 Evaluación de la respuesta a la TSP.....	59
5.7 Seguimiento Clínico.....	60
5.8 Registro de Variables.....	60
5.9 Análisis estadístico.....	61
6. Resultados.....	62
6.1 Linfogramagrafía.....	66
6.2 Procedimiento de Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela.....	68
6.2.1 Casos con BSGC sin realización de LA.....	69
6.3 Respuesta a la Terapia Sistémica Primaria.....	71
6.3.1 Respuesta patológica en la mama.....	77
6.4 Predictores del Estado Axilar.....	79
6.5 Análisis de Supervivencia.....	82

7. Discusión.....	87
7.1 ¿Afecta la técnica de inyección del radiotrazador a la visualización linfogammagráfica?.....	88
7.1.1 Tasa de visualización linfogammagráfica.....	89
7.1.1.1 Factores predictivos de ausencia de visualización linfogammagráfica.....	89
7.1.1.2 Reinyección del radiotrazador.....	90
7.1.1.3 QTNA y visualización linfogammagráfica.....	90
7.1.2 Técnica de inyección del radiotrazador.....	92
7.1.3 Invasión ganglionar metastásica.....	93
7.1.4 Respuesta a la Quimioterapia Neoadyuvante.....	94
7.1.5 Otras variables predictivas de ausencia de visualización del GC.....	95
7.2 ¿Cuándo realizar la BSGC... antes o después de la TSP?.....	97
7.2.1 Diferencias entre BSGC pre y post-TSP. Tasa de Falsos Negativos.....	97
7.2.2 BSGC antes o después de la QTNA.....	98
7.3 ¿Debemos agrupar específicamente a los subtipos moleculares en el contexto neoadyuvante?.....	99
7.3.1 Respuesta a la TSP y subtipo molecular.....	100
7.3.2 Subtipo molecular y supervivencia.....	100
7.4 ¿Qué factores predictivos de respuesta a la TSP nos resultan útiles?.....	103
7.4.1 Respuesta a la TSP y tamaño tumoral al diagnóstico.....	103
7.4.2 Respuesta a la TSP y subtipo moleculares.....	104
7.4.3 ¿Es la respuesta patológica completa un factor de buen pronóstico?.....	104
7.5 ¿Es posible predecir el resultado de la BSGC tras la TSP?.....	106
7.5.1 Técnicas de imagen y resultado de la BSGC.....	106
7.5.2 Subtipo molecular y resultado de la BSGC.....	106
7.5.3 Respuesta patológica de la mama y resultado de la BSGC.....	107
7.6 ¿Es posible evitar la técnica de BSGC en algunos casos seleccionados?.....	109
7.6.1 Recidiva axilar con resultado negativo en la BSGC.....	109
7.6.2 Omisión de la BSGC.....	112
8. Conclusiones.....	115
9. Referencias.....	116
10. Índice de Tablas y Figuras.....	134
10.1 Tablas.....	134
10.2 Figuras.....	135

*A un rayo de luz llamada Esther,  
mi foco,  
mi faro...  
mi ejemplo de felicidad.*

# 1. Resumen

## Introducción

Se han descrito altas tasas de resultado negativo en la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en pacientes con cáncer de mama (CM) sin afectación ganglionar axilar al diagnóstico (cN0) después de recibir quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Estos resultados están asociados con subtipos triple negativo (TNBC) y sobreexpresión de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que han logrado una respuesta patológica completa (RpC) al tratamiento neoadyuvante. Este estudio evalúa las diferentes variables predictivas y la supervivencia con el objetivo de plantear estrategias terapéuticas no invasivas como la posible omisión de SLNB después de la QTNA en casos seleccionados.

## Materiales y Métodos

El diseño del presente trabajo es un estudio observacional prospectivo de una cohorte de mujeres con CM y cN0 al diagnóstico, que han sido tratadas con QTNA y cirugía, entre abril de 2010 y mayo de 2021. Además de la técnica reglada de SLNB, se procedió a la realización de linfadenectomía axilar total en los casos de ausencia de detección con sonda gammadetectora o positividad intraoperatoria de SLNB. Los datos obtenidos de la cohorte permitieron, mediante regresión logística multivariable, el análisis de la respuesta a la QTNA y de los resultados de la SLNB según los subtipos moleculares: RH-/HER2+, TNBC, RH+/HER2- y RH+/HER2+. El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier y Log-rank.

## Resultados

Se incluyeron un total de 179 pacientes ( $50,5 \pm 10,1$  años). De éstas, el 39,7% lograron la RpC (ypT0/Tis). Los subtipos con negatividad para receptores hormonales (RH) obtuvieron las tasas de RpC más altas (RH-/HER2+: 59,4%; TNBC: 53,4%), sin casos de SLNB-positivo. En los casos con enfermedad residual tras la QTNA, los subtipos RH-/HER2+ y TNBC mostraron tasas bajas de positividad para la SLNB (6,7% y 10,3%) mientras que los subtipos con RH+ fueron significativamente más elevadas (RH+/HER2+: 20%; RH+/HER2-: 44%;  $p < 0,001$ ). El análisis multivariable identificó a los siguientes predictores independientes de negatividad en la SLNB ( $p < 0,0001$ ): RH- [odds ratio (OR)=0,15; intervalo de confianza del 95% (CI): 0,06–0,37;  $p = 0,0001$ ], HER2+ (OR=0,34; CI del 95%: 0,14–0,81;  $p = 0,015$ ) y Nottingham de alto grado (OR=0,42; CI del 95%: 0,18–0,99;  $p = 0,048$ ). Se observó una peor supervivencia libre de enfermedad con positividad en la SLNB ( $p < 0,0001$ ), en el subtipo molecular RH+/HER2- ( $p = 0,0277$ ), con un mayor tamaño tumoral ( $p = 0,002$ ) y con presencia de enfermedad residual tras la QTNA ( $p < 0,0001$ ).

## Conclusión

Se considera una prioridad la selección de pacientes basada en la respuesta a la QTNA, al subtipo molecular y a los resultados de supervivencia para establecer estrategias terapéuticas individualizadas. Los subtipos moleculares que presentan unas altas tasas de RpC con tasas bajas de positividad de la SLNB podrían beneficiarse de estrategias terapéuticas no invasivas que incluyan la omisión de SLNB.

Palabras clave: HER-2/neu; quimioterapia neoadyuvante; biopsia del ganglio linfático centinela; supervivencia; cáncer de mama triple negativo.

## 2. Introducción

### 2.1 Cáncer de Mama.

#### 2.1.1 Presentación

Para empezar, querido lector o querida lectora, permítame aclarar dos puntos:

1.- Dado que la investigación en el Cáncer de Mama (CM) abarca un extenso campo, voy a empezar exponiendo el contexto por defecto al que se referirá el contenido de esta obra, salvo aclaración expresa de algún otro:

La población a la que va dirigida nuestra investigación es la de **mujeres con CM sin afectación axilar al diagnóstico, candidatas a quimioterapia neoadyuvante (QTNA), administrada previamente a la cirugía asociada a la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC).**

Se trata de un selecto grupo de mujeres que merecen una atención especial, y que justifica, entre otras, la elaboración de esta tesis doctoral.

2.- Por otro lado, es preciso abordar los antecedentes y el marco actual en el que nos encontramos. Por ello, esta tesis sigue el estándar de redacción para este tipo de obras, y por ello se incluye un extenso capítulo actualizado de *Introducción* del CM, donde se exponen apartados como la epidemiología, factores de riesgo, prevención, diagnóstico y tratamiento del CM, de una forma genérica, aunque actualizada, según las últimas recomendaciones establecidas y con unos cómodos cuadros resumen.

Sin embargo, el lector o lectora que ya está familiarizada con la investigación y práctica clínica de pacientes con CM, puede adentrarse directamente en el contenido de los siguientes capítulos, que se ha diseñado con especial cuidado para situarse en suficiente contexto, y así, poder dedicar su esfuerzo en obtener la información que se pretende de utilidad en esta tesis. No sería de justicia hacerle perder su tiempo, tiempo que no nos sobra.

## 2.1.2 Epidemiología

La incidencia de una enfermedad, indicador comúnmente utilizado por los registros de cáncer, se define a partir de los nuevos casos diagnosticados en un período determinado y en una población específica. Puede expresarse como un número absoluto de casos por año o como una tasa anual por cada 100.000 personas. Esta segunda opción proporciona una aproximación del riesgo promedio de desarrollar un cáncer en una población durante el período de referencia.

En 2020, la estimación de nuevos casos de CM en los 27 países de la Unión Europea (UE) fue de 355.457. Se calcula que el 28.7% de todos los nuevos casos de cáncer, lo fué de mama, de tal manera que 1 de cada 11 lo desarrollará en algún momento de su vida. La mortalidad de 32,9/100.000, con 91.826 muertes previstas<sup>1</sup>. En todo el mundo, hubo alrededor de 2,1 millones de nuevos casos de CM femenino diagnosticados en 2018, lo

 1 237 588 casos nuevos

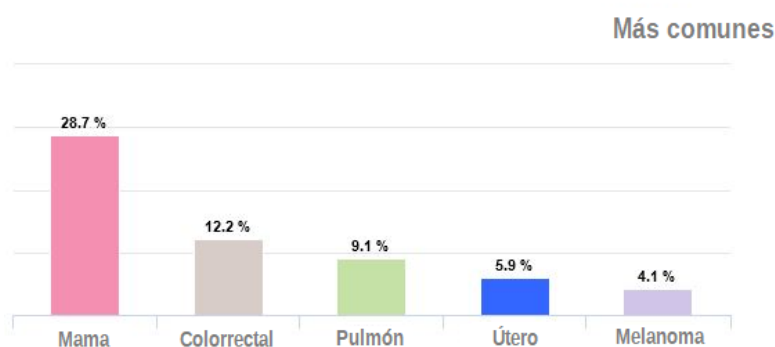


Figura 1: Prevalencia de cáncer en España. Fuente: ECIS

que representa casi 1 de cada 4 casos de cáncer entre las mujeres, y aproximadamente 630.000 morirán por esta causa<sup>2</sup>. La incidencia aumentó tras la introducción del cribado mamográfico y sigue creciendo con el envejecimiento de la población. En nuestro medio, y según los datos recogidos por el European Cancer Information System (ECIS)<sup>1</sup>, en 2018 se diagnosticaron un total de 34.088 nuevos casos de CM en España, siendo este tipo de tumor el más frecuente entre las mujeres en nuestro país por delante del cáncer colorrectal, de útero, de pulmón y de ovario (Fig.1). En España, aproximadamente el 30% de los cánceres diagnosticados en mujeres se originan en la mama. El CM es ya el tumor más diagnosticado del mundo, superando por primera vez al cáncer de pulmón, según datos publicados en 2021 por la International Agency for Research on Cancer (IARC).

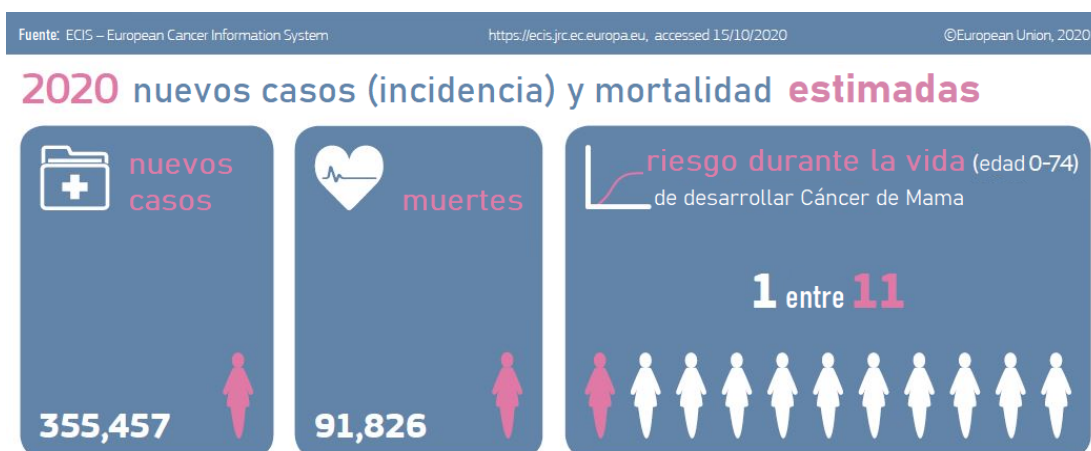


Figura 2: Incidencia y mortalidad de CM en España. Fuente: ECIS

En cuanto a la tasa de incidencia, se estiman 132 casos por cada 100.000 habitantes. La probabilidad estimada de desarrollar CM siendo mujer es de 1 de cada 8 en nuestro país. Este tipo de tumor suele aparecer entre los 35 y los 80 años, aunque la franja de los 45-65 es la de mayor incidencia, al ser el momento en el que se producen los cambios hormonales en los períodos de peri y post menopausia, una curva de incidencia que continúa aumentando a medida que la mujer envejece.

La incidencia del cáncer, incluyendo el CM, ha experimentado durante los últimos años -y previsiblemente, continuará experimentando- un continuo crecimiento que puede explicarse por diversos factores además del aumento poblacional. Entre ellos destacan el avance de las técnicas de detección temprana de los distintos tumores y el aumento de la esperanza de vida, ya que el envejecimiento es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar cáncer debido a las alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN y al tiempo de exposición acumulado a los factores de riesgo.

Es necesario señalar que un 30% de aquellas pacientes que recibió un diagnóstico temprano tendrá una recaída con metástasis y que, según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM- 'Las cifras del cáncer 2021'), el tumor de mama continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en España con casi 6.500 fallecimientos cada año. La tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes en nuestro país es de 22.7<sup>2</sup>.

Aunque el CM sigue siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres en Europa y en todo el mundo (21% de los fallecimientos en 2020) en la mayoría de los países occidentales, la tasa de mortalidad ha disminuido en los últimos años, especialmente en los grupos de edad más jóvenes, debido a la mejora del tratamiento y a la detección temprana<sup>5</sup>. Una tendencia que refleja el avance, gracias a la investigación, de nuevos tratamientos disponibles para las pacientes.

### 2.1.3 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo más importantes son: la predisposición genética, la exposición a estrógenos (endógenos y exógenos, incluida la terapia hormonal sustitutiva (THS) de larga duración), las radiaciones ionizantes, la baja paridad, la alta densidad mamaria y los antecedentes de hiperplasia atípica. La dieta occidental, la obesidad y el consumo de alcohol también contribuyen al aumento de la incidencia del CM<sup>5</sup>.

Existe un fuerte gradiente de edad, ya que aproximadamente una cuarta parte de los cánceres de mama se producen antes de los 50 años, y <5% antes de los 35 años. La prevalencia estimada del CM en 5 años (personas con un diagnóstico en los últimos 5 años y aún vivas, con o sin enfermedad) en 2012 fue de 1.814.572 casos<sup>3</sup> en Europa y 6.875.099 en todo el mundo<sup>4</sup>. La prevalencia está aumentando, debido al incremento de la incidencia y a las mejoras en los resultados del tratamiento.

Otros factores modificables relativos a los hábitos de vida son el sedentarismo, el consumo de tabaco y alcohol, la tendencia a vivir en lugares con una elevada contaminación o la obesidad, entre otros.

Por su parte, los varones suponen alrededor de un 1% de todos los nuevos diagnósticos de CM y en un 15-20% de los casos existen antecedentes familiares que permiten un diagnóstico de cáncer hereditario. Los principales factores de riesgo son los trastornos clínicos que conllevan desequilibrios hormonales (especialmente la ginecomastia y la cirrosis), la exposición a la radiación, los antecedentes familiares positivos y la predisposición genética.

## 2.1.4 Prevención Primaria del CM

De los 28 Estados miembros de la UE en 2018, 25 estaban planificando, pilotando o poniendo en marcha programas de cribado mamográfico para la detección preclínica<sup>5</sup>. Las directrices europeas recomiendan el uso de parámetros e indicadores aplicables en cualquier programa de cribado. La Iniciativa de la Comisión Europea sobre el CM (ECIBC) ha elaborado recomendaciones para el cribado mamográfico, las de mayor peso para las mujeres de 50 a 69 años, donde se ha demostrado mayor reducción de mortalidad. Otras recomendaciones de menor nivel son para las mujeres de los otros grupos de edad, donde la eficacia del cribado mamográfico es más limitada, especialmente en el caso de las mujeres de entre 40 y 44 años.

Actualmente no hay consenso sobre el efecto exacto del cribado mamográfico en la reducción de la mortalidad por CM, ya que las estimaciones comunicadas varían. Además, los programas de cribado conllevan el riesgo de resultados falsos negativos, dando una falsa sensación de seguridad entre pacientes y médicos. No obstante, el cribado mamográfico y los programas de concienciación de la población, junto con la mejora del tratamiento, parecen contribuir a la reducción de la mortalidad por CM. Esta controversia se extiende también al uso de la ecografía (US) como método de cribado complementario, ni siquiera en mujeres con CM familiar, con o sin mutaciones BRCA demostradas. En estos casos, el cribado anual con resonancia magnética (RM) y mamografía podría detectar la enfermedad más precozmente que con el cribado mediante mamografía exclusiva. Las recomendaciones establecidas por la Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)<sup>6</sup> se exponen en la *Tabla 1*.

### **TABLA 1: RECOMENDACIONES EN EL CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA - EBCTCG'2017**

- 1) Mamografías periódicas (cada 1-2 años) en mujeres de 50 a 69 años [I, A].
- 2) Opcionalmente, mamografías periódicas en mujeres de 40 a 49 años y de 70 a 74 años [II, B].
- 3) Recomendable, RMN anual (concomitante o alternada cada 6 meses con mamografía) en mujeres con cáncer de mama familiar, con o sin mutación del BRCA probada, [III, A].

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-contróles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## 2.1.5 Diagnóstico Patológico y Biología Molecular del CM

El diagnóstico del CM se basa en el examen clínico, diagnóstico por imagen y evaluación patológica. Es imprescindible recopilar los antecedentes médicos personales completos, los antecedentes familiares relacionados con el CM, ovario y otros tipos de cáncer, así como el estado menopáusico de la paciente (en caso de duda, medir los niveles séricos de estradiol y de la hormona FSH). El examen clínico incluye la palpación bimanual de las mamas y los ganglios linfáticos regionales. También se requiere el examen de cuerpo completo ante la sospecha de metástasis a distancia. El diagnóstico por imagen incluye una mamografía bilateral y una ecografía de la mama que incluya la evaluación de los ganglios linfáticos regionales, especialmente axilares. No se recomienda realizar una resonancia magnética de la mama de forma rutinaria, aunque debería considerarse en los casos expuestos en la *Tabla 2*.

**TABLA 2: RECOMENDACIONES DEL USO DE RESONANCIA MAGNÉTICA - EBCTCG'2017**

- 1) CM familiar asociado a mutación del gen BRCA [I, A]
- 2) CM lobulillar [I, A]
- 3) Mamas densas [II, B]
- 4) Sospecha de multifocalidad/multicentricidad (especialmente en CM lobulillar) [I, A]
- 5) Discrepancias entre imagen convencional y examen clínico [III, B]
- 5) Antes de la terapia sistémica neoadyuvante, y para evaluar la respuesta a esta terapia [II, A]
- 6) Resultados de imagen convencional no concluyente (como resultado positivo de ganglios linfáticos axilares con un tumor primario oculto de la mama) [III, A]
- 7) Considerar en caso de implantes mamarios.

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

Se están probando varias técnicas nuevas para el cribado y el diagnóstico por imagen, como mamografía tridimensional (3D) (tomosíntesis digital de la mama), ecografía 3D, elastografía (shear-wave) y mamografía con contraste/espectral. Ninguna de ellas se ha implantado todavía de forma rutinaria, pero pueden tener potencial en aumentar la precisión del diagnóstico, especialmente en mujeres con mamas densas.

Además del diagnóstico por imagen, la evaluación de la enfermedad antes del tratamiento incluye el examen patológico del tumor primario y la citología/histología de los ganglios axilares, en caso de sospecha de afectación tumoral.

El diagnóstico patológico debe basarse en una biopsia con aguja gruesa, preferiblemente obtenida por ecografía o con guía estereotáxica. Se debe obtener una biopsia con aguja gruesa para un diagnóstico anatómo-patológico antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, y en el caso de

planificación de terapia sistémica preoperatoria, se debe asegurar el diagnóstico y evaluar los biomarcadores.

En el caso de tumores multifocales y multicéntricos, deben biopsiarse todas las lesiones. Además debe colocarse un marcador en el tumor en el momento de la biopsia, para garantizar la resección del lugar correcto y permitir la evaluación patológica de la muestra quirúrgica. Como mínimo, debe realizarse una aspiración con aguja fina guiada por ecografía o una biopsia central de los ganglios linfáticos sospechosos, preferiblemente seguida de un marcado de los ganglios linfáticos biopsiados.

El diagnóstico patológico final debe realizarse de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>7</sup> y la 8ª edición del sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>8</sup> (Figuras 3 y 4). Este sistema de estadificación, además de la información puramente anatómica, incluye también información pronóstica relacionada con la biología del tumor [grado de Nottingham, receptor de estrógenos (RE) y progesterona (RP), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (Her2) y datos de expresión génica si están disponibles]. También incluye la nomenclatura *yp* especialmente desarrollada para la re-estadificación posterior a la quimioterapia neoadyuvante.

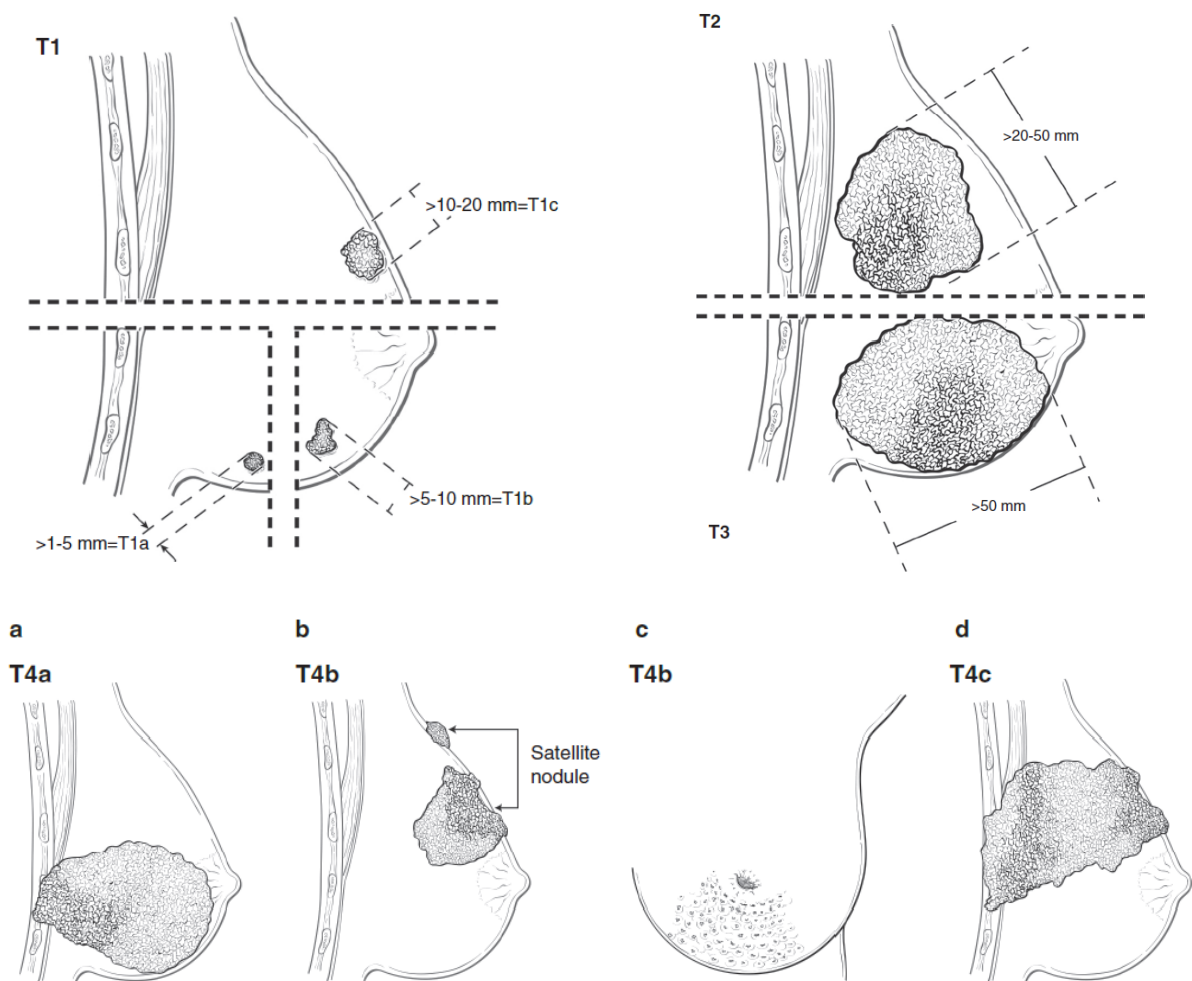


Figura 3: Estadificación Tumoral - 8ª edición del sistema del American Joint Committee on Cancer

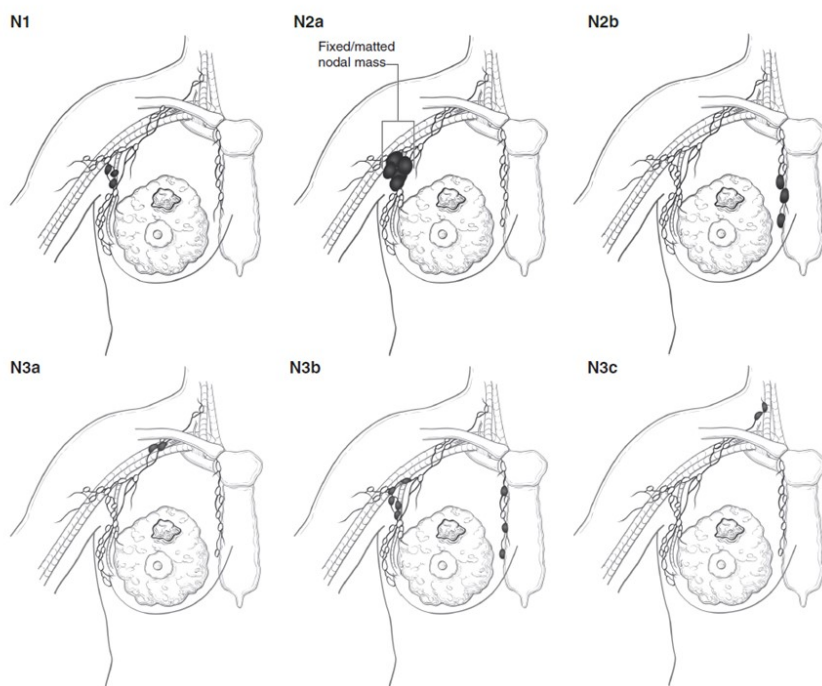
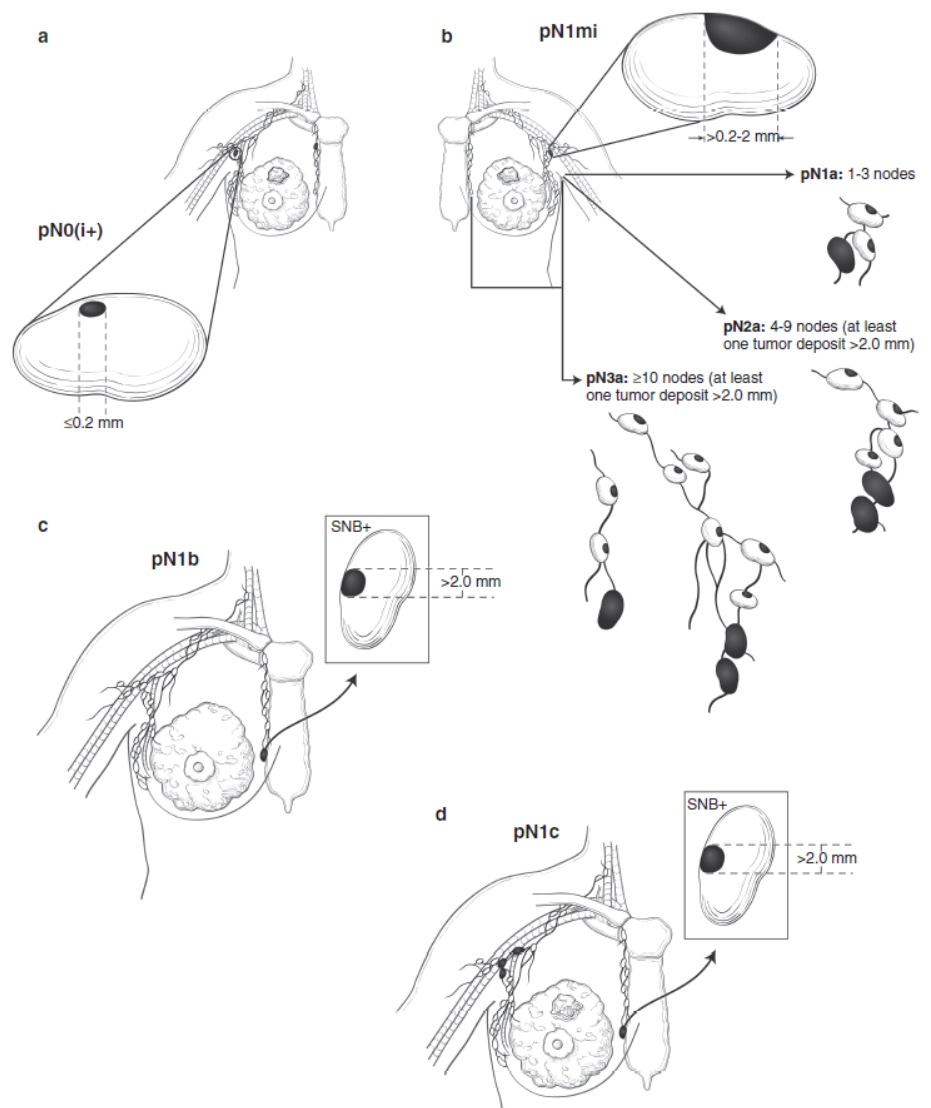
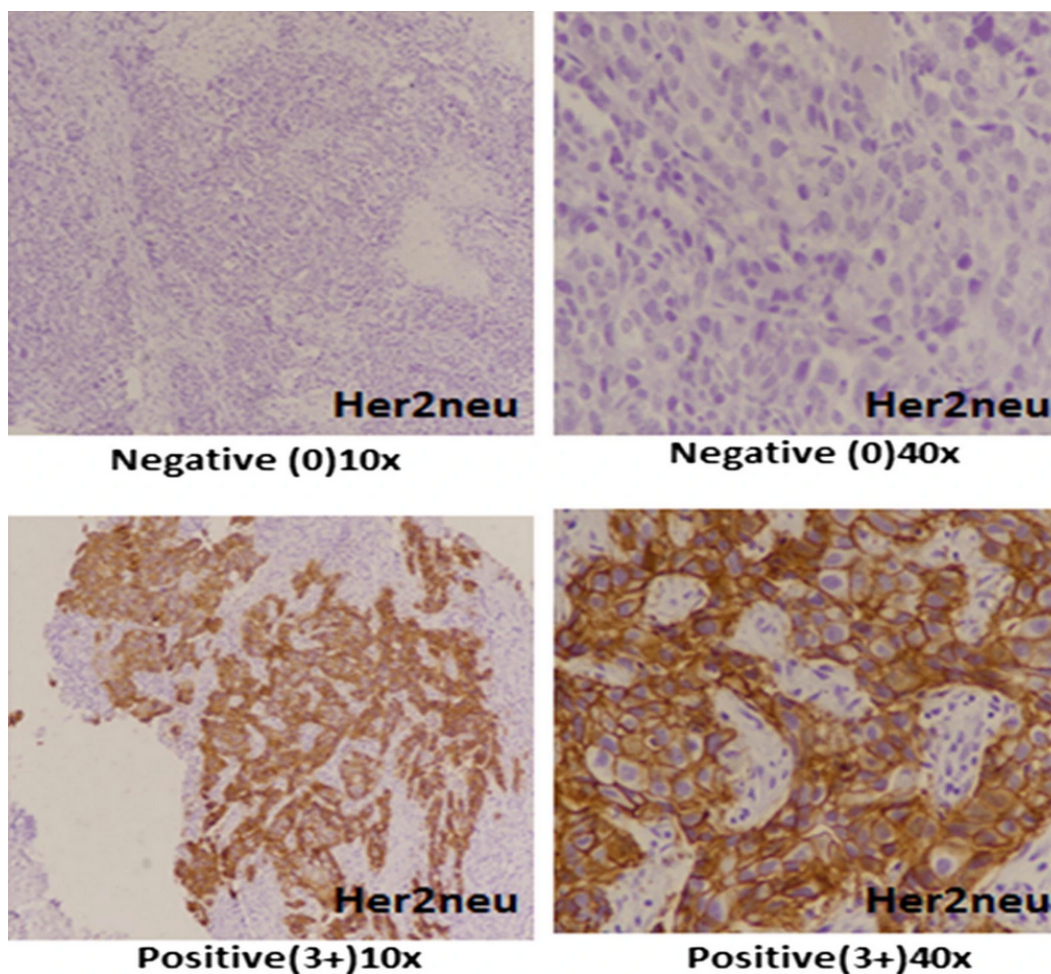


Figura 4: Estadificación Ganglionar - 8ª edición del sistema del American Joint Committee on Cancer

Los dos subtipos histológicos más frecuentes son el carcinoma invasivo de mama, no especificado, (NOS, anteriormente denominado carcinoma ductal) (70%-75%) y el carcinoma lobulillar (12%-15%). Los otros 18 subtipos presentan rasgos morfológicos específicos y son poco frecuentes (del 0,5% al 5%). Cada uno de estos subtipos específicos presenta un pronóstico particular. Cabe destacar que en algunos casos puede observarse una diferenciación neuroendocrina, sin consecuencias pronósticas o terapéuticas para el paciente.

El informe patológico debe incluir la presencia/ausencia de carcinoma ductal in situ (CDIS), el tipo histológico, el grado, la evaluación inmunohistoquímica (IHQ) del estado del RE (utilizando una metodología de evaluación estandarizada, por ejemplo, la puntuación Allred o la puntuación H) y, para el cáncer invasivo, la evaluación IHQ de la expresión de RPg y Her2 o la amplificación del gen Her2. El estado de amplificación del gen Her2 puede determinarse directamente a partir de todos los tumores invasivos mediante hibridación in situ (ISH) (fluorescente, cromogénica o con plata), sustituyendo a la IHQ o sólo para los tumores con una puntuación IHQ ambigua (2+). El Her2 se define como positivo por IHQ (3+) cuando más del 10% de las células albergan una tinción completa de la membrana (*Figura 5*), y por ISH si el número de copias del gen Her2 es  $\geq 6$ , o el ratio Her2/cromosoma 17 (CEP17) es  $\geq 2$  y las copias de Her2  $\geq 4$ , o Her2/CEP17  $< 2$  y las copias de Her2  $\geq 6$ .



*Figura 5:* Expresión de HER2 en el CM. La expresión positiva de HER2 (3+) se caracteriza por una fuerte tinción de membrana en más del 10% de las células tumorales<sup>17</sup>.

Los marcadores de proliferación, como el índice Ki-67, pueden aportar información adicional útil. Alternativamente, estos marcadores biológicos pueden evaluarse en la muestra quirúrgica definitiva si no se planifica una terapia sistémica primaria (TSP) que pueda producir la respuesta patológica completa (RpC) del tumor. Sin embargo, la fijación está mejor controlada en las biopsias de núcleo, lo que permite una conservación más segura del antígeno para la IHQ.

En caso de negatividad de RE/RPg y Her2 en la muestra de la biopsia, es aconsejable volver a analizarlos en la muestra quirúrgica para tener en cuenta la heterogeneidad del tumor. En caso de discrepancia, los resultados de la muestra quirúrgica se consideran definitivos. En caso de que la prueba de Her2 sea positiva en la biopsia, es obligatorio volver a realizar la prueba de Her2 en la muestra quirúrgica para el carcinoma invasivo NOS de grado I, RE y RPg-positivos (incluyendo tipos especiales como el tubular, el mucinoso, el cribiforme) o el carcinoma adenoide quístico o el carcinoma secretor (ambos normalmente triple negativos).

A efectos de pronóstico y de toma de decisiones sobre el tratamiento, los tumores deben agruparse en subtipos (subrogados), definidos por la histología rutinaria y los datos de IHQ (*Figura 6*)<sup>10-11</sup>. Los tumores de tipo luminal A son típicamente de bajo grado, fuertemente ER-positivos/RPg-positivos, Her2-negativos y tienen una baja fracción proliferativa. Los tumores luminales de tipo B son ER positivos pero pueden tener grados variables de expresión de ER/RPg, son de mayor grado y tienen una fracción proliferativa más alta. Estos aspectos de la biología molecular del CM están siendo de vital importancia en los últimos años en la respuesta a la terapia y el pronóstico a largo plazo, por lo que los desarrollaremos convenientemente en los siguientes capítulos.

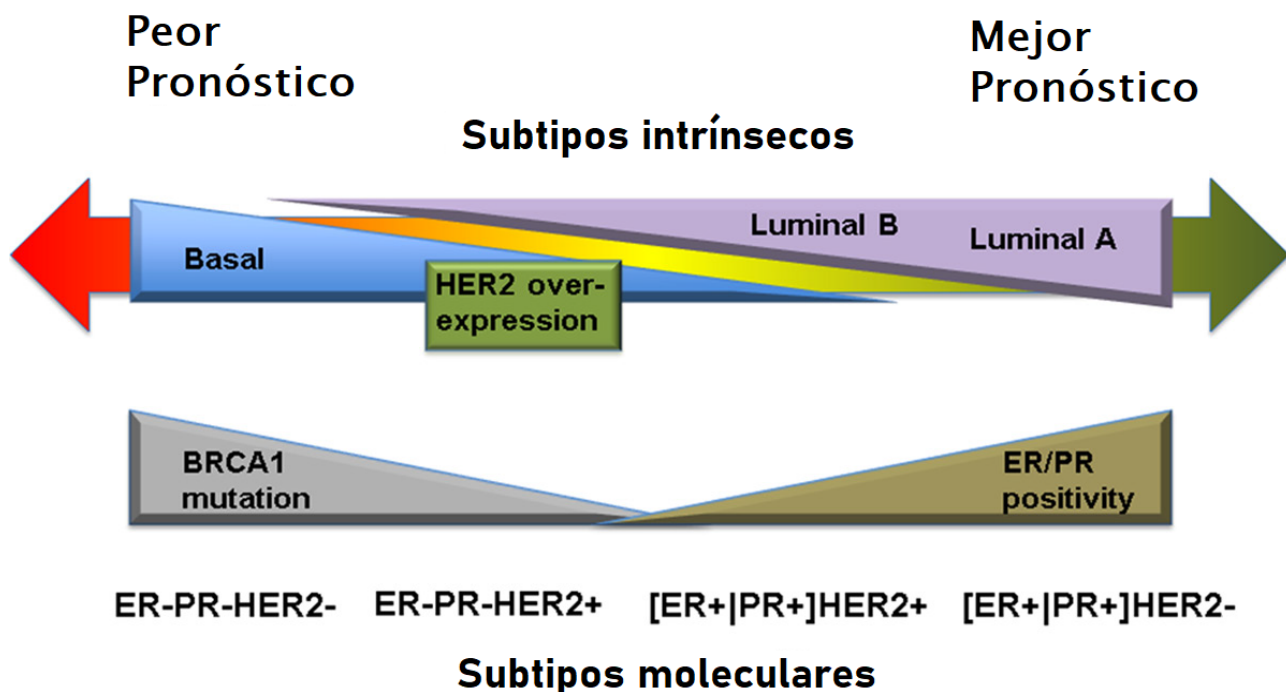


Figura 6: Pronóstico de las pacientes con CM según los subtipos moleculares del tumor<sup>11</sup>.

La puntuación de los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) ha demostrado tener un valor pronóstico en el CM triple negativo (TNBC) y en el CM Her2-positivo. Se ha descrito como un predictor de la respuesta patológica completa (RpC) a la QTNA en muchos ensayos clínicos prospectivos y su aumento parece estar vinculado a un mejor pronóstico después de la terapia adyuvante. La puntuación de los TIL puede utilizarse como marcador pronóstico, como se ha demostrado en diversos ensayos clínicos (por ejemplo, BIG-2-98, FinHER, Cleopatra), proporcionando una mejora relativa típica del 15%-20% en la supervivencia por cada aumento del 10% de los TIL y su uso como factor pronóstico está respaldado por el Consenso de St. Gallen de 2019. Sin embargo, la puntuación de TIL no debe utilizarse para tomar decisiones de tratamiento ni para escalar o desescalar el tratamiento (*Tabla 3*).

El asesoramiento genético y las pruebas para las mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2 deben ofrecerse a las pacientes con CM en grupos de alto riesgo, es decir, aquellas con fuertes antecedentes familiares de CM, ovario, páncreas y/o cáncer de próstata de alto grado/metástasis.

- Diagnóstico de CM antes de los 50 años;
- Diagnóstico de TNBC antes de los 60 años;
- Antecedentes personales de cáncer de ovario o segundo CM o sexo masculino (nivel de evidencia IIA)
- También se pueden analizar otras mutaciones de alto riesgo, si el médico tratante/asesor genético lo considera apropiado.

Para más detalles sobre las pruebas genéticas y el manejo de las portadoras de BRCA, recomendamos consultar las Guías de Práctica Clínica de la ESMO correspondientes<sup>12</sup>.

**TABLA 3: RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) El diagnóstico por imagen incluye mamografía bilateral y ecografía mamaria y axilar en todos los casos [I, A]
- 2) RM en caso de incertidumbre tras el diagnóstico por imagen estándar y situaciones clínicas especiales [I, A]
- 3) Evaluación patológica incluye: histología del tumor primario y citología/histología de los ganglios axilares (si hay sospecha de afectación) [I, A]
- 4) El informe patológico debe incluir: el tipo histológico, grado, IHC de RE/Rpg y Her2 (para el cáncer invasivo) y alguna forma de marcadores de proliferación como Ki-67 (cáncer invasivo [I, A])
- 5) Los tumores deben agruparse en subtipos moleculares, definidos por la histología y la IHC [I, A]
- 6) La puntuación de TIL puede utilizarse para añadir información sobre el pronóstico del paciente. No debe utilizarse para la toma de decisiones terapéuticas ni para escalar o desescalar el tratamiento.
- 7) El asesoramiento genético y las pruebas para mutaciones del BRCA deben ofrecerse a pacientes con CM en grupos de alto riesgo [II, A].

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## 2.1.6 Estadificación del CM

El estadio de la enfermedad debe evaluarse según la 8ª edición del sistema de estadificación TNM de la AJCC<sup>3</sup>. En el CM precoz, la evaluación rutinarias de estadificación van dirigidas a la enfermedad locorregional. Las metástasis a distancia asintomáticas son raras, y la mayoría de las pacientes no se benefician de las pruebas de laboratorio exhaustivas (incluidos marcadores tumorales) ni de imagen. Se recomienda un análisis de sangre básico (recuento sanguíneo completo, pruebas de función hepática y renal, niveles de fosfatasa alcalina y calcio) antes de la cirugía y de la terapia sistémica primaria (TSP) y adyuvante (TSA).

Se puede considerar la realización de una tomografía computarizada (TC) de tórax, estudio abdominal (US, TC o RM) y una gammagrafía ósea en pacientes con:

- Ganglios axilares clínicamente positivos;
- Tumores grandes (por ejemplo,  $\geq 5$  cm)
- Biología agresiva; y signos clínicos, síntomas o valores de laboratorio que sugieran la presencia de metástasis.

Los métodos de imagen híbridos que combinan información funcional y anatómica, como la tomografía por emisión de positrones con [<sup>18</sup>F]-Fluorodeoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT), pueden ser útiles cuando los métodos convencionales no son concluyentes, así como también puede sustituir a los métodos de imagen tradicionales para la estadificación en pacientes de alto riesgo. No obstante, en los casos de cánceres lobulillares y tumores de bajo grado, la <sup>18</sup>F-FDG PET/CT puede ser menos sensible. Actualmente no se apoya el uso de FDG-PET-CT en la estadificación de la enfermedad locorregional, debido a su limitada sensibilidad en comparación con el estándar de oro, la biopsia del ganglio linfático centinela (BSGC) y la disección de los ganglios linfáticos axilares (LAD).

En las pacientes a las que se les planifica una terapia sistémica primaria (TSP) o adyuvante (TSA), con antraciclinas y/o trastuzumab, es esencial la evaluación de la función cardíaca con una ecografía cardíaca o una ventriculografía isotópica (MUGA).

La evaluación patológica postoperatoria de las muestras quirúrgicas debe realizarse según el sistema TNM patológico. Esta evaluación debe incluir:

- el número, la localización y el diámetro máximo de los tumores extirpados.
- el número total de ganglios linfáticos extirpados y positivos, así como la extensión de las metástasis en los ganglios linfáticos según la AJCC (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis).
- el tipo y el grado histológico del tumor o los tumores mediante un sistema de clasificación estándar.
- evaluación de los márgenes de resección, incluyendo la localización y la distancia mínima del margen la invasión vascular; y un análisis de biomarcadores, como se ha descrito anteriormente.

En el caso de los tumores pequeños diagnosticados mediante biopsia central, medir sólo el tumor residual en la escisión puede dar lugar a una infraestadificación. Se recomienda correlacionar los hallazgos de imagen, clínicos y macroscópicos con la observación microscópica si es necesario.

Los factores pronósticos más importantes en el CM precoz son la expresión de RE/RPg, Her2 y marcadores de proliferación como Ki-67, el número de ganglios linfáticos regionales afectados, la histología del tumor, el tamaño, el grado y la presencia de invasión vascular peritumoral.

Además, en las pacientes que se someten a cirugía conservadora de la mama (CCM), el riesgo de recurrencia en la mama ipsilateral está relacionado con el estado de los márgenes quirúrgicos y la presencia de CDIS. Los marcadores tumorales detectados inmunohistoquímicamente, que se sabe que tienen una gran importancia práctica para el tratamiento, se incorporan ahora a la octava edición del sistema de estadificación TNM de la AJCC para refinar el pronóstico, que también utiliza ensayos genómicos, cuando están disponibles, para reducir el estadio de algunos tumores con RE positivos y ganglios linfáticos negativos. Los parámetros clínicos como la edad, estadio del tumor, expresión de RE, RPg, Her2 y grado histológico también se han integrado en modelos predictivos, lo que permite una estimación relativamente precisa de la probabilidad de recidiva y muerte por CM; algunos ejemplos son el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI), la puntuación PREDICT y Adjuvant Online.<sup>13-15</sup>

UPA/PAI-1 (FEMTELLE, Sekisui Diagnostics, EE.UU.) es un ensayo inmunoenzimático (ELISA) que evalúa el potencial metastásico de un tumor de mama. A pesar de su nivel de evidencia y recomendación en las guías europeas (I, A) en cuanto a su valor pronóstico en pacientes con CM con ganglios negativos, esta prueba no se utiliza ampliamente, probablemente debido al requisito de una cantidad considerable de tejido fresco congelado. Los perfiles de expresión génica, como MammaPrint (Agendia, Ámsterdam, Países Bajos), Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health, Redwood City, EE.UU.), Prosigna (PAM50) (NanoString technologies, Seattle, EE.UU.), Endopredict (Myriad Genetics, EE.UU.) y Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc, San Diego, EE.UU.), pueden utilizarse para obtener información pronóstica y/o predictiva adicional para complementar la evaluación patológica y predecir el beneficio del tratamiento adyuvante. Todas las pruebas, excepto MammaPrint, se diseñaron únicamente para pacientes con CM precoz RE-positivo. La utilidad clínica de MammaPrint y Oncotype DX se sigue evaluando de forma prospectiva en grandes ensayos clínicos aleatorios como MINDACT para MammaPrint, el ensayo PLAN B del West German Study Group (WSG), TAILORx y RxPONDER (SWOG 1007) para Oncotype DX.

En base a estos resultados se ha alcanzado un nivel de evidencia y grado de recomendación de I-A a través del ensayo prospectivo MINDACT para su valor pronóstico y la utilidad clínica (toma de decisiones de quimioterapia), de MammaPrint (para el riesgo clínico alto, puntuación genómica baja) y para Oncotype DX a través de los ensayos TailorX y Plan B. Se ha obtenido un nivel de evidencia de I-B a partir de análisis retrospectivos de datos de ensayos prospectivos, en relación con el valor pronóstico de Prosigna y Endopredict, en cánceres de mama con RE-positivo.

Además, el valor pronóstico de MammaPrint ha sido validado en el ensayo RASTER, un ensayo clínico prospectivo pero no aleatorizado.

El ensayo preliminar OPTIMA ha demostrado recientemente que el uso de pruebas moleculares tiene una probabilidad del 86% de ser rentable, junto con otros estudios publicados. Además, tanto MammaPrint como Oncotype Dx son capaces de identificar a pacientes con un riesgo ultrabajo de muerte por CM a los 10 o 20 años.

RE/RPg y Her2 son los únicos factores predictivos validados que permiten la selección de pacientes para la terapia endocrina (TE) y las terapias anti-Her2, respectivamente. Una expresión elevada de RE suele asociarse a un menor beneficio absoluto de la quimioterapia. Hay que destacar que la determinación del fenotipo intrínseco por IHQ/ISH no tiene una concordancia del 100% con la determinación molecular. El prerrequisito para utilizar una evaluación sustitutiva de este tipo es el uso de ensayos estandarizados y un control de calidad meticuloso.

#### **TABLA 4: RECOMENDACIONES DE ESTADIFICACIÓN EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) El estadio de la enfermedad debe evaluarse según el sistema de estadificación TNM de la AJCC [I, A]
- 2) No son necesarias pruebas de laboratorio completo con marcadores tumorales y estadificación radiológica para todos los pacientes [III, D]
- 3) Se recomienda un análisis de sangre básico (recuento sanguíneo completo, pruebas de función hepática y renal, niveles de fosfatasa alcalina y calcio) antes de la cirugía y la quimioterapia/QTN [V, A]
- 4) Se recomienda la obtención de imágenes toraco-abdominales y óseas para los pacientes de mayor riesgo [carga tumoral elevada, biología agresiva, signos, síntomas o valores de laboratorio que sugieran la presencia de metástasis] [III, A]
- 5) La exploración con <sup>18</sup>F-FDG PET/CT puede ser útil cuando los métodos convencionales no son concluyentes [V,A] y puede sustituir a la imagen tradicional para la estadificación en pacientes de alto riesgo [V, B]
- 6) La evaluación patológica postoperatoria de las muestras quirúrgicas debe realizarse según el sistema TNM patológico [I, A]
- 7) Los perfiles de expresión génica validados pueden utilizarse para obtener información pronóstica y/o predictiva adicional que complemente la evaluación de la patología y ayude en la toma de decisiones de la terapia adyuvante [I, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## 2.1.7 Tratamiento del CM

El tratamiento del CM en el entorno de unidades/centros de mama especializados, definidos como instituciones/departamentos especializados que atienden a un alto volumen de pacientes con CM (un mínimo de 150 nuevos casos de CM precoz al año), conlleva una mejora de los resultados, tanto en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) como de supervivencia global (SG), de los resultados funcionales y de la calidad de vida (CV) de las pacientes, siendo altamente recomendable. La unidad/centro de mama debe estar preferiblemente certificada por un organismo acreditado. El tratamiento de las pacientes con CM en unidades especializadas está recomendado por el Parlamento Europeo y la Comisión Europea (2017).

Tras el diagnóstico de CM, la paciente se encuentra en un entorno nuevo y desconocido. Esto crea diferentes niveles de estrés que varían de un paciente a otro y que deben abordarse de forma individualizada y adaptada a las necesidades de cada paciente. La mayoría recordará la información que se les ha proporcionado de forma fragmentada. Los pacientes necesitan un espacio, tanto físico como temporal, para procesar y comprender la información sobre su diagnóstico, de modo que puedan afrontar psicológicamente el plan de tratamiento (*Tabla 5*).

**TABLA 5: RECOMENDACIONES DE LA ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) El tratamiento del CM debe llevarse a cabo en unidades/centros especializados y ser proporcionado por un equipo multidisciplinar especializado en CM, formado por, al menos, oncólogos médicos, cirujanos de mama, oncólogos radioterápicos, radiólogos de mama, patólogos de mama y enfermeras de mama (o profesionales sanitarios con formación similar y especializados) [III, A]
- 2) La unidad/centro de mama debe tener o poder derivar a las pacientes a cirujanos plásticos/reconstructivos, psicólogos, fisioterapeutas y genetistas cuando sea apropiado [III, A].
- 3) Una enfermera especializada en mama o un profesional sanitario con formación similar debe estar disponible para actuar como guía de pacientes [III, B]
- 4) La información sobre el diagnóstico y la elección del tratamiento debe darse repetidamente (tanto verbalmente como por escrito) de forma exhaustiva y fácilmente comprensible [V, A]
- 5) Se recomienda el uso de páginas web fiables y centradas en el paciente o fuentes de información similares [V, A]
- 6) Las pacientes deben participar activamente en todas las decisiones de tratamiento [V, A]
- 7) La elección de la estrategia terapéutica debe basarse en el tumor primario (tamaño, localización y número de lesiones), afectación de los ganglios linfáticos y la biología (patología, biomarcadores y expresión génica), así como la edad, estado menopáusico, estado de salud y preferencias de la paciente [V, A]
- 8) La edad debe tenerse en cuenta junto con otros factores y no debe ser el único factor determinante para negar o recomendar un tratamiento [V, A]
- 9) En las pacientes premenopáusicas más jóvenes, deben discutirse las cuestiones de fertilidad y, si la paciente lo desea, las técnicas de preservación de la fertilidad, antes de iniciar cualquier tratamiento sistémico [V, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-contróles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

El tratamiento del CM precoz es complejo e implica la combinación de modalidades locales (cirugía, radioterapia (RT), tratamientos sistémicos (QT, TE, tratamientos biológicos dirigidos) y medidas de apoyo, todo ello administrado en diversos ciclos o secuencias.

El uso de biomarcadores predictivos como ER, RPg, Her2 y Ki-67 y las firmas genómicas aprobadas está bien establecido para ayudar a determinar el tratamiento de elección (Figura 7).

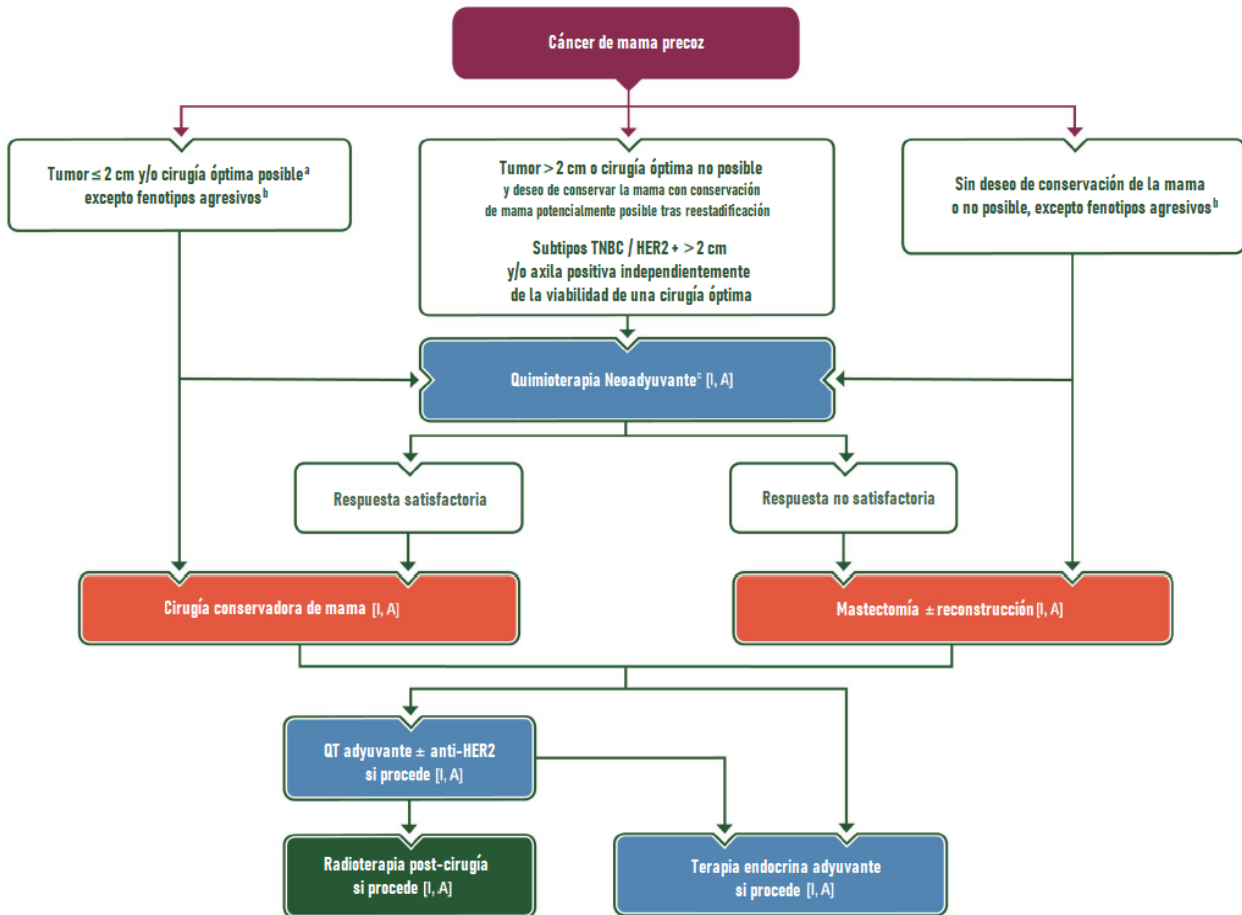


Figura 7. Algoritmo de tratamiento del CM precoz<sup>5</sup>.

Debe prestarse especial atención al tratamiento del CM precoz en poblaciones especiales, por ejemplo, pacientes muy jóvenes o de edad avanzada. Sin embargo, la edad es una variable continua y sus puntos de corte en los ensayos clínicos se eligen siempre de forma arbitraria. Las pacientes "más jóvenes" no deben recibir un tratamiento excesivo por ser "jóvenes", del mismo modo que las pacientes "mayores" no deben recibir un tratamiento insuficiente basándose únicamente en su edad natural.

En las pacientes premenopáusicas más jóvenes, se deben discutir los posibles problemas de fertilidad y se debe proporcionar orientación sobre las técnicas de preservación de la fertilidad, antes de iniciar cualquier tratamiento sistémico. Para más detalles sobre la preservación de la fertilidad, consulte la Guía de Práctica Clínica de la ESMO correspondiente<sup>18</sup>.

### 2.1.7.1 Cirugía

El principal cambio en el tratamiento quirúrgico del CM primario ha sido el aumento de las técnicas conservadoras de la mama, iniciado hace más de 30 años. Actualmente, en Europa occidental, entre el 60% y el 80% de los cánceres recién diagnosticados son susceptibles de conservación de la mama (escisión local amplia y RT), en el momento del diagnóstico o después de la TSP. Se debe preferir un enfoque neoadyuvante en los subtipos altamente sensibles a la QT, como el triple negativo y el Her2 positivo, en los tumores de más de 2 cm y/o en una axila positiva (véase la *Figura 7*).

En algunas pacientes, la mastectomía se realiza teniendo en cuenta los factores de la *Tabla 6*.

**TABLA 6: FACTORES A CONTEMPLAR EN MASTECTOMÍA DE CM - EBCTCG'2017**

- 1) Tamaño del tumor (en relación con el tamaño de la mama)
- 2) Multicentricidad del tumor
- 3) Incapacidad de conseguir márgenes quirúrgicos negativos tras múltiples resecciones
- 4) Radiación previa de la pared torácica, mama u otras contraindicaciones a la RT
- 5) Falta de idoneidad para la conservación oncoplástica de la mama
- 6) Elección de la paciente

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

### Cirugía conservadora de la mama

La cirugía conservadora de la mama (CCM) es la principal opción quirúrgica para el CM. Para las pacientes que se someten a una escisión local amplia, ahora se hace mayor hincapié en lograr un resultado estético aceptable, y los cirujanos de mama están capacitados para llevar a cabo enfoques oncoplásticos y reducir el impacto de la escisión local del tumor en la estética, a menudo utilizando técnicas de desplazamiento de tejidos. Los procedimientos oncoplásticos pueden dar lugar a mejores resultados estéticos, especialmente en pacientes con mamas de gran tamaño, con una relación tumor/tamaño de la mama menos favorable o con una localización estética difícil (central o inferior) del tumor dentro de la mama. A pesar de la tendencia general hacia la conservación de la mama, cada vez más pacientes con CM optan por la mastectomía bilateral (que incorpora una cirugía contralateral de reducción del riesgo) en lugar de la conservación de la mama preferida y la vigilancia mamográfica de la mama irradiada. Esto debe confrontarse con los datos que demuestran que las pacientes con CM en fase inicial que optan por la terapia conservadora de la mama podrían tener una supervivencia aún mejor en comparación con las que se someten a una mastectomía. El estado de los márgenes debe notificarse de acuerdo con las recomendaciones del College of American Pathologists (CAP); por ejemplo, un margen es positivo y debe notificarse como tal,

cuando hay cáncer invasivo o CDIS; la localización anatómica del margen positivo debe especificarse en las muestras orientadas.

En el caso de los márgenes negativos debe informarse de la distancia del cáncer invasivo y/o del CDIS con respecto al margen o los márgenes. Se requiere la ausencia de tumor en el margen y se prefiere una distancia de > 2 mm para la enfermedad in situ.

Marcar el lecho tumoral con clips de forma estandarizada facilita la planificación precisa del campo a irradiar, si está indicado. Deben mantenerse las bajas tasas de recidiva local que se alcanzan actualmente (< 0,5% al año (con un objetivo de < 0,25%) y  $\leq$  10% global en el seguimiento a muy largo plazo).

#### **TABLA 7: RECOMENDACIONES DE CIRUGÍA CONSERVADORA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) La CCM es la opción preferida de tratamiento local para la mayoría de pacientes con cáncer de mama precoz, asociada a técnicas oncoplásticas, para mantener buenos resultados estéticos en casos técnicamente difíciles, cuando sea necesario [I, A]
- 2) Es esencial una cuidadosa evaluación histológica de los márgenes de resección. Se requiere que no haya tumor en el margen y se prefiere que sea de más de 2 mm para la enfermedad in situ [I, A].

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## **Mastectomía**

Además de la mastectomía simple y la mastectomía con preservación de la piel que conserva la envoltura cutánea, la mastectomía con preservación del pezón se ha utilizado cada vez más en la última década. Ésta última ha demostrado ser segura desde el punto de vista oncológico en pacientes seleccionadas y mejorar los resultados estéticos de las cirugías terapéuticas y profilácticas. Dado que los datos sobre la mastectomía con preservación del pezón no pueden obtenerse con estudios aleatorios, el uso de registros de datos prospectivos ayudará aún más a la evaluación de la técnica. La reconstrucción inmediata en la mayoría de las mujeres puede hacer que la perspectiva de perder una mama sea más fácil de aceptar. La única razón oncológica para desaconsejar la reconstrucción inmediata es el caso del CM inflamatorio. Sin embargo, algunas mujeres pueden rechazar o aplazar la reconstrucción debido a sus preferencias personales. No hay pruebas de que la reconstrucción dificulte la detección de la recidiva local, y no hay base para la opinión anticuada de que las pacientes deben esperar 1-2 años después de la mastectomía antes de que se les ofrezca la reconstrucción. Las técnicas basadas en tejidos autólogos suelen tolerar bien la RT postoperatoria. La reconstrucción basada en implantes puede dar lugar a un resultado estético desfavorable, tras la RT postoperatoria. Si está indicada la radioterapia posmastectomía, el uso de un expansor temporal antes de la RT puede facilitar la planificación de la RT en algunos casos.

Las mujeres que se someten a una reconstrucción mamaria, ya sea inmediata o diferida, disponen de muchas opciones quirúrgicas. Los implantes de gel de silicona son componentes seguros y aceptables del arsenal reconstructivo. Los avances en la reticulación del gel han reducido el sangrado de la silicona, y es probable que los implantes de gel cohesivo tengan menos problemas relacionados con la rotura capsular. Al considerar la reconstrucción con implantes, se debe informar a las pacientes sobre el riesgo de linfoma anaplásico de células grandes. Los colgajos de tejido autólogo pueden sustituir volúmenes relativamente grandes de tejido mamario. El tejido puede tomarse del músculo dorsal ancho, del músculo recto abdominal transverso o del colgajo de la perforante epigástrica inferior profunda, entre otros.

**TABLA 8: RECOMENDACIONES DE MASTECTOMÍA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) La reconstrucción mamaria debe estar disponible y proponerse a todas las mujeres que requieran una mastectomía [V, A]
- 2) La reconstrucción mamaria inmediata debe ofrecerse a la gran mayoría de las pacientes, excepto a las que presentan un cáncer inflamatorio [V, A]
- 3) La técnica de reconstrucción óptima para cada paciente debe discutirse individualmente teniendo en cuenta factores anatómicos, relacionados con el tratamiento y las preferencias de la paciente [V,A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

### **Cirugía para el cáncer in situ (neoplasia intraepitelial)**

El CDIS puede tratarse con una mastectomía total o CCM, siempre que se puedan conseguir márgenes de resección claros. No existe un acuerdo general sobre lo que se considera un margen óptimo; sin embargo, un consenso reciente ha determinado que un margen de 2 mm es adecuado en el CDIS tratado con radioterapia de toda la mama (WBRT), ya que se asocia con menores tasas de recidivas locales ipsilaterales y mejores resultados estéticos (*Tabla 9*).

La neoplasia lobulillar (antes llamada carcinoma lobulillar in situ (CLIS), a diferencia del CDIS, se considera un precursor (no obligado) de cáncer invasivo, así pues es un factor de riesgo para el futuro desarrollo de cáncer invasivo en ambas mamas (riesgo relativo (RR): 5,4-12) y, por tanto, no requiere tratamiento activo. La variante pleomórfica de la neoplasia lobulillar puede comportarse de forma similar al CDIS y debe tratarse, en consecuencia, tras una decisión multidisciplinar.

#### **TABLA 9: RECOMENDACIONES EN EL CDIS - EBCTCG'2017**

- 1) La CCM seguida de RT de mama, o la mastectomía total, son opciones terapéuticas aceptadas en el CDIS [I,A]
- 2) Cuando se trata con CCM, un margen de 2 mm es adecuado en el CDIS tratado con WBRT [II, B]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

### **Mastectomía para reducir el riesgo**

El riesgo de CM a lo largo de la vida en una portadora de la mutación BRCA1 varía entre el 65% y el 90%, con un riesgo a 10 años de CM contralateral que oscila entre el 25% y el 31%. Con la mastectomía bilateral, el riesgo de un CM posterior se reduce entre un 90% y un 95%, mientras que todavía no se ha demostrado una mejora de la supervivencia en las portadoras sanas de mutaciones BRCA1 y BRCA2, aunque se observó una mejora significativa de la supervivencia entre las portadoras de mutaciones BRCA1/2 con antecedentes de CM unilateral.

La cirugía de reducción de riesgo (con mastectomía bilateral profiláctica y reconstrucción) puede ofrecerse a las mujeres de muy alto riesgo, como las portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2 o las que han tenido una RT torácica previa por linfoma. Es obligatorio realizar una cuidadosa evaluación genética y un asesoramiento psicológico antes de llevar a cabo dicha cirugía, y también debe discutirse la opción de una vigilancia intensa (nivel de evidencia IIIA).

A las pacientes que no son de alto riesgo y que optan por la mastectomía bilateral (incorporando la cirugía contralateral de reducción del riesgo) en lugar de elegir la conservación de una mama, se les debe aconsejar que los resultados de supervivencia de las pacientes con CM en estadio temprano tratadas con CCM podrían ser incluso mejores (y ciertamente no peores) que las tratadas con mastectomía (nivel de evidencia V-A).

#### **2.1.7.2 Avances en el manejo axilar**

El estado de los ganglios linfáticos regionales sigue siendo uno de los principales factores predictivos del pronóstico a largo plazo en el CM primario. La linfadenectomía axilar (LA) se asocia a un linfedema que afecta a la extremidad superior en hasta el 25% de las mujeres después de la cirugía (hasta el 15% después de la RT axilar sin LA y por debajo del 10% después de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)). La incidencia del linfedema aumenta significativamente (hasta el 40%) cuando la LA se combina con la RT en la axila. La BSGC ofrece menos morbilidad en términos de rigidez del hombro e hinchazón del brazo y permite una estancia hospitalaria reducida.

La correcta aplicación de la técnica con doble trazador (radioisótopo y colorante azul) realizada por un médico nuclear experimentado se pueden conseguir altas tasas de identificación (más del 97%), bajas tasas de falsos negativos y tasas favorables de recidiva axilar tras la BSGC<sup>19</sup>. Existen otras técnicas de localización (técnica de fluorescencia en verde de indocianina u óxido de hierro superparamagnético) que están siendo estudiadas.

No existe un consenso definido para la evaluación patológica de la BSGC. La importancia de las micrometástasis ocultas en términos de manejo quirúrgico y resultado de los pacientes no parece tener significancia. Por lo tanto, las guías no recomiendan la IHQ o la reacción en cadena de la polimerasa (R<sub>p</sub>C) de rutina para la evaluación de los ganglios linfáticos centinela (GC) en pacientes no expuestos a la TSP, de acuerdo con otras directrices (ASCO, National Comprehensive Cancer Network e IBCSG 23-01)<sup>20</sup>.

La diseminación micrometastásica y las células tumorales aisladas son equivalentes, desde el punto de vista pronóstico a la enfermedad N0 (no así para la estadificación AJCC, donde la micrometástasis se considera N1) con opciones de tratamiento local y sistémico seleccionadas en función de otros parámetros basados en el tumor y en la paciente.

Según los resultados del ensayo IBCSG 23-01, no es necesario un tratamiento axilar adicional cuando un GC presenta micrometástasis ( $> 0,2$  y  $\leq 2$  mm)<sup>20</sup>. Para los casos con diseminación macrometastásica en el GC, el ensayo controlado aleatorio ACOSOG-Z0011 (10 años de seguimiento medio) informó de tasas no inferiores de SG, SEE y supervivencia libre de recidiva locorregional cuando se evitó la LA, para pacientes con CM invasivo T1-T2 cN0 y de uno a dos GC que contenían metástasis (tratadas con CCM, RT adyuvante tangencial incluyendo parte de la axila y QT adyuvante)<sup>21</sup>.

Por lo tanto, todas las pacientes con diseminación micrometastásica y las pacientes con afectación limitada del GC, candidatas a RT tangencial de la mama y QT adyuvante, y cumplen los criterios de los ensayos aleatorios, no necesitan LA ni ninguna otra cirugía axilar (nivel de evidencia II-A). En el caso de las pacientes que no cumplen esos criterios, es necesario considerar una LA de los niveles I y II de Berg. Otra opción en pacientes con cN0 y metástasis en el GC (independientemente de los factores de riesgo) es la RT axilar, como demostró el estudio AMAROS<sup>22</sup>.

La BSGC no es necesaria en el caso de una neoplasia intraepitelial (CDIS), pero puede ser razonable en los tumores grandes y/o de alto grado, especialmente cuando se requiere una mastectomía (en caso de que se identifique posteriormente un cáncer invasivo incidental en la muestra quirúrgica). El riesgo de un GC positivo con un CDIS puro es pequeño (7%-9%) y la mayoría de las metástasis encontradas son micrometástasis o células tumorales aisladas, detectadas por IHQ. La decisión de llevar a cabo un procedimiento de BSGC debe basarse en el riesgo subyacente de invasión. La tasa de infravaloración del CM invasivo es del 20% al 38%, y aumenta con la presencia de una masa palpable, mayor densidad asociada en la mamografía; CDIS poco diferenciado en la biopsia, edad más joven y mayor extensión de las microcalcificaciones. Si el cáncer invasivo aparece en la muestra, la BSGC después de la cirugía conservadora es factible y precisa para la estadificación de la axila (*Tabla 9*).

## Manejo del CM oculto

El CM oculto es un tumor que debuta con metástasis de los ganglios linfáticos sin una lesión primaria identificable dentro de la mama. Constituye < 0,5% de todos los nuevos casos de CM diagnosticados. El diagnóstico de rutina, aparte de las imágenes estándar de la mama y de las axilas, requiere una RM de la mama y una <sup>18</sup>F-FDG PET/CT (para excluir otra localización del tumor primario). El tratamiento incluye la LA, aunque la RT axilar podría ser una opción en el caso de una baja carga de enfermedad axilar. Las opciones de tratamiento local incluyen la RT de la mama y/o la mastectomía, aunque no hay beneficio en hacer ambas (nivel de evidencia IV-B).

**TABLA 10: RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA AXILA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) La BSGC, en lugar de la LA, es el estándar para la estadificación axilar en el cáncer de mama precoz cN0 [II, A]
- 2) No es necesario reintervenir la axilar tras una BSGC positiva en caso de que la carga de enfermedad axilar sea baja (micrometástasis o ≤ 2 GC que contengan metástasis), tratada con RT mamaria postoperatoria [II, A]
- 3) La radiación axilar postoperatoria es una alternativa válida en pacientes con GC positivo, independientemente del tipo de cirugía mamaria [II, A]
- 4) La BSGC no debe realizarse de forma rutinaria en el CDIS, salvo en pacientes con tumores grandes y/o de alto grado, especialmente cuando se requiere una mastectomía [V, D]
- 5) El tratamiento locorregional recomendable para el cáncer de mama oculto es la LA y la RT mamaria y axilar [IV,B]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

### 2.1.7.3 Radioterapia

La RT de toda la mama después de la cirugía conservadora (WBRT) se recomienda encarecidamente tras la CCM (*Tabla 11*). La WBRT por sí sola reduce el riesgo a 10 años de cualquier primera recidiva (incluida la locorregional y la distante) en un 15% y el riesgo a 15 años de mortalidad relacionada con el CM en un 4%. La RT de refuerzo proporciona una reducción adicional del RR del 50% y está indicada para la mayoría de las pacientes que presentan factores de riesgo desfavorables para el control local, como la edad < 50 años, los tumores de grado 3, la presencia de invasión vascular o de un componente intraductal extenso y la escisión del tumor no radical (de forma focalizada; de lo contrario, debería recomendarse una cirugía adicional).

**TABLA 11: RECOMENDACIONES DE LA WBRT EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) Se recomienda encarecidamente la RT postoperatoria después de la CCM [I, A]
- 2) Se recomienda la RT de refuerzo para reducir el riesgo de recidiva mamaria en pacientes con mayor riesgo de recidiva local [I, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

### **Irradiación parcial acelerada tras la cirugía conservadora de la mama**

El concepto de irradiación parcial acelerada de la mama (APBI) consigue acortar sustancialmente el tiempo total de tratamiento. La razón de ser de la APBI es que la mayoría de los fracasos locales se producen en las inmediaciones del tumor primario, mientras que los fracasos en otros lugares de la mama pueden representar un nuevo tumor primario. Se han descrito excelentes resultados con bajas tasas de recidiva local, equivalentes a la WBRT, para la irradiación parcial de la mama (acelerada y fraccionada convencionalmente) mediante técnicas de haz externo y braquiterapia.

Sin embargo, en el caso de la RT intraoperatoria, como la utilizada en los ensayos aleatorios ELIOT (dosis única con electrones) y TARGIT (dosis única con rayos X de 50 kV), la tasa de recidiva del CM ipsilateral fue significativamente mayor en los grupos de APBI, en comparación con el ensayo de WBRT. Basándose en estos resultados, la APBI podría considerarse una opción de tratamiento aceptable en pacientes con un bajo riesgo de recidiva local, por ejemplo las que tienen al menos 50 años, con CM unicéntrico, unifocal, con ganglios negativos, no lobulillar, de hasta 3 cm sin presencia de componentes intraductales extensos o invasión vascular y con márgenes negativos, especialmente si van a recibir tratamiento hormonal adyuvante.

La APBI también puede considerarse para el CDIS de bajo grado (nivel de evidencia III-C) aunque se necesitan más resultados a largo plazo de ensayos prospectivos aleatorios con APBI.

**TABLA 12: RECOMENDACIONES DE LA ABPI EN CM - EBCTCG'2017**

1) La APBI es una opción de tratamiento aceptable en pacientes con bajo riesgo de recidiva local [III,C]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## **Radioterapia post-mastectomía**

La radioterapia post-mastectomía (PMRT) en pacientes con ganglios positivos reduce el riesgo a 10 años de cualquier recidiva (incluida la locorregional y a distancia) en un 10% y el riesgo a 20 años de mortalidad relacionada con el CM en un 8%. Los beneficios de la PMRT son independientes del número de ganglios linfáticos axilares afectados y de la administración de QT adyuvante. Por lo tanto, mientras que la PMRT se recomienda siempre para las pacientes de alto riesgo, incluyendo aquellas con márgenes de resección comprometidos,  $\geq 4$  ganglios linfáticos axilares comprometidos y tumores T3-T4 independientemente del estado ganglionar, también debería considerarse su uso rutinario en pacientes con 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos.

**TABLA 13: RECOMENDACIONES DE LA PMRT EN CM - EBCTCG'2017**

1) La PMRT se recomienda para pacientes de alto riesgo, incluyendo aquellos con márgenes de resección comprometidos, ganglios linfáticos axilares comprometidos y tumores T3-T4 [I, A]

2) También debería considerarse en pacientes con 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos [I, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## **Radioterapia regional**

En los ensayos aleatorios más antiguos se ha utilizado la RT locorregional integral ampliada que abarca la pared torácica y todos los ganglios linfáticos. Los resultados presentados recientemente apoyan este enfoque, especialmente para los pacientes con ganglios linfáticos axilares afectados. Por lo tanto, aunque las recidivas ganglionares clínicamente aparentes (especialmente axilares y mamarías internas) son raras, la RT ganglionar sigue estando indicada para los pacientes con ganglios linfáticos afectados.

No se puede discriminar qué parte de los ganglios linfáticos regionales es más importante irradiar. El reciente estudio danés basado en la población, en el que las pacientes con CM con ganglios positivos en el lado izquierdo recibieron RT supraclavicular medial mientras que las pacientes del lado derecho recibieron lo mismo incluyendo los ganglios mamarios internos, señala la importancia de incluir los ganglios linfáticos mamarios internos en el volumen regional objetivo.

Las directrices de la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) para la delimitación del volumen diana en el CM, aconsejan incluir sólo los ganglios linfáticos más caudales que rodean el arco subclavicular y la base de la vena yugular. Después de la LA, la parte reseçada de la axila no debe ser irradiada, excepto en los casos de clara enfermedad residual después de la cirugía.

Después de una BSGC positiva sin la posterior LA, se aconseja la RT regional. Los niveles de los ganglios linfáticos axilares que deben irradiarse pueden definirse en función de la presencia de otros factores de riesgo, como la extensión de la afectación ganglionar, el diámetro del tumor, el grado del tumor, la invasión vascular y la localización del tumor: en los casos de menor riesgo, ninguna RT; en los casos de riesgo intermedio, RT exclusiva de nivel 1-2; y en los casos de mayor riesgo, tratamiento completo de nivel 1-4, incluidos los ganglios mamarios internos.

#### **TABLA 14: RECOMENDACIONES DE LA RT REGIONAL EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) Se recomienda la RT ganglionar completa para los pacientes con ganglios linfáticos afectados [I, B]
- 2) Después de la LA, la irradiación axilar rutinaria no debe realizarse en la parte operada de la axila [I, E]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

### **Radioterapia y reconstrucción mamaria**

Muchas pacientes que tienen una indicación clínica de mastectomía son elegibles para la PMRT. En el caso de la reconstrucción mamaria, ya sea inmediata o diferida, es absolutamente necesaria una estrecha colaboración entre los cirujanos plásticos y los oncólogos radioterápicos para definir el momento más adecuado, el tipo de reconstrucción y los volúmenes objetivo de la RT. En función de varios factores relacionados con la paciente y el tratamiento, es necesario individualizar el enfoque hacia la combinación de RT y reconstrucción para obtener resultados satisfactorios, independientemente de la secuencia y el método reconstructivo utilizado. Los mejores resultados en los pacientes sometidos a PMRT, tanto en términos estéticos como de riesgo de complicaciones, suelen obtenerse con la reconstrucción con tejido autólogo.

**TABLA 15: RECOMENDACIONES DE RT Y CIRUGÍA PLÁSTICA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) La RT postoperatoria, si está indicada, puede administrarse tras la reconstrucción mamaria inmediata [III, A]
- 2) Se requiere un enfoque intensivo multidisciplinar e interactivo con la paciente para individualizar la mejor combinación de la secuencia y el tipo de reconstrucción mamaria y RT [V, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## Dosis de radioterapia y fraccionamiento

Las dosis utilizadas para la irradiación adyuvante local y/o regional han sido tradicionalmente de 45-50 Gy en 25-28 fracciones de 1,8-2,0 Gy con una dosis de refuerzo típica de 10-16 Gy en dosis únicas de 2 Gy. Los esquemas de fraccionamiento más cortos (por ejemplo, 15-16 fracciones con una dosis única de 2,5-2,67 Gy) han mostrado una eficacia similar y efectos secundarios comparables. Estos datos no se han validado por separado en pacientes jóvenes y en pacientes con mastectomía y/o RT regional adicional, ya que estas pacientes no se incluyeron o estuvieron infrarrepresentadas en los ensayos pertinentes. Dado que el hipofraccionamiento se está introduciendo en muchos lugares para todos los subgrupos de pacientes, los autores aconsejan supervisar, evaluar y comparar cuidadosamente los resultados en los pacientes tratados con hipofraccionamiento fuera de los criterios de inclusión de los estudios publicados. El hipofraccionamiento adicional (hasta cinco fracciones en una semana) es actualmente objeto de un ensayo clínico prospectivo en curso.

**TABLA 16: RECOMENDACIONES DE ESQUEMAS DE RT EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) Se recomiendan esquemas de hipofraccionamiento moderado (15-16 fracciones de  $\leq 3$  Gy/fracción) para la RT postoperatoria rutinaria del cáncer de mama [I, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## Radioterapia para el CM in situ (neoplasia intraepitelial)

La WBRT después de la CCB para el CDIS disminuye el riesgo de recidiva local, con una supervivencia igual a la de la mastectomía. La disminución del riesgo de recidiva local por la RT es evidente en todos los subtipos de CDIS. La WBRT se recomienda en la mayoría de las mujeres con

CDIS, sobre la base de la reducción sustancial de la recidiva de la enfermedad que conduce a una mayor tasa de conservación de la mama a largo plazo y la incapacidad de definir subconjuntos de mujeres que no se benefician de la RT. Sin embargo, en algunas pacientes con CDIS de bajo riesgo (tamaño del tumor < 10 mm, grado nuclear bajo/intermedio, márgenes quirúrgicos adecuados), el riesgo de recurrencia local tras la escisión únicamente es bajo y omitir la radiación puede ser una opción. El refuerzo del lecho tumoral puede considerarse para los pacientes con mayor riesgo de fracaso local. La APBI sólo debe considerarse para pacientes de bajo riesgo altamente seleccionadas, siempre que las pacientes sean monitorizadas. La mastectomía total con márgenes claros en el CDIS es curativa, y no se recomienda la WBRT. La RT no se justifica en el caso de la neoplasia intraepitelial lobulillar, con la excepción del subtipo pleomórfico que debe considerarse desde el punto de vista del tratamiento como un CDIS de alto grado.

**TABLA 17: RECOMENDACIONES DE RT EN CDIS - EBCTCG'2017**

- 1) Se recomienda la WBRT para la mayoría de las mujeres con CDIS tratadas con CCM [I, A]
- 2) En pacientes con CDIS de bajo riesgo, omitir la radiación es una opción [V, B]
- 3) El refuerzo del lecho tumoral puede considerarse para las pacientes con mayor riesgo de fracaso local [III, B]
- 4) La WBRT no se recomienda para el CDIS [I, E]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

#### 2.1.7.4 Tratamiento sistémico adyuvante

##### Recomendaciones generales

La decisión sobre el tratamiento sistémico adyuvante (TSA) debe basarse en la sensibilidad prevista a determinados tipos de tratamiento, el beneficio de su uso y el riesgo de recaída del individuo (*Figura 8*). La decisión final también debe incorporar las toxicidades previstas del tratamiento a corto y largo plazo, la edad biológica del paciente, su estado de salud general, sus comorbilidades y sus preferencias. El tratamiento sistémico adyuvante debe iniciarse sin retrasos indebidos, ya que los datos muestran una importante disminución de la eficacia cuando se administra > 12 semanas después de la cirugía.

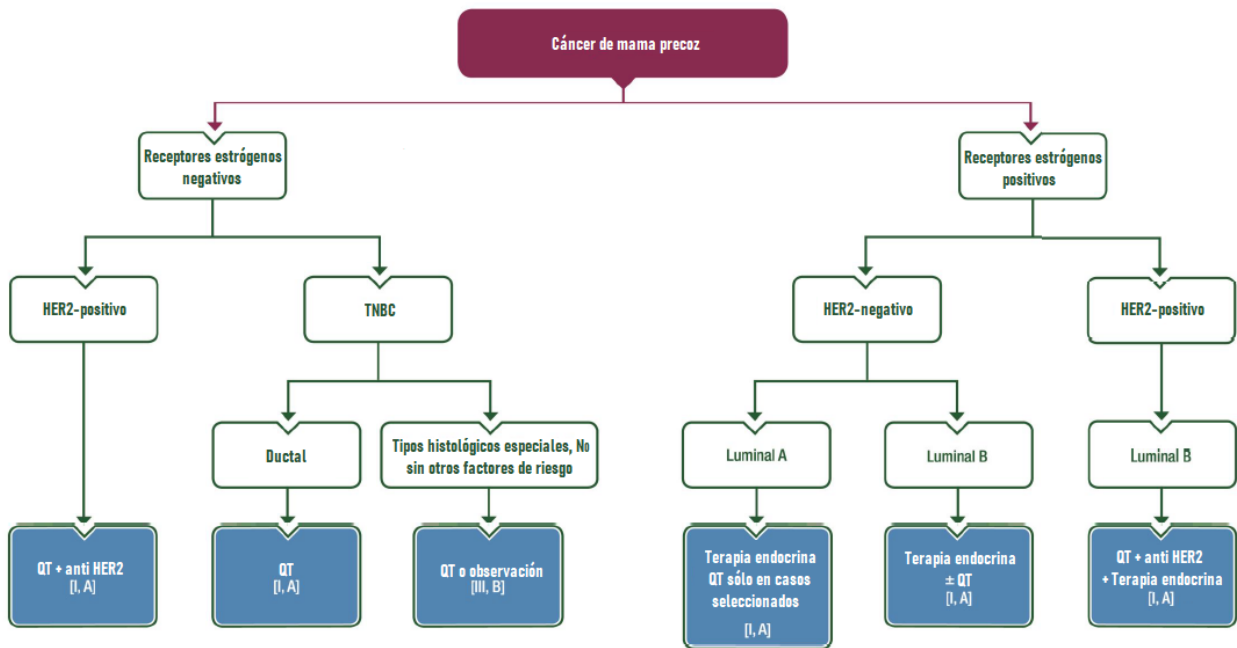


Figura 8. Algoritmo de tratamiento sistémico del CM precoz<sup>5</sup>.

La terapia endocrina (TE) debe utilizarse en todos los cánceres de tipo luminal. Las indicaciones de TSA dentro de este subtipo dependen del riesgo de recaída del individuo, teniendo en cuenta la carga tumoral y las características que sugieren agresividad biológica (grado, proliferación, invasión vascular), la presunta capacidad de respuesta a la TE y las preferencias del paciente. Las características asociadas a una menor capacidad de respuesta endocrina incluyen una baja expresión de receptores de esteroides, falta de expresión de RPg, alto grado tumoral y alta expresión de marcadores de proliferación. La mayoría de los cánceres de tipo luminal A no requieren QT, excepto aquellos con una alta carga de enfermedad. El beneficio absoluto derivado del QT adyuvante varía sustancialmente, dependiendo del riesgo individual de recaída, que viene determinado tanto por la biología como por la carga de la enfermedad. Por ejemplo, el beneficio absoluto de la QTA para un CM de tipo luminal A de baja carga es extremadamente pequeño y, si se compara con los efectos secundarios conocidos a corto y largo plazo, hace la QTA innecesaria.

Varias herramientas de toma de decisiones, como PREDICT Plus, NPI y Adjuvant! Online (esta última no está disponible actualmente) para ayudar a predecir el riesgo de recidiva y el beneficio potencial de los tratamientos sistémicos. En caso de incertidumbre respecto a las indicaciones de QT adyuvante, pueden utilizarse el inhibidor del activador del plasminógeno de la uroquinasa 1 (uPA-PAI1) o ensayos de expresión génica ya comentados, como MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna, Endopredict o Breast Cancer Index (véanse en la sección "Diagnóstico patológico y biología molecular del CM"). Estos ensayos pueden ayudar a determinar el riesgo de recurrencia del individuo y potencialmente predecir el beneficio de l TSA en general, aunque no para agentes citotóxicos específicos.

**TABLA 18: RECOMENDACIONES GENERALES DE TERAPIA SISTÉMICA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) La TSA debe iniciarse preferentemente dentro de las 3-6 semanas posteriores a la cirugía [I, A]
- 2) La decisión sobre TSA debe basarse en el riesgo individual de recaída (que depende de la carga tumoral y la biología del tumor), la sensibilidad prevista a determinados tipos de tratamiento, el beneficio de su uso y sus toxicidades asociadas a corto y largo plazo, la edad biológica del paciente, su estado de salud general, sus comorbilidades y sus preferencias [V, A]
- 3) Todos los cánceres de tipo luminal deben tratarse con TE [I, A]
- 4) La mayoría de tumores de tipo luminal A no requieren QT, excepto los que tienen una alta carga de enfermedad [I,A]
- 5) El uso de QT en pacientes con Her2-negativo y tipo luminal B depende del riesgo individual de recidiva, de la presunta capacidad de respuesta a la TE y de las preferencias de las pacientes [V, A]
- 6) En los casos en los que no se sabe con certeza si está indicado la QTA (tras considerar todos los factores clínicos y patológicos), se puede utilizar la expresión de uPA-PAI1 [I, A] o ensayos de expresión génica, como MammaPrint y Oncotype DX [I, A]
- 7) Los tumores Her2-positivos de tipo luminal B deben tratarse con QT, TE y terapia anti-Her2 [I, A]. Algunas seleccionadas de bajo riesgo (T1abN0), puede utilizarse la combinación de terapia anti-Her2 y TE sola [III, B]
- 9) Las pacientes con tumores TNBC deben recibir QT, con la posible excepción de los 'subtipos histológicos especiales' de bajo riesgo, como los carcinomas secretores, adenoides quísticos o los tumores muy precoces (T1aN0) [I, A]
- 10) Los cánceres Her2-positivos deben tratarse con QT más terapia anti-Her2, con la posible excepción de casos seleccionados de muy bajo riesgo, como los tumores T1aN0 [I, A]
- 11) La QT no debe utilizarse de forma concomitante con la TE [II, D], con la excepción de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) utilizados para la protección ovárica [I, A]
- 12) La terapia anti-Her2 puede combinarse de forma rutinaria con QT no basada en antraciclinas, TE y RT [I, A].
- 13) La RT puede administrarse de forma segura durante el tratamiento anti-Her2, TE y el QT sin antraciclinas ni taxanos [III, B]
- 14) Si se utiliza QT y RT, la QT debe preceder normalmente a la RT [V, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-contrroles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

Las pruebas genómicas no se recomiendan en las siguientes condiciones:

- pacientes con tumores de bajo riesgo clínico-patológico (pT1a, pT1b, G1, RE alto, pN0)
- condiciones de salud comórbidas que no sean candidatas a un QT adyuvante
- tipos especiales de CM de tipo luminal, como el carcinoma papilar encapsulado de bajo grado y el carcinoma papilar sólido (que deben considerarse como CDIS a efectos de las decisiones de tratamiento), y el carcinoma tubular invasivo pueden tratarse únicamente con tratamiento locorregional, ya que el pronóstico es excelente
- 1-3 ganglios implicados que coexisten con muchos otros factores de alto riesgo, o con  $\geq 4$  ganglios positivos para los que está indicado QT adyuvante.

## **Terapia endocrina**

La TE está indicada en todas las pacientes con expresión detectable de RE (definida como  $\geq 1\%$  de células cancerosas invasivas) independientemente del uso de QT y/o la terapia dirigida (nivel de evidencia I-A). La elección del agente viene determinada principalmente por el estado menopáusico de la paciente, además de tomar en cuenta las diferencias en la eficacia y los perfiles de efectos secundarios.

### ***Pacientes premenopáusicas***

El tamoxifeno 20 mg/día durante 5-10 años es un tratamiento estándar (nivel de evidencia I-A). En las pacientes que se convierten en posmenopáusicas durante los primeros 5 años de tamoxifeno, el cambio a letrozol, un inhibidor de la aromatasa (IA), es especialmente beneficioso (nivel de evidencia II-A).

La supresión ovárica y la amenorrea inducidas por la QT se relacionan con mejores resultados a largo plazo. El ensayo SOFT demostró una mejora de la SSE y la SG en las pacientes sometidas a supresión de la función ovárica (SFO), incluidas aquellas con recuperación de la función ovárica hasta 8 meses después de la QT. La respuesta fue más pronunciada entre las tratadas con QTA. Dado que no todas las situaciones clínicas han estado adecuadamente representadas en el ensayo SOFT, debe tomarse una decisión caso por caso sobre el uso de agentes de SFO, tras una cuidadosa discusión con la paciente sobre los posibles beneficios y los perfiles de efectos secundarios sustancialmente diferentes (nivel de evidencia I-B). Menos claro está el valor de combinar los SFO y los inhibidores de la aromatasa (letrozol), ya que se obtuvieron resultados contradictorios en los ensayos ABCSG-12 y SOFT-TEXT combinados (nivel de evidencia I-C).

No se conoce la duración óptima de los agentes de SFO, aunque los ensayos más recientes utilizaron 5 años de tratamiento; normalmente se administran durante 2-5 años. Para las pacientes con contraindicaciones al tamoxifeno, debe utilizarse un agonista de la GnRH en combinación con un inhibidor de la aromatasa, mientras que en otros casos, puede considerarse un agonista de la GnRH solo. Los agonistas de la GnRH han demostrado cierta actividad en la prevención del fallo ovárico relacionado con la QT. La seguridad en pacientes con RE positivo se ha confirmado en el ensayo TEXT y en un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios sobre el uso de agonistas de la GnRH para la protección ovárica. Sin embargo, es importante informar a la paciente de que el uso de agonistas de la GnRH durante la QT por sí solo no es un método suficientemente eficaz de preservación de la fertilidad, en caso de que se desee un embarazo, y que deben discutirse otros métodos.

**TABLA 19: RECOMENDACIONES GENERALES DE TE PRE-MENOPAUSICA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) Para las mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno durante 5-10 años es un estándar de cuidado [I, A]
- 2) En las pacientes que se convierten en posmenopáusicas durante los primeros 5 años de tamoxifeno, debe considerarse el cambio a letrozol, en función del riesgo previsto de recurrencia tardía [II, A]
- 3) En las pacientes que requieren QT y que recuperan la menstruación (en particular en el primer año, pero aceptable en los primeros 2 años), debe considerarse firmemente la adición de SFO a la TE [I, A]
- 4) El papel de sustituir el tamoxifeno por un inhibidor de la aromatasa (letrozol) puede considerarse en las pacientes de alto riesgo; y si se utiliza, debe realizarse una SFO eficaz, con un control bioquímico regular de los niveles de estrógenos [I, A]
- 5) El papel de la SFO en pacientes < 35 años que no requieren QT no está claro, pero los resultados inferiores en las pacientes jóvenes con cáncer de mama precoz luminal sugieren el uso de una TE más eficaz (es decir, la combinación con SFO) [III, A]
- 6) La SFO durante la QT proporciona cierta protección de la función ovárica y no tiene un impacto negativo en los resultados oncológicos; por lo tanto, debería proponerse a las pacientes [I, A]. Sin embargo, en caso de deseo de embarazo, no debe ser el único método de preservación de la fertilidad [I,A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

### ***Pacientes posmenopáusicas***

Los inhibidores de la aromatasa (IAs), comparados con el tamoxifeno, permiten un beneficio absoluto de alrededor del 4% en la SSE, sin un impacto significativo en la SG (1%-2%, dependiendo de la elección de una estrategia inicial o secuencial). Se demostró un beneficio en la SSE para su uso inicial y después de 2-3 años de tamoxifeno (IAs no esteroideos y exemestano) o como terapia adyuvante extendida, después de 5 años de tamoxifeno (letrozol y anastrozol). Numerosos estudios demostraron una ventaja de 10 años en lugar de 5 años de TE, aunque la duración y el régimen óptimos de TE adyuvante se desconocen actualmente y existe un beneficio mínimo por el uso de IAs durante más de 5 años (nivel de evidencia I-C).

El uso de tamoxifeno se asocia a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y de hiperplasia endometrial (incluido un pequeño riesgo de cáncer de endometrio). Se debe tener precaución en las pacientes con factores de riesgo de estas afecciones y se deben realizar pruebas diagnósticas adecuadas en presencia de síntomas que sugieran estas complicaciones. Se debe aconsejar a las pacientes que toman tamoxifeno que eviten el uso de inhibidores del CYP2D6 (aunque no hay datos inequívocos sobre sus efectos perjudiciales). Si no se pueden sustituir dichos fármacos, debe considerarse el cambio a un tratamiento alternativo, es decir, a los IAs (nivel de evidencia IV-B). El estudio de los polimorfismos del CYP2D6 como ayuda para la toma de decisiones en relación con el uso de tamoxifeno adyuvante no está probado y no debería realizarse fuera de un ensayo clínico.

Las pacientes sometidas a SFO y las que toman IAs, tienen un mayor riesgo de pérdida ósea y de dolor musculoesquelético que a menudo afecta a su cumplimiento del tratamiento.

**TABLA 20: RECOMENDACIONES GENERALES DE TE POST-MENOPAUSICA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) Para las mujeres posmenopáusicas, los IAs (tanto no esteroideos como esteroideos) y el tamoxifeno se consideran tratamientos estándar [I, A]
- 2) Los IAs pueden usarse al principio y después de 2-3 años de tamoxifeno (IA no esteroideos y exemestano) o como terapia adyuvante extendida, después de 5 años de tamoxifeno (letrozol y anastrozol) [I, A]
- 3) La terapia adyuvante extendida debe ser discutida con todas las pacientes, excepto aquellas con un riesgo muy bajo de recaída [I, A], pero la duración y el régimen óptimos de la TE adyuvante son actualmente desconocidos. Sólo hay un beneficio mínimo para el uso de IAs durante más de 5 años [I, C]
- 4) Se debe aconsejar a las pacientes sometidas a TE y a las que toman IAs que tengan una ingesta adecuada de calcio y vitamina D3 y que se sometan a una evaluación periódica de la densidad mineral ósea (mediante una exploración de absorción de rayos X de energía dual (DEXA) [I, A]
- 5) El estudio de los polimorfismos del CYP2D6 como ayuda a la decisión sobre el uso de tamoxifeno adyuvante no está probado y no debería hacerse [I, E]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-contróles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## Quimioterapia

La quimioterapia se recomienda en la gran mayoría de los cánceres de mama triples negativos y Her2 positivos, así como en los tumores Her2 negativos de tipo luminal de alto riesgo. El beneficio absoluto de la QT es más pronunciado en los tumores RE-negativos. Los regímenes más utilizados contienen antraciclinas y/o taxanos, aunque en pacientes seleccionadas puede seguir utilizándose ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracilo (CMF). Se considera que cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) tienen la misma eficacia que seis ciclos de CMF. No hay lugar para el uso rutinario de seis ciclos de regímenes basados en antraciclinas de tres fármacos, posiblemente excepto en pacientes con fuertes contraindicaciones a los taxanos. Los datos aleatorios de fase III han demostrado que el 5-fluorouracilo (5-FU) puede eliminarse de los regímenes basados en antraciclinas, ya que no añade eficacia y aumenta la toxicidad; por tanto, los regímenes estándar basados en antraciclinas son AC o epirubicina más ciclofosfamida (EC) (nivel de evidencia I-A).

La adición de taxanos mejora ligeramente la eficacia de la QT, independientemente de la edad, el estado ganglionar, el tamaño o el grado del tumor, la expresión de los receptores de esteroides o el uso de tamoxifeno, pero a costa de un aumento de la toxicidad no cardíaca; lo más importante es que permite el uso de una dosis total más baja de antraciclinas mediante el uso de regímenes secuenciales (nivel de evidencia I-A). El uso secuencial de antraciclinas y taxanos es superior al uso concomitante y también es mucho menos tóxico (nivel de evidencia I-A).

Algunos datos sugieren que una secuencia de taxanos primero y antraciclinas después puede ser ligeramente más eficaz que el orden tradicionalmente utilizado de antraciclinas/taxanos, pero ambos son aceptables (nivel de evidencia I-A). En general, los regímenes de QT basados en antraciclinas y taxanos reducen la mortalidad por CM en aproximadamente un tercio.

Los regímenes no basados en antraciclinas y taxanos, como cuatro ciclos de docetaxel y ciclofosfamida (TC), pueden utilizarse como alternativa a los cuatro ciclos de QT basados en antraciclinas, aunque este enfoque ha demostrado ser inferior a la combinación de antraciclinas y taxanos. No existen datos aleatorios robustos y prospectivos sobre el uso de compuestos de platino en el ámbito adyuvante, ni en tumores TNBC no seleccionados, ni en portadores de mutaciones BRCA1/2, por lo que no se pueden recomendar.

Las ventajas y las posibles complicaciones del uso de dispositivos implantados (como el Port-a-Cath) que proporcionan acceso venoso para la administración de la terapia sistémica deben discutirse con todos los pacientes (para más detalles, consulte las Guías de Práctica Clínica de la ESMO correspondientes). No deben utilizarse dosis altas de QT con apoyo de células madre (nivel de evidencia I-E).

**TABLA 21: RECOMENDACIONES GENERALES DE QUIMIOTERAPIA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) La QT debe administrarse durante 12-24 semanas (de cuatro a ocho ciclos) [I, A]
- 2) El régimen secuencial basado en antraciclinas y taxanos es el estándar para la mayoría de los pacientes [I, A]
- 3) En pacientes seleccionadas de menor riesgo pueden utilizarse cuatro ciclos de QT basada en antraciclinas o taxanos, o CMF [II, B]
- 4) Pueden utilizarse regímenes sin antraciclinas en pacientes con riesgo de complicaciones cardíacas [I,A]
- 5) Los regímenes basados en antraciclinas no deben incluir 5-FU (el estándar es EC o AC) [I, A]
- 6) Los compuestos de platino no deben utilizarse de forma rutinaria en el contexto adyuvante [V, E]
- 7) Debe considerarse el uso de esquemas de dosis densas (con apoyo del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), especialmente en tumores muy proliferativos [I, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-contróles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## Terapia anti-Her2

El trastuzumab combinado con QT en pacientes con sobreexpresión/amplificación de Her2 reduce aproximadamente a la mitad el riesgo de recurrencia y mortalidad, en comparación con la QT sola, lo que se traduce en una mejora absoluta del 10% en la SSE a largo plazo y un aumento del 9% en la SG a 10 años. El trastuzumab está aprobado en pacientes con enfermedad con ganglios positivos y en pacientes cN0 con tumores > 1 cm. Debido al riesgo relativamente alto de recaída, incluso en pacientes cN0 con tumores < 1 cm, también debería considerarse en este grupo de pacientes, especialmente en tumores RE-negativos. Si el resultado de la prueba de Her2 se considera finalmente equívoco, incluso después de una prueba alternativa, también se puede considerar la terapia dirigida a Her2, aunque todavía se desconoce el verdadero beneficio del trastuzumab en esas pacientes.

En la mayoría de los estudios, el trastuzumab se administró durante 1 año, aunque en el ensayo FinHER se obtuvo una mejora similar con sólo 9 semanas de tratamiento (nivel de evidencia II-A). No se demostró ningún beneficio adicional con la administración de trastuzumab durante 2 años en el ensayo HERA. Unos pocos estudios compararon la administración de trastuzumab más corta frente a la estándar de 12 meses, pero sólo el mayor ensayo Persephone pudo demostrar la no inferioridad del régimen más corto de 6 meses, aunque esto no pudo demostrarse en los demás estudios. Por lo tanto, la duración de un año sigue siendo el estándar, aunque en pacientes de bajo riesgo altamente seleccionadas, que reciben un QT basado en antraciclinas/taxanos, puede discutirse la posibilidad de acortar la duración del trastuzumab a 6 meses. Se necesitan más datos y un seguimiento más prolongado, y siguen abiertas varias cuestiones relativas a la desescalada del tratamiento anti-Her2, la QT o ambos en el CM precoz Her2-positivo. El trastuzumab suele ser bien tolerado, aunque puede producirse una disfunción cardíaca, normalmente reversible. Es indispensable realizar una evaluación de la función cardíaca de base (expresada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) antes del inicio del tratamiento y es necesario realizar un seguimiento periódico de la función cardíaca (normalmente cada 3-4 meses) durante el tratamiento. Debido a su cardiotoxicidad, el trastuzumab no debe administrarse rutinariamente de forma concomitante con antraciclinas. La combinación con taxanos es segura y ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento secuencial (nivel de evidencia I-A). El trastuzumab también puede combinarse con seguridad con la RT y la TE.

En el contexto adyuvante, la adición de pertuzumab dio lugar a una mejora muy pequeña (0,9%) de la SG en la población por intención de tratar (ITT) y a un beneficio mayor (2,5%) en la población de alto riesgo (definida como N-positivo o RE-negativo), lo que llevó a su aprobación en este último contexto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA). Por lo tanto, esta combinación puede considerarse en pacientes de alto riesgo (según la definición anterior) (nivel de evidencia I-A).

El tratamiento adyuvante prolongado contra el Her2 con neratinib en pacientes que completaron 1 año de trastuzumab demostró una mejora adicional en la SG, en particular en el subgrupo de RE-positivos/Her2-positivos, aunque a costa de una toxicidad significativa, principalmente diarrea. Puede considerarse en algunas pacientes seleccionadas de alto riesgo, con una profilaxis y un

tratamiento adecuados de la diarrea (nivel de evidencia I-B). Sin embargo, se desconoce si este beneficio se mantiene en las pacientes que han recibido previamente un bloqueo dual con trastuzumab/pertuzumab.

En tumores pequeños, con ganglios negativos, RE positivos y Her2 positivos sin otros factores de riesgo, la combinación de paclitaxel y trastuzumab como agente único proporcionó resultados excelentes en un estudio de fase II de un solo brazo. No existen datos aleatorios que apoyen la omisión del QT en este grupo. Sin embargo, en caso de contraindicaciones para el QT o de rechazo de la paciente, es aceptable ofrecer la combinación de agentes dirigidos (TE y trastuzumab) (nivel de evidencia V-A).

**TABLA 22: RECOMENDACIONES GENERALES DE TERAPIA ANTI-HER2 EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) El trastuzumab es muy eficaz y debe administrarse a todas las pacientes con cáncer de mama precoz Her2 positivo que no tengan contraindicaciones para su uso, con la posible excepción de casos seleccionados de muy bajo riesgo, como los tumores T1aN0 [I, A]
- 2) Si el resultado de una prueba de Her2 se considera finalmente equívoco, incluso después de una prueba refleja con un ensayo alternativo, también se puede considerar la terapia dirigida a Her2 [V, B]
- 3) Un año de trastuzumab (neo)adyuvante sigue siendo el estándar para la gran mayoría de las pacientes Her2-positivas [I, A]
- 4) En pacientes muy seleccionadas y de bajo riesgo que reciben un QT basado en antraciclinas/taxanos, puede considerarse la posibilidad de acortar la duración del trastuzumab a 6 meses [I, A]
- 5) El trastuzumab no debe administrarse normalmente de forma concomitante con un QT basado en antraciclinas [I,D]; puede combinarse de forma segura con un QT no basado en antraciclinas (es decir, taxanos) y su uso concomitante es más eficaz que el tratamiento secuencial [I, A]
- 6) Es obligatorio realizar un seguimiento cardíaco regular antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y durante el mismo [I, A]
- 7) El bloqueo dual con trastuzumab/lapatinib no ha conducido a una mejora de los resultados a largo plazo y, por tanto, no puede recomendarse [I, E]
- 8) El bloqueo dual con trastuzumab/pertuzumab puede considerarse en pacientes de alto riesgo, definidas como N-positivas o RE-negativas, durante 1 año, empezando antes o después de la cirugía [I, A; puntuación MCBS v1.1: B]
- 9) La terapia anti-Her2 extendida con neratinib puede considerarse en pacientes seleccionadas de alto riesgo, no tratadas previamente con bloqueo dual, y con profilaxis y manejo adecuados de la diarrea [I, B; puntuación MCBS v1.1: A].

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## **Bifosfonatos para el CM temprano**

El uso profiláctico de bifosfonatos en mujeres con un estado estrogénico bajo (posmenopáusicas o sometidas a SFO) conlleva una prolongación de la SSE. En pacientes con pérdida ósea relacionada con el tratamiento, los bifosfonatos disminuyen el riesgo de complicaciones esqueléticas (nivel de evidencia I-A).

## **Tratamiento de pacientes de edad avanzada**

Debido a la escasez de datos procedentes de estudios aleatorios, no se pueden hacer recomendaciones firmes sobre el uso de terapia sistémica primaria o adyuvante en esta población. Siempre que sea posible, deben utilizarse dosis completas de fármacos. En los pacientes aptos para la QT estándar, se ha demostrado que la capecitabina o el docetaxel como agentes únicos son inferiores al régimen multifármaco estándar (AC o CMF). En los pacientes ancianos frágiles, el uso de un agente único de doxorrubicina liposomal pegilada y ciclofosfamida metronómica más metotrexato es factible y demuestra una actividad similar, aunque su eficacia en comparación con la QT estándar sigue siendo desconocida.

Debe realizarse una evaluación geriátrica antes de tomar decisiones de tratamiento; la herramienta G8 puede utilizarse como herramienta de cribado para seleccionar a los pacientes que necesitan una evaluación geriátrica completa.

## **Medicina personalizada en el CM**

El CM fue el pionero de la medicina personalizada en oncología. El estado de RE, RPg y Her2 se ha utilizado durante muchos años como factores predictivos para seleccionar a las pacientes para el tratamiento dirigido de TE o anti-Her2. En los últimos años, también se han utilizado fenotipos tumorales intrínsecos sustitutivos, basados en la expresión de biomarcadores, para la individualización del tratamiento.

Además, el uPA-PAI1, un marcador de invasividad tumoral, ha sido validado en ensayos clínicos prospectivos como marcador pronóstico tanto para el CM con ganglios negativos como con ganglios positivos (nivel de evidencia I-A) y puede utilizarse en la toma de decisiones sobre el tratamiento del CM precoz. Las firmas moleculares para el CM RE-positivo, como MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna y Breast Cancer Index, están disponibles en el mercado y pueden ayudar en la toma de decisiones de QT, tanto primaria como adyuvante, junto con todos los factores clinicopatológicos, en los casos en los que las decisiones suponen un reto, como el CM luminal B-like/Her2-negativo y nódulos negativos/nodos 1-3-positivos.

Los resultados de grandes ensayos clínicos prospectivos de fase III, como MINDACT, TAILORx y Plan B, han identificado grupos de pacientes definidos molecularmente en los que se puede prescindir con seguridad del TC adyuvante. Se esperan los resultados del ensayo adyuvante de fase III RxPONDER en pacientes N-positivos. En la tabla 23 se muestra un resumen de biomarcadores.

**TABLA 23: MEDICINA PERSONALIZADA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) El estado de ER, RPg y Her2 debe guiar todas las decisiones de tratamiento sistémico [I, A]
- 2) Los fenotipos tumorales intrínsecos sustitutos, basados en la expresión de RE, RPg, Her2 y Ki-67 deben utilizarse para definir subpoblaciones de cáncer de mama [I, A]
- 3) La expresión de uPA-PAI1 o los paneles multigénicos, como MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna o Breast Cancer Index pueden utilizarse junto con todos los factores clinicopatológicos para guiar las decisiones de tratamiento sistémico en pacientes en las que estas decisiones suponen un reto, como el cáncer de mama luminal B-like/Her2-negativo y ganglios negativos/1-3-positivos [I, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## **Tratamiento del CM masculino**

La gran mayoría de los casos de CM en pacientes masculinos son carcinomas ductales invasivos de tipo luminal. El tamoxifeno es la terapia sistémica adyuvante estándar (nivel de evidencia IV-A); los IAs no deben utilizarse solos en este contexto, debido a su menor eficacia (nivel de evidencia IV-E). Las indicaciones y los regímenes de la terapia ChT y anti-Her2 deben seguir las mismas recomendaciones que para el CM en pacientes femeninas (nivel de evidencia IV-A).

## **Terapia adyuvante sistémica para el carcinoma ductal in situ**

En las pacientes tratadas de forma conservadora por un CDIS con RE positivo, tanto el tamoxifeno como los IAs disminuyen el riesgo de recidivas invasivas y no invasivas y reducen la incidencia de un segundo CM primario (contralateral), aunque sin efecto sobre la SG. Por tanto, se recomienda que tanto el tamoxifeno como los IAs pueden usarse después del tratamiento local conservador para el CDIS (nivel de evidencia I-A).

Después de la mastectomía para el CDIS, podría considerarse el uso de tamoxifeno o de IAs para disminuir el riesgo de CM contralateral en pacientes con alto riesgo de nuevos tumores de mama (nivel de evidencia II-B).

## 2.2 Terapia Sistémica Primaria en el CM.

La terapia sistémica primaria comprende el arsenal terapéutico que se administra después del diagnóstico y estudio de extensión del CM y previamente a la cirugía. Todas las modalidades de terapia sistémica (QT, TE y terapia dirigida) utilizadas en el entorno adyuvante pueden utilizarse también en el neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) se introdujo en la década de los '70 con el objetivo de reducir el estadio de la enfermedad localmente avanzada, que resultaba inoperable, y hacerla operable. Posteriormente, la QTNA se extendió a los estadios tempranos operables para permitir la cirugía conservadora de la mama, y en la actualidad se utiliza de forma generalizada, especialmente en los tumores de gran tamaño<sup>9</sup>.

Otros beneficios atribuidos a la QTNA es la mayor probabilidad de erradicación de enfermedad micrometastásica, respecto la adyuvancia, y la mitigación del hipotético efecto estimulante sobre la enfermedad oculta y la movilización de células tumorales durante la cirugía. También podría proporcionar información útil sobre la quimiosensibilidad del tumor a diferentes regímenes de quimioterapia, ayudando a la posterior selección de fármacos.

Por el contrario, al retrasar la cirugía, la QTNA podría aumentar el riesgo de diseminación metastásica, especialmente de los tumores quimiorresistentes.

## 2.2.1 Quimioterapia Neoadyuvante en la TSP

La interpretación de los ensayos comparativos entre QTNA y adyuvante es complicada, dado que la realización de la cirugía conservadora de la mama suele diferir entre grupos debido a la variabilidad de respuesta del tumor después de la QTNA (en algunas series existen pacientes que no recibieron cirugía debido a la respuesta completa a la QTNA).

Las elevadas tasas de recidiva local en estos ensayos se han atribuido a la omisión del tratamiento local definitivo. Por otro lado, los análisis realizados según las características posquirúrgicas están sesgados por la reducción de estadio. Un metaanálisis de los ensayos que compararon los esquemas de QTNA con los mismos aplicados en adyuvancia concluyó que existía una mayor recidiva local en el grupo que recibió QTNA antes de cirugía conservadora, sin que existieran diferencias en la supervivencia global<sup>6</sup>.

Tras la QTNA, la respuesta al tratamiento y la cantidad de enfermedad residual son factores pronósticos muy importantes, pero necesitan tanta estandarización como cualquiera de los otros marcadores biológicos. Un grupo de trabajo internacional multidisciplinar elaboró recomendaciones prácticas para la evaluación sistemática y estandarizada de la muestra quirúrgica de CM post-neoadyuvante<sup>16</sup>. El muestreo sistemático de las áreas identificadas mediante un mapeo inteligente de la muestra y una estrecha correlación con los hallazgos radiológicos es preferible a un muestreo demasiado exhaustivo y permite la recogida de muestras de tejido para la investigación traslacional. Si se consigue una RpC (definida como ausencia de enfermedad invasiva tanto en la mama como en la axila),

debe indicarse claramente. Además, debe describirse la presencia o ausencia de CDIS residual. En caso de carcinoma invasivo residual, debe comentarse la presencia o ausencia de efecto ChT en la mama y en los ganglios linfáticos. La carga de cáncer residual (RCB) es el método preferido para cuantificar la enfermedad residual en los ensayos clínicos, aunque pueden utilizarse otros métodos según las preferencias regionales. También debe incluirse la estadificación del tumor después del tratamiento, utilizando la especificación *yp* del sistema TNM.

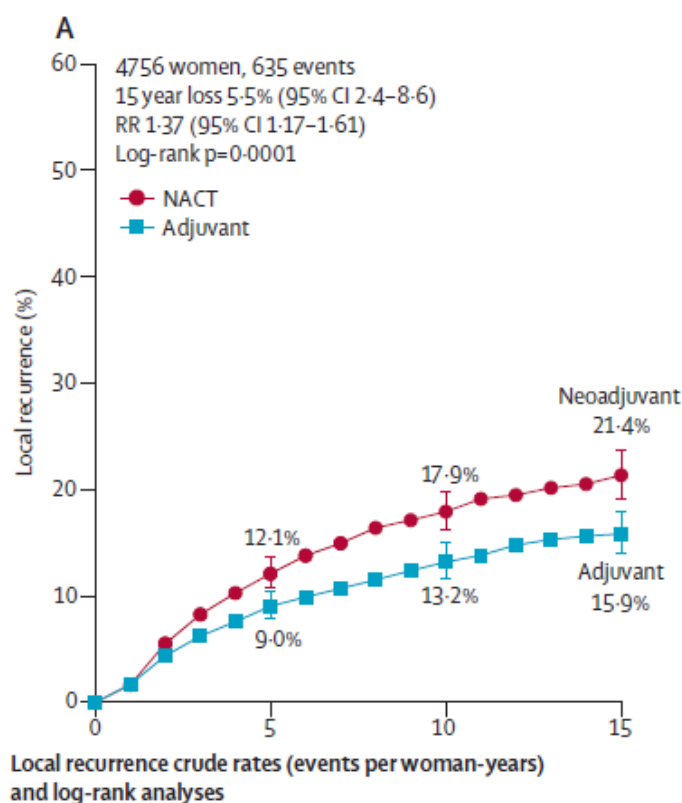


Fig 9. Tasas de recurrencia local con QT adyuvante vs QTNA

Si se utiliza QTNA, se recomienda administrar todo el tratamiento planificado sin dividirlo en períodos preoperatorios y postoperatorios, independientemente de la magnitud de la respuesta tumoral. Esto aumentará la probabilidad de conseguir una respuesta patológica completa (RpC), que es un factor probado para un buen pronóstico.

Lamentablemente, no existen marcadores predictivos validados que permitan adaptar el régimen a cada paciente. La adición de un compuesto de platino (generalmente carboplatino) a la QTNA permite aumentar la tasa de RpC en los tumores triple negativos. Los datos sobre el efecto de estos compuestos en los resultados a largo plazo son contradictorios, en particular en las pacientes con mutaciones deletéreas de BRCA1/2, por lo que no se pueden dar recomendaciones firmes sobre la selección de las pacientes que pueden beneficiarse de la adición de carboplatino.

Tras la administración de los 4-8 ciclos estándar de antraciclinas y taxanos, en ausencia de RpC, la adición de 6-8 ciclos de capecitabina dio lugar a una mejora de la SSE y la SG (en particular en los TNBC) en un ensayo realizado en pacientes asiáticas. Aunque se necesitan más datos en pacientes no asiáticas, esta opción puede ofrecerse a las pacientes triple negativas que no logran una RPC tras un QT neoadyuvante óptimo (nivel de evidencia IB). Actualmente se desconoce el valor de la capecitabina adyuvante tras el uso de un compuesto de platino en el entorno neoadyuvante.

#### **TABLA 24 : RECOMENDACIONES DE TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA EN CM - EBCTCG'2017**

- 1) La TSP debe iniciarse tan pronto como se complete el diagnóstico y la estadificación (idealmente dentro de las 2-4 semanas) [V, A]
- 2) La QTNA debe utilizarse para reducir la extensión de la cirugía en los cánceres localmente avanzados y de gran tamaño operables, en particular cuando la mastectomía es necesaria debido al tamaño del tumor [I, A]
- 3) También debe considerarse en todas las pacientes con tumores de más de 2 cm para las que se considere necesario un QT, en particular con los subtipos triple negativo y Her2-positivo [I, B]
- 4) Los fármacos y regímenes farmacológicos utilizados en el entorno preoperatorio deben seleccionarse según reglas idénticas a las del entorno postoperatorio [I, A] Se recomienda un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos para la gran mayoría de las pacientes [I, B]
- 5) Se puede considerar la adición de un compuesto de platino en los tumores triple negativos y/o en las pacientes con mutaciones deletéreas del BRCA1/2 [I, C].
- 6) En TSP todos los ciclos de QTNA deben administrarse de forma preoperatoria [I, B]
- 7) En las pacientes de alto riesgo y TNBC que no alcanzan la pCR tras la QTNA estándar, puede considerarse la adición de 6-8 ciclos de capecitabina en el postoperatorio [I, C]
- 8) En las pacientes posmenopáusicas con tumores RE-positivos/Her2-negativos que requieran TSP y sin una indicación clara de QT, debe considerarse la TE preoperatoria (4-8 meses o hasta la máxima respuesta) y continuarse en el postoperatorio [I, A]
- 9) En los casos de enfermedad invasiva residual tras la finalización del QTNA combinado con la terapia anti-Her2, el trastuzumab adyuvante debe ser sustituido por el T-DM1 adyuvante, una vez aprobado y cuando esté disponible [I, A]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-contróles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

## 2.2.2 Terapia anti-Her2 en la TSP

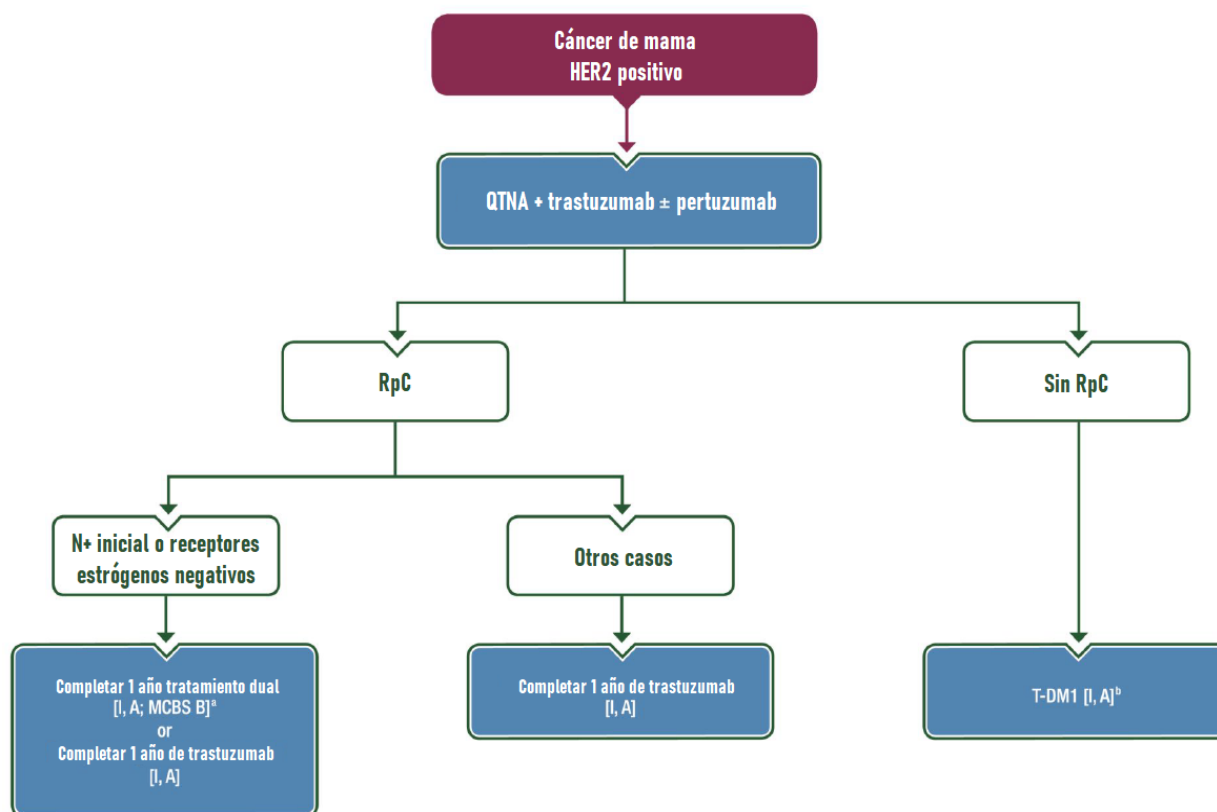


Figura 10. Algoritmo de tratamiento de los tumores Her2-positivo en el contexto neoadyuvante<sup>5</sup>.

El bloqueo dual anti-Her2 asociado al QTNA (trastuzumab/lapatinib, trastuzumab/pertuzumab) ha dado lugar a mejoras en la tasa de RpC en comparación con la QT asociado a un agente anti-Her2. Sin embargo, esto no se tradujo en una mejora estadísticamente significativa de los resultados a largo plazo para la combinación de trastuzumab/lapatinib, y dicho tratamiento no puede recomendarse. En cuanto a la combinación de trastuzumab/pertuzumab, tras revisar los posibles riesgos y beneficios (incluido el impacto financiero), en casos seleccionados de alto riesgo es una opción aceptable como QTNA. Actualmente se desconoce si el doble bloqueo en el contexto neoadyuvante debe continuarse durante un total de 1 año en los pacientes en los que se consigue una RpC o si este tratamiento debe interrumpirse en el momento de la cirugía. Por este motivo, y hasta que se concluyan nuevos ensayos, se recomienda decidir la administración de 1 año de trastuzumab/pertuzumab en función de la evaluación del riesgo en el momento del diagnóstico; el tratamiento puede comenzar antes o después de la cirugía, de acuerdo con la redacción de la aprobación por parte de los reguladores.

Para las pacientes con CM precoz Her2-positivo que tenían enfermedad invasiva residual tras completar el QT neoadyuvante combinado con terapia anti-Her2, la sustitución del trastuzumab adyuvante por el trastuzumab emtansina (T-DM1) disminuye el riesgo de recidiva del CM invasivo o de muerte en un 50% y se recomienda, una vez aprobado y cuando esté disponible.

### **2.2.3 Terapia endocrina (TE) en la TSP**

Los tumores RE-positivos/Her2-negativos, especialmente los de histología lobulillar y el subtipo luminal A-like, suelen responder menos a la QTNA y pueden beneficiarse más de la TE primaria (neoadyuvante). En las pacientes posmenopáusicas, la TE primaria suele administrarse durante 4-8 meses antes de la cirugía o hasta la máxima respuesta y se continúa en el postoperatorio. Los inhibidores de la aromatasa (IA), como el letrozol, son más eficaces que el tamoxifeno para disminuir el tamaño del tumor y facilitar una cirugía menos extensa. Una buena respuesta a la TE preoperatoria, expresada por el descenso del Ki-67 o la puntuación del índice de pronóstico endocrino preoperatorio (PEPI), puede, en combinación con otros factores clínicos, orientar en la selección de pacientes con un pronóstico favorable que no requieran QT adyuvante. Debido a la escasez de datos procedentes de ensayos aleatorios, la TE preoperatoria no se recomienda de forma rutinaria en pacientes premenopáusicas, fuera de los ensayos clínicos. Sin embargo, en pacientes muy seleccionadas con tumores de tipo luminal A y sin indicación de QT, que no son candidatas a una cirugía óptima, puede considerarse la TE preoperatoria consistente en supresión ovárica más un inhibidor de la aromatasa (nivel de evidencia IIC).

## 2.2.4 Cirugía tras la TSP

La terapia primaria sistémica (TSP) debe ir seguido de una intervención quirúrgica de acuerdo con los principios descritos en el capítulo correspondiente. Las pacientes deben ser evaluadas teniendo en cuenta las características basales del tumor, así como los resultados posteriores al tratamiento, para decidir el tratamiento quirúrgico. La reducción del tamaño de un tumor primario grande y unifocal con la QTNA permitirá llevar a cabo la CCM en una proporción considerable de pacientes, incluso en tumores que se consideraban irreseccables en el momento del diagnóstico. En el caso de la enfermedad multifocal o cuando la reducción del tamaño del tumor primario ha sido más limitada, las pacientes pueden seguir siendo aptas para la CCM asociada a técnicas oncoplásticas, y si no, será necesaria la mastectomía.

Las Guías clínicas de la ESMO consideran que la RM de la mama es la modalidad más precisa para evaluar la extensión de la enfermedad residual tras la QTNA. La RM de la mama también debe realizarse antes del inicio de la QTNA para una evaluación comparativa adecuada. Cuando se anticipa la QTNA, es necesario marcar el sitio primario (usando un clip marcador o localización con carbón, bajo guía ecográfica) para facilitar una cirugía precisa.

En pacientes con axila clínica y radiológicamente negativas (cN0), aunque la BSGC puede realizarse antes o después de la terapia sistémica preoperatoria, parece ser preferible una BSGC posterior a la terapia sistémica, ya que evita la necesidad de dos cirugías separadas y facilita la respuesta a la QTNA y la estadificación final de la axila.

### **TABLA 25: RECOMENDACIONES DE CIRUGÍA EN TSP - EBCTCG'2017**

- 1) La cirugía tras la TSP debe llevarse a cabo según las normas generales para el cáncer de mama precoz y teniendo en cuenta las características tumorales iniciales, así como los resultados del post-tratamiento [II, A]
- 2) Debe realizarse un marcaje del tumor primario antes de la QTNA [V, A]
- 3) Debe realizarse una RM de la mama antes y después de la QTNA [II, A]
- 4) En la axila clínicamente negativa (cN0) es preferible realizar la BSGC después de la QTNA, aunque también se permite realizarla antes de la QTNA [II, A]
- 5) En pacientes con afectación axilar de base que se convierte en clínicamente negativa, la BSGC puede llevarse a cabo en casos seleccionados y, si es negativa, podría evitarse una nueva cirugía axilar [II, B]
- 6) La identificación de cualquier depósito tumoral en la BSGC posterior a la QTNA hace obligada la realización de una LA [II, B]

I: Meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y grandes ensayos clínicos (EC); II: Pequeños EC o MA con alta heterogeneidad; III: Estudios de cohortes (CH) prospectivos; IV: Estudios de cohortes (CH) retrospectivos y casos-controles (CC); V: Cohortes sin control, case reports y opiniones de expertos; A: buena evidencia para recomendar la intervención; B: moderada evidencia para recomendar la intervención; C: evidencia insuficiente, no permite recomendar a favor o en contra; D: moderada evidencia para no recomendar la intervención; E: Nunca

En pacientes con una afectación ganglionar inicial limitada (probada por biopsia) (cN1) que se convierte en negativa, los resultados de los estudios SENTINA y ACOSOG Z1071 han demostrado que la BSGC puede llevarse a cabo en casos seleccionados<sup>23-24</sup>.

En estos estudios, las tasas de falsos negativos de la BSGC después de la terapia sistémica oscilan entre el 8% y el 14,2%. Las tasas de falsos negativos pueden mejorarse marcando el/los ganglio positivo biopsiado para verificar su extirpación, así como utilizando un doble trazador y extirpando  $\geq 3$  GC.

Hay que destacar que cualquier depósito tumoral en los GCs hace necesaria la LA en estos pacientes. Los datos disponibles no apoyan el uso rutinario de la BSGC en pacientes con afectación ganglionar inicial voluminosa (cN2-3).

Los datos de los estudios neoadyuvantes han demostrado que la sensibilidad al QT depende del fenotipo intrínseco, siendo la más alta para los Her2-positivos (cuando se combinan con la terapia anti-Her2) y los TNBC. Sin embargo, comparado la QTNA con la QT adyuvante e incluso asumiendo que el beneficio relativo sea similar, el beneficio absoluto derivado de la QT adyuvante varía sustancialmente, dependiendo del riesgo individual de recaída, que viene determinado tanto por la biología como por la carga de la enfermedad.

### 3. Justificación

El objetivo principal de esta tesis es ofrecer unos resultados y conclusiones de una población muy concreta de mujeres que padecen cáncer de mama. Son mujeres que tras diagnosticarse la enfermedad son candidatas a diversos esquemas quimioterápicos con el objetivo de reducir enfermedad local antes de extirpar quirúrgicamente el tumor en el quirófano.

Durante los últimos años de investigación en el CM, esta población de mujeres ha tenido (y tienen) que sufrir las controversias que han suscitado diferentes formas de abordar las estrategias terapéuticas. Aún hoy, aspectos como el momento de realizar la técnica de biopsia selectiva de gangio centinela (BSGC), el procedimiento de inyección del radiotrazador, el abordaje terapéutico en los diversos subtipos moleculares o la posibilidad de omitir la estadificación mediante BSGC y/o la cirugía en casos seleccionados, siguen sin tener una evidencia científica firme que permita establecer recomendaciones internacionales para estas pacientes.

Es el momento y lugar para la publicación de esta tesis doctoral. Tras más de 12 años de investigación clínica en nuestro centro, con nuestras malagueñas, era nuestra responsabilidad comunicar estos resultados y conclusiones.

Pero sobre todo, el empeño (y desempeño) de los profesionales clínicos y la lucha de las pacientes y sus familias por librar esta batalla diaria, es lo que hace de esta obra su máxima razón de ser: observar, pensar, aprender, comunicar y actuar. No podemos distraernos bajo ningún concepto.

## 4. Objetivos e Hipótesis de Trabajo

Son objetivos del presente trabajo los siguientes:

- 1.- Evaluar la efectividad de la técnica de BSGC en mujeres candidatas a QTNA.
- 2.- Estudiar la presencia de factores de enfermedad que sean predictivos del resultado de la BSGC y de la respuesta a la QTNA.
- 3.- Estudiar la capacidad predictiva del resultado de la BSGC en la aparición de recidiva y progresión de enfermedad a largo plazo.

Para conseguir dar respuesta a estos objetivos se ha trabajado sobre las siguientes hipótesis:

1. La BSGC es una técnica segura y efectiva para la estadificación axilar del cáncer de mama.
2. La BSGC permite ofrecer información predictiva en el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.
3. Existen factores asociados al tumor y a su biología molecular que actúan como predictivos del resultado de la BSGC.
4. La QTNA puede actuar como factor limitante en la detección del ganglio centinela.

## 5. Pacientes y Métodos

En la Unidad Multidisciplinar de Cáncer de Mama del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, España, se realizó un estudio prospectivo utilizando la BSGC como procedimiento de estadificación axilar en pacientes con CM T1-T4 y axila clínicamente negativa (cN0) por examen clínico, ecográfico y anatomopatológico si precisaba.

Se han incluido consecutivamente a 179 mujeres, desde Abril de 2010 a Mayo de 2021, que se sometieron a tratamiento quirúrgico tras QTNA. Todos los procedimientos fueron aprobados por un comité multidisciplinar quienes estuvieron de acuerdo en que QTNA era beneficioso para cada paciente.

En todas las pacientes el diagnóstico de carcinoma de mama fue realizado mediante mamografía, ecografía y estudio histológico. En todos los casos el diagnóstico se realizó por biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía. El examen ecográfico incluyó también la exploración axilar, realizando punción-aspiración o biopsia con aguja gruesa a las adenopatías sospechosas de infiltración.

## 5.1 Criterios de Inclusión y Exclusión

En total, 179 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes debían cumplir con todos los criterios de elegibilidad expuestos en la *Tabla 26*.

### **TABLA 26 – CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **Criterios de Inclusión**

- 1) Edad entre 18 y 80 años.
- 2) Carcinoma invasivo de mama de nueva aparición.
- 3) Axila negativa clínica y/o mediante BAG.
- 4) Realización completa de la técnica de SLNB con doble trazador.
- 5) Esquemas quimioterápicos neoadyuvantes consistentes en Antraciclinas + Taxanos o Ciclofosfamida.
- 6) Esquema quimioterápico adyuvante posterior a la cirugía.
- 7) Esquema radioterápico local y axilar porterior a la cirugía.
- 8) Administración de Trastuzumab y/o Pertuzumab en pacientes con Her2-positivo.
- 9) Administración de hormonoterapia en pacientes con HHRR positivos.

#### **Criterios de Exclusión**

- 1) Edad > 80 años, dado que al inicio del presente estudio las guías internacionales<sup>1,2</sup> no aclaraban el uso de la SLNB en esta franja de edad.
- 2) Antecedentes de neoplasia previa, ya sea de mama o de cualquier otra estirpe.
- 3) Aparición de nueva neoplasia de otro origen al mamario.
- 4) Positividad para metástasis en la biopsia axilar de ganglio sospechoso (por BAG)  
Cualquier otro esquema quimioterápico no referido en los criterios de inclusión.
- 5) Ausencia de tratamiento radioterápico.
- 6) Ausencia de tratamiento hormonal si así se requiriera.
- 7) Ausencia de tratamiento anti-Her2 si así se requiriera.

## 5.2 Proceso diagnóstico y Estadificación

El diagnóstico anatomopatológico inicial del tumor se realizó en muestras obtenidas mediante biopsia con aguja gruesa. El material se fijó inmediatamente con formol neutro tamponado, e incluido en parafina. Se realizaron secciones de 3 mm teñidas con H&E, en las que se analizaron macroscópicamente el tipo y el grado histológico. Los tumores se asignaron a los tipos histológicos definidos por la Organización Mundial de la Salud y para el grado histológico se utilizó el sistema de Nottingham (Scarff-Bloom-Richardson), que valora la diferenciación de luces glandulares, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis, estableciendo 3 grados: grado I o bien diferenciado, grado II o moderadamente diferenciado y grado III o pobremente diferenciado.

En cada caso se realizó un estudio con inmunohistoquímica (IHC) valorando el Ki-67 y la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y Her-2-neu (Her2). La expresión de receptores hormonales se informó como positivo (RH+) cuando se encontró una tinción nuclear > 10%. La expresión del receptor Her2 se definió como positiva (Her2+) si la proteína tenía un patrón de tinción de membrana fuerte (puntuación de 3+). En los casos dudosos (puntuación de 2+) se utilizaron técnicas de amplificación genética mediante sonda centrómera por hibridación in situ fluorescente (SISH o FISH). Según estos parámetros, los tumores se clasificaron en cuatro grupos: RH-/Her2+, RH+/Her2+, RH+/Her2- y TNBC. Según la literatura, también se tuvieron en cuenta los subtipos definidos como Luminal A y luminal B en base a la expresión RH, Her2 y Ki-67 (*Tabla 27*). La estadificación tumoral cT se obtuvo mediante el tamaño tumoral medido por ultrasonografía en todas las pacientes, y se aplicó de acuerdo con el estándar actual de estadificación (8ª edición del sistema Breast Cancer Staging de la AJCC)<sup>8</sup> en cuatro grupos (cT1-4).

### **TABLA 27 - SUBTIPOS MOLECULARES SEGÚN LA IHQ**

#### **RH - / Her2 +**

- Expresión exclusiva de Her2 con receptores hormonales negativos

#### **RH + / Her2 +**

- **Luminal B**: Tumores con receptores hormonales y con expresión Her2

#### **RH + / Her2 -**

- **Luminal A**: Tumores con receptores hormonales y Ki-67 ≤ 20% sin expresión Her2

- **Luminal B**: Tumores con receptores hormonales y Ki-67 > 20% sin expresión Her2

#### **RH - / Her2 -**

- Tumores triple negativo (TNBC)

### 5.3 Terapia Sistémica Primaria

La TSP se inició al concluir el proceso diagnóstico, estadificación clínica y evaluación de los criterios de elección del esquema quimioterápico. Dentro de la TSP, las diferentes modalidades como terapia endocrina (TE), quimioterapia neoadyuvante (QTNA) o terapia dirigida (anti-Her2) se eligieron según el subtipo molecular del tumor. Algunas pacientes con RH+ recibieron TE de forma neoadyuvante (6/89; 6.7%) y consistieron en una pauta de letrozol y zoladex, en combinación. El resto recibieron pautas de tamoxifeno, letrozol, anastrozol y/o zoladex en un entorno adyuvante tras la cirugía.

La QTNA utilizada en las pacientes de nuestra serie ha diferido según el año de administración y los ensayos clínicos en las que habían sido reclutadas. Los agentes utilizados fueron antraciclinas, taxanos, docetaxel, ciclofosfamida, carboplatino, palbociclib y TDM-1. La terapia dirigida consistió en trastuzumab y/o pertuzumab en todos los casos Her2-positivo. La cirugía de mama (ya sea conservadora o radical) se realizó a los 6 meses de media tras el inicio del tratamiento neoadyuvante.

Los esquemas específicos de QTNA estuvieron basados en antraciclinas más taxanos en la gran mayoría de pacientes (156 casos, 87.2%). Otros esquemas consistieron en Palbociclib (6 casos, 3.4%), esquema TC (6 casos, 3.4%), esquema TCH en 2 casos (1.1%) y TDM-1 + Pertuzumab en una paciente (estudio Kristine). Ocho pacientes estaban incluidas en el estudio PHERgain, de éstas, 3 habían sido aleatorizadas al grupo A (docetaxel-carboplatine-trastuzumaz-pertuzumab) y 5 en el grupo B (Trastuzumaz-pertuzumab) (*Tabla 28*).

**TABLA 28 - TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA Y ENDOCRINA ADYUVANTE**

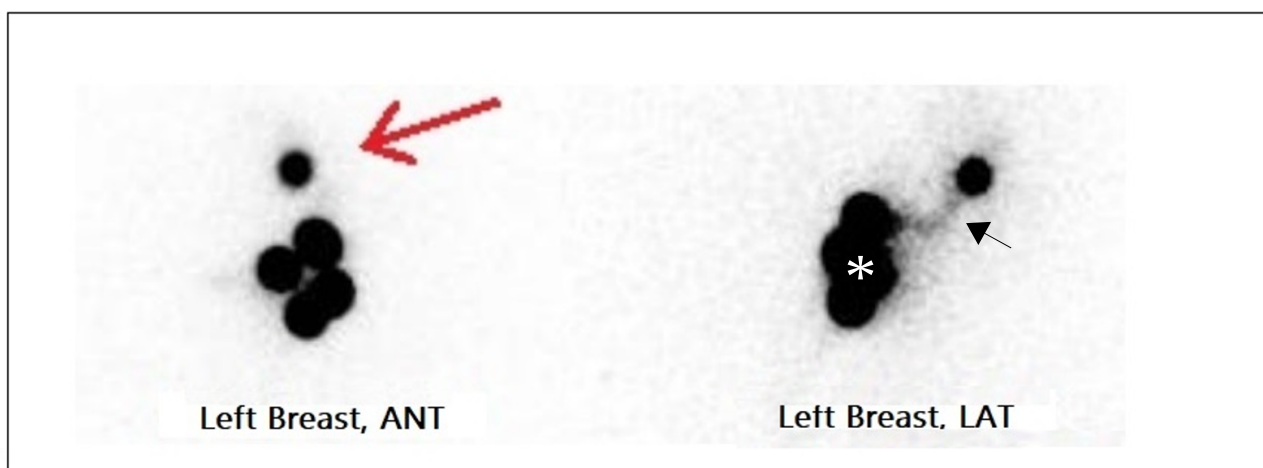
Terapia	Número Total (%), N = 179
<b>Quimioterapia Neoadyuvante</b>	
AC + Taxanos	85 (47.5%)
AC + Taxanos + Trastuzumab/Pertuzumab	70 (39.1%)
Palbociclib + Letrozol + Zoladex (DxCartes)	6 (3.3%)
Docetaxel + Ciclofosfamida (TC)	6 (3.3%)
PHERGain study A-branch	3 (1.7%)
PHERGain study B-branch	5 (2.8%)
Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab	2 (1.1%)
GEICAM study B-brach	1 (0.6%)
KRISTINE study B-brach	1 (0.6%)
<b>Terapia Endocrina Adyuvante (post-cirugía)</b>	<b>89 (49.7%)</b>
Tamoxifeno	60 (67.4%)
Letrozol	23 (25.8%)
Anastrozol	5 (5.6%)
Letrozol + Zoladex	1 (1.1%)

## 5.4 Linfogramagrafía mamaria y axilar

La mañana del día anterior a la cirugía se realizó, a todas las pacientes, una linfogramagrafía a través de una inyección intradérmica en la región mamaria periareolar, con 37 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide de albumina sérica humana (Nanocoll®) en 0,1 ml de suero salino. Tras la inyección intradérmica se aplicó calor local y masaje en la región para favorecer la migración del radiotrazador por la vía linfática.

En la adquisición de las imágenes se utilizaron las gammacámaras convencionales de 2 cabezas Infinia Hawkeye (GE Healthcare, Europe) e Infinia (Siemens, Europe) con colimadores de baja energía y alta resolución. Se obtuvieron imágenes en proyección anterior, lateral y, si fue necesario, oblicua anterior con la paciente en posición decúbito supino y los brazos flexionados por detrás de la cabeza en un ángulo de 90°. Durante la adquisición, el pico de energía se situó en 140 KeV ( $\pm 10\%$ ) y se utilizó una matriz de  $256 \times 256$  sin aplicar zoom, a 180 segundos por imagen.

El GC fue identificado obteniendo en la gammacámara las imágenes gammagráficas a los 30-60 minutos posteriores a la inyección del radiotrazador. Se consideró GC al ganglio o ganglios visualizados, valorando la intensidad de captación y la conexión a un canal linfático (*Figura 11*). Una vez identificado el GC, se marcó su localización con un rotulador de tinta indeleble sobre la piel de la paciente, colocada en la posición más similar posible a la de la intervención quirúrgica. En caso de no observar migración del radiotrazador en estos primeros minutos, se aplicó un nuevo masaje en la zona de la inyección y se obtuvieron imágenes secuenciales a los 90 y 120 minutos.



*Figura 11.* Linfogramagrafía mamaria y axilar izquierda en proyección anterior (izquierda) y lateral (derecha) donde se visualiza un único ganglio centinela (flecha roja) y la conexión con los puntos de inyección (\*) mediante un canal linfático con actividad significativa del radiotrazador (flecha negra). UGC Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

## **5.5 Técnica de Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela**

La cirugía se realizó dentro de los 30 días posteriores a la finalización de la QTNA. A todas las pacientes se les extirpó el CM, bien de forma conservadora (tumorectomía con ampliación si lo precisaba) o mastectomía total, sincrónicamente a la realización de la BSGC. En caso de tumor no palpable, la paciente fue citada por el Servicio de Radiología en la mañana de la cirugía para la colocación de una guía metálica (arpón) en la localización del tumor bajo guía esterotáxica o ecográfica.

### **5.5.1 Técnica quirúrgica**

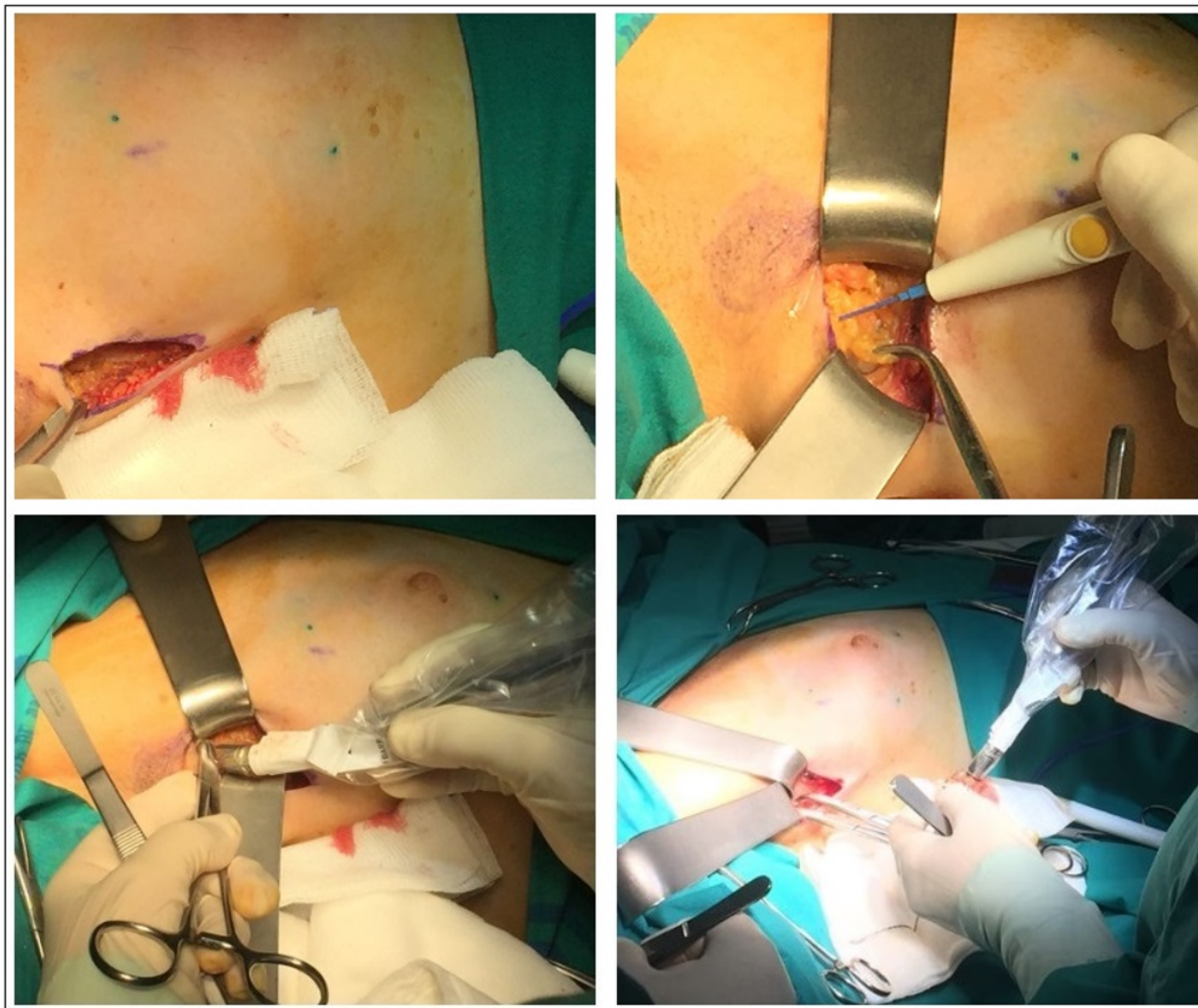
La elección de cirugía conservadora o radical se realizó en función de la respuesta a la QTNA, el tamaño de la mama en relación con el volumen tumoral, las características radiológicas del tumor y los resultados estéticos predecibles. Todas las pacientes en las que se detectó afectación tumoral en la sección en congelación (SC) del GC fueron sometidas a linfadenectomía axilar (LA) en el mismo acto quirúrgico, con exéresis, como mínimo, de los niveles axilares I y II de Berg, ampliándose a niveles más profundos en la mayoría de los casos, especialmente bajo sospecha de afectación más profunda. Si el GC fue negativo en la SC pero fue positivo para metástasis en el análisis definitivo, las pacientes fueron programadas y tratadas mediante LA en un segundo acto quirúrgico. En ningún caso, las pacientes con resultado negativo de la BSGC fueron sometidas a LA.

### **5.5.2 Rastreo intraoperatorio**

Para la localización intraoperatoria del GC se utilizó una sonda gammadectora (Europrobe®, Eurorad, Strasbourg, Francia), manejada por un médico nuclear experimentado. Antes de iniciar el procedimiento quirúrgico en la axila se cubrió la sonda gammadectora con una funda estéril y se realizó una medición de la actividad radiactiva en los puntos de inyección. Tras esta medición se realizó una medición en piel a nivel axilar, tomando como referencia la marca de tinta indeleble, para localizar el punto de mayor actividad radiactiva, a fin de orientar la incisión.

Tras realizar la incisión se procedió a la búsqueda del GC. Se extirparon todos los ganglios que presentasen actividad radiactiva medida con la sonda gammadectora mayor del 10% del ganglio que presentase mayor actividad; todo ello medido en cuentas por segundo (cps). Todos los ganglios fueron medidos ‘ex-vivo’ con la sonda gammadectora tras ser extirpados para comprobar que eran los responsables de la actividad detectada in vivo y para evitar que otros tejidos con actividad radiactiva (puntos de inyección, otros GC, etc.) alterasen la medida (*Figura 12*).

En los casos en los que se extirpasen juntos más de un GC, éstos fueron separados antes de ser enviados para su estudio. Todos los ganglios extirpados fueron recogidos en recipientes separados para su estudio individualizado. Para finalizar la búsqueda de GC se realizó una búsqueda minuciosa de cualquier actividad radiactiva presente en el lecho quirúrgico, y una vez se hubo comprobado que ningún depósito superaba el 10% del GC de mayor actividad, se procedió al envío de los tejidos al Servicio de Anatomía Patológica. Se realizó también una exploración digital rigurosa de la axila por parte del cirujano tras la BSGC, a fin de detectar ganglios macroscópicamente sospechosos de infiltración metastásica susceptibles de ser biopsiados.



*Figura 12. Técnica de BSGC. Tras la incisión axilar en la marca de tinta indeleble (superior izquierda) se procede a la exposición del tejido linfático (superior derecha) y rastreo mediante sonda gammadetectora (inferior izquierda) hasta la localización y exéresis del GC, con medición ex-vivo posterior (inferior derecha). UGC Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.*

### 5.5.3 Análisis Patológico del Ganglio Centinela

Para el examen intraoperatorio se remitió el/los GC en fresco al Servicio de Anatomía Patológica. Se realizó un estudio macroscópico del ganglio por parte del patólogo, que procedió a la sección del ganglio siguiendo el eje longitudinal/vertical del mismo en función de su morfología, en secciones de 2 mm aproximadamente. La sección más sospechosa desde el punto de vista macroscópico fue congelada a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  y posteriormente se practicó una sección de 5-10 micras, que se tiñó con hematoxilina-eosina (H&E), valorándose la presencia de malignidad. Este procedimiento se llevó a cabo en un tiempo medio aproximado de 15-25 minutos.

Este procedimiento se llevó a cabo en un tiempo medio aproximado de 15-25 minutos. Posteriormente, se realizó el estudio histopatológico definitivo de el/los GC. Para ello, éstos fueron fijados en formol y posteriormente en bloques de parafina. Cada ganglio se fijó en un bloque de parafina independiente. Se obtuvieron 2 secciones de 3 micras de cada bloque, con un intervalo entre ellos de 3-5 micras, que fueron teñidos con H&E. En caso de no encontrar hallazgos patológicos en el estudio con H&E se procedió al estudio inmunohistoquímico, utilizando citoqueratina AE1-AE3. La afectación tumoral ganglionar se definió según el estándar Breast Cancer Staging de la American Joint Committee on Cancer (AJCC – 8ª edición)<sup>8</sup> mostrado en la Tabla 29.

**TABLA 29 - ESTADIFICACIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR SEGÚN LA AJCC (8ª ed.)**

**CÉLULAS TUMORALES AISLADAS - ypN0(i+)**

- Grupos celulares < a 200 células
- Tamaño  $\leq$  a 0.2 mm

**MICROMETÁSTASIS - ypN1mi**

- Grupos celulares > a 200 células
- Tamaño > a 0.2 mm y  $\leq$  a 2 mm

**MACROMETÁSTASIS - ypNx**

- Tamaño > a 2 mm

## 5.6 Evaluación de la respuesta a la TSP

Para la evaluación de la respuesta a la QTNA utilizamos los dos métodos principales para medir la enfermedad residual en la muestra de resección quirúrgica remitida al Servicio de Anatomía Patológica: Estadificación yp (American Joint Commission on Cancer) y Residual Cancer Burden de Symmans et al.

La puntuación del índice RCB se obtiene de parámetros como el área ocupada por el cáncer residual y su celularidad, además del número de ganglios linfáticos afectados y el tamaño de la mayor de la metástasis.

La Respuesta Patológica Completa (RpC) (estadíos ypT0/isN0) se corresponde con una puntuación RCB=0; y las clase RCB mínima (RCB-I), moderada (RCB-II) y extensa (RCB-III), se obtienen en base a los puntos de corte predefinidos 1,36 y 3,28<sup>25</sup>.

Las muestras remitidas se sometieron al análisis por parte de un patólogo para determinar el índice y clase RCB, y estadio yp. Para este estudio, YPN0 fue definido por la ausencia de células tumorales viables. Las células tumorales aisladas (ITC), micrometastasis y macrometástasis se consideraron como tumor residual.

Existen casos en nuestra serie evaluados mediante el sistema Miller y Paine<sup>26</sup> (pacientes incluídas previamente al desarrollo del sistema RCB de Symmans), que establece los siguientes 5 grados de respuesta local en función de la reducción de la celularidad tumoral sin tener en cuenta el tamaño del tumor ni la respuesta ganglionar:

- Grado 1: sin cambios, o con alteraciones en células individuales pero sin reducción en la celularidad global.
- Grado 2: reducción discreta en la celularidad tumoral, inferior al 30%.
- Grado 3: reducción de la celularidad invasiva, entre el 30 y 90%.
- Grado 4: marcada reducción en la celularidad invasiva, superior al 90%, con persistencia de pequeños grupos microscópicos de células tumorales.
- Grado 5: ausencia de células epiteliales invasivas sobre un lecho tumoral fibroso.

Dichos casos fueron reevaluados mediante el sistema RCB de Symmans, reasignándose el índice y clase RCB, y estadio yp para una correcta evaluación de la serie.

## 5.7 Seguimiento Clínico

Tras completar el tratamiento quirúrgico correspondiente y terapia adyuvante según el protocolo de nuestro hospital, se realizó el seguimiento clínico de las pacientes por parte de los servicios de Oncología Médica y Cirugía General (Unidad de Mama), mediante examen clínico (con exploración mamaria y axilar), analítico (marcadores tumorales) y mamográfico a intervalos de 6-12 meses durante un mínimo de 5 años. La media de seguimiento de nuestros pacientes desde el diagnóstico fue de 51 meses (12-124 meses). Ante la sospecha clínica de recurrencia o alteraciones mamográficas durante el seguimiento se realizó un estudio dirigido. La recidiva se definió como local cuando estaba presente en la mama, ganglionar cuando estaban afectados los ganglios linfáticos regionales ipsilaterales, y sistémica cuando estaban comprometidos otros órganos o los ganglios linfáticos contralaterales y/o de otra región anatómica.

## 5.8 Registro de Variables

De forma prospectiva, en todas las pacientes se registraron los siguientes parámetros clínicos y patológicos, como la edad al diagnóstico y el Índice de Masa Corporal (IMC), además de los siguientes:

- Multicentricidad, lateralidad y cuadrantes donde se sitúa la lesión inicial en el momento del diagnóstico. Se consideraron los cuadrantes mamarios agrupados de la siguiente manera: Localización externa (cuadrante supero-externo, unión de cuadrantes externos y cuadrante ínfero-externo), localización interna (cuadrante súper-interno, unión de cuadrantes internos y cuadrante ínfero-interno) y localización central (unión de cuadrantes superiores, unión de cuadrantes inferiores y localización retroareolar).
- El tamaño del tumor, dado que se conoce que a mayor respuesta (mayor reducción de tamaño en relación al inicial) podría haber una mayor probabilidad de afectación de los territorios de drenaje linfáticos y posiblemente una menor capacidad para la detección del GC. El tamaño tumoral, medido mediante ultrasonografía, se analizó antes de la QTNA.
- Grado histológico de Nottingham, puesto que los tumores con mayor grado histológico presentan una mayor agresividad biológica, siendo más probable la respuesta patológica, lo que puede influir en la detección del GC.
- Perfil inmunohistoquímico (IHQ), puesto que están descritos diferentes niveles de respuesta patológica según los diferentes perfiles IHQ, y ello podría implicar variaciones en la tasa de detección. Los subtipos moleculares se clasificaron, según el estado del receptor, en cuatro grupos: RH-negativo y HER2-positivo, RH-positivo y HER2-negativo, RH-positivo y HER2-positivo y Triple negativo (TNBC). Además, se tomó en cuenta la subdivisión en Luminal A y B dependiendo de la presencia de receptores Her2 y valor del Ki-67 con un valor de corte de 20.

- Valoración patológica de la respuesta a la QTNA, al considerarse que a mayor grado de respuesta local, medidos según el sistema yp (American Joint Committee on Cancer) y el sistema Residual Cancer Burden de Symmans et al (RCB; MD Anderson Cancer Center de Houston (Texas, EE.UU), hay una probable menor detección del GC. De esta manera se valoró la respuesta tumoral según la reducción de tamaño a nivel de la mama, analizada mediante la valoración anatómo-patológica, y el tamaño ecográfico clasificando en los siguientes grupos: RpC: respuesta patológica completa, que incluye los estadios ypT0/Tis y la ausencia de tumor en la ecografía, Respuesta Parcial: reducción del tamaño tumoral superior a un 10% en el cociente de variación pre-postQTNA, asociándose a presencia de tumor (ypT1-3) y Ausencia de Respuesta: reducción  $\leq 10\%$  en el cociente de variación pre-postQTNA, asociándose a presencia de tumor (ypT1-3).

Finalmente, se registra el índice de proliferación Ki-67, tasa de identificación y afectación del GC y tasa de afectación ALND.

## 5.9 Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de los parámetros clínicos y patológicos de los pacientes y tumores. Las variables categóricas se presentan con una distribución de frecuencias tanto absolutas como relativas. Se utilizaron la media, mediana desviación típica y rango para describir las variables cuantitativas. Las diferencias entre grupos con variables categóricas fueron evaluadas utilizando la prueba de la Chi-Cuadrado ( $X^2$ ) y el Test Exacto de Fisher. La distribución de las variables continuas fueron evaluadas inicialmente con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y, posteriormente mediante la prueba t de Student/ANOVA o las no paramétricas U de Mann-Whitney, Wilcoxon o Kruskal-Wallis, según correspondiera.

Los objetivos finales del estudio fueron el cálculo de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). La SG se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del último seguimiento o la muerte por progresión del CM. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de aparición de recaída locorregional, ganglionar, metástasis a distancia, tumor contralateral o la muerte sin evidencia de recaída. Para SLE y SG, las pacientes vivas en el momento del último seguimiento fueron censuradas en esa fecha. Las curvas de SG y SLE se estimaron de acuerdo con Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de long-rank.

El análisis univariable se llevó a cabo calculando el porcentaje de pacientes con estado ypN0 en general y dentro de cada subgrupo de tumor. El intervalo de confianza del 95 por ciento del porcentaje se calculó utilizando el método Clopper-Pearson, y los porcentajes en los subgrupos se compararon mediante la prueba exacta de Fisher.

Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 22 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

## 6. Resultados

Se incluyeron un total de 179 pacientes con CM epitelial invasivo primario tratadas con QTNA. Las pacientes presentaron una mediana de edad al diagnóstico de  $50 \pm 10.1$  años, con un rango comprendido entre los 29 y 77 años. Las características clínicas y patológicas de las pacientes quedan reflejadas en la Tabla 30. La mayoría de las pacientes presentaban un carcinoma invasivo de tipo no especial (92,2%) y un grado III de Nottingham (59,4%). El 13,4% tenía un estadio clínico tumoral cT1, el 75,4% cT2, el 7,8% cT3 y el 3,4% cT4. Los tumores RH-positivos/HER2-negativos representaron el 24,6%, HER2-positivos (RH +/-) el 43% y el subtipo molecular triple negativo (TNBC) el 32,4% de las pacientes.

**TABLA 30 – CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y EL TUMOR**

Variable	No. de pacientes* (%)
Número total de pacientes	179 (100.0)
Edad, en años [ $\pm$ DE; rango]	50.5 <sup>†</sup> / 49.9 <sup>†</sup> [ $\pm$ 10.1; 29-77]
Índice de Masa Corporal, kg/m <sup>2</sup>	
<18.5	2 (1.1%)
18.5-24.9	74 (41.3%)
25-29.9	55 (30.7%)
$\geq$ 30	42 (23.5%)
NA	6 (3.4%)
Estado Menopáusico	
Premenopausia	88 (49.2%)
Perimenopausia	16 (8.9%)
Postmenopausia	75 (41.9%)
Tamaño tumoral, en mm [ $\pm$ DE; rango]	33,2 <sup>‡</sup> / 30 <sup>†</sup> [ $\pm$ 13,7; 10-100]
Estadío cT	
T1	24 (13.4)
T2	135 (75.4)
T3	14 (7.8)
T4	6 (3.4)
Estadío clínico	
I	24 (13.4%)
IIA	113 (75.4%)
IIB	14 (7.8%)
III	6 (3.4%)
Tipo histológico	
Ductal invasivo NE	165 (92.2)
Lobular invasivo	6 (3.4)
Metaplasico invasivo	4 (2.2)
Mucinoso invasivo	2 (1.1)
Apocrino invasivo	2 (1.1)
Lateralidad	
Mama derecha	98 (54.7)
Mama izquierda	81 (45.3)
Localización	
Externa	83 (46.4)
Interna	33 (18.4)
Central	37 (20.7)
Multifocal	26 (14.5)

**TABLA 30 - CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y EL TUMOR** (continuación)

Variable	No. de pacientes* (%)
Grado de Nottingham	
1	8 (4.71)
2	61 (35.88)
3	101 (59.41)
Procedimiento quirúrgico	
Tumorectomía	154 (86)
Mastectomía	25 (14)
Receptor Hormonal (RH)	
Positivo	89 (49.7)
Negativo	90 (50.3)
Expresión HER2	
Positiva	77 (43)
Negativa	102 (57)
Subtipos moleculares	
RH-/HER2+	32 (17.9)
RH+/HER2-	45 (24.6)
RH+/HER2+	44 (25.1)
TNBC	58 (32.4)
Respuesta patológica (RCB Symmans)	
RpC	69 (38.5%)
RCB-I	17 (9.5%)
RCB-II	79 (44.1%)
RCB-III	14 (7.8%)
Categoría <i>ypT</i> tras QTNA	
ypT0	52 (29.1)
ypTis	19 (10.6)
ypTmi	2 (1.1)
ypT1	57 (31.8)
ypT1a	3
ypT1b	14
ypT1c	40
ypT2	44 (24.6)
ypT3	5 (2.8)
Categoría <i>ypN</i> tras QTNA	
ypN0	140 (78.2)
ypN0(i+)	6 (3.4)
YpN1mi	5 (2.8)
YpN1a	18 (10.2)
ypN2	6 (3.4)
ypN3	1 (0.6)

**TABLA 30 – CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y EL TUMOR** (continuación)

Variable	No. de pacientes* (%)
Resultado de la BSGC	
Negativa	140 (79.5)
Positiva	36 (20.5)
Macrometastasis	25 (14.2)
Micrometastasis	5 (2.8)
CTAs	6 (3.4)
Seguimiento, en meses [ $\pm$ DE; rango]	50.9 <sup>‡</sup> / 45.3 <sup>†</sup> [ $\pm$ 29.3; 12-124]
Progresión durante QTNA	1 (0.6)
Recurrencia	21 (11.7%)
Locorregional	11 (6.1%)
A distancia	17 (9.5%)
<i>exitus</i>	10 (5.6%)

\*Con porcentajes en paréntesis; los valores expresados en ‡media y †mediana con [ $\pm$ DE, rango].

NE, tipo no especial; RH, receptor hormonal; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TNBC, subtipo triple negativo; QTNA, quimioterapia neoadyuvante; RpC, respuesta patológica completa; BSGC, biopsia selectiva de ganglio centinela; CTA, células tumorales aisladas.

## 6.1 Linfogramagrafía

La tasa de identificación del GC en la linfogramagrafía fue del 96,1% (172/179). Las imágenes planares de la linfogramagrafía identificaron una mediana de dos GC (promedio: 1.7, rango 1-5). De los 7 casos sin evidencia de drenaje en la imagen linfogramagráfica, se procedió al rastreo intraoperatorio con sonda gammadetectora siendo la detección de actividad radioactiva exitosa en 4 casos. De este modo, la tasa de detección quirúrgica llegó al 98.3%(176/179). En los tres casos sin detección linfogramagráfica ni quirúrgica del GC, se procedió a linfadenectomía axilar (LA) en el mismo acto quirúrgico.

En las 176 pacientes con identificación quirúrgica exitosa del GC, la mediana de GC extirpados en la cirugía fue de dos (promedio: 2.2, SD: 1,3, rango 1-8): en 58 (33%) pacientes se extirpó un sólo GC. La correlación exacta entre el número de GC visualizado en las imágenes de linfogramagrafía y el número de GC extraídos en la cirugía se produjo en 76 casos (43.2%) y en 138 (78.4%) se produjo una diferencia de  $\pm 1$  GC . El índice de correlación de Pearson entre la linfogramagrafía y la cirugía fue de 0.87 ( $p < 0.00001$ ).

De las siete pacientes que no presentaron migración del radiotrazador en la linfogramagrafía, se realizó LA en 5 casos, siendo positiva para metástasis ganglionar en el 80% de los casos (4/5). Los otros dos casos correspondieron a pacientes que se realizó rastreo intraoperatorio con sonda gammadetectora al día siguiente del procedimiento, mostrando actividad radioactiva significativa de dos ganglios centinela en cada uno de los casos. El resultado anatomopatológico fue negativo en ambos y el seguimiento post-quirúrgico de 72 y 12 meses, respectivamente, no ha mostrado signos de recidiva.

Cuando se analizó la ausencia de migración del radiotrazador en la linfogramagrafía (*Tabla 31*), el grupo que no presentó drenaje del radiotrazador obtuvo una mayor tasa, estadísticamente significativa, de afectación metastásica del GC (57.1% vs 19.8%;  $p=0.038$ ).

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la media de edad (en años) de las pacientes (detección : 50.4 / no detección : 49.6,  $p=0.82$ ).

Tampoco con la lateralidad de la mama, con una tasa de ausencia de migración en mama derecha del 3.1% frente al 4.9% en mama izquierda ( $p=0.70$ ).

La localización de la lesión primaria y el Índice de Masa Corporal tampoco obtuvieron diferencias significativas en la ausencia de migración ( $p=0.88$  y  $p=0.29$ , respectivamente).

Tampoco se observaron diferencias significativas en relación el grado histológico de Nottingham ( $p=0.63$ ) ni la respuesta del tumor a la QTNA según la RCB, siendo la tasa de ausencia de drenaje del radiotrazador del 4,5% en el grupo de respuesta parcial (o no respuesta) y del 3% en el grupo que alcanzó la RpC ( $p=0.71$ ).

La valoración de resultados correlacionando la tasa de detección en la linfogramagrafía y los perfiles IHQ tampoco mostraron diferencias significativas entre las pacientes en que se detectó el GC en la linfogramagrafía y las que no.

**TABLA 31 - DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN LINFOGAMMAGRAFÍA TRAS INYECCIÓN PERIAREOLAR, EN RELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS**

Variables	Detección linfogammagráfica	No detección linfogammagráfica	<i>p</i>
	N = 172	N = 7	
Edad, en años [media±SD]	50.4±10,1	49.6±13.2	0.82
Lateralidad			0.70
Derecha	55.2% (95)	42.9% (3)	
Izquierda	44.8% (77)	57.1% (4)	
Localización			0.88
Externa	45.9% (79)	57.1% (4)	
Interna	18.6% (32)	14.3% (1)	
Central	20.3% (35)	28.6% (2)	
Multicéntrico	15.1% (26)	-	
IMC1	27.2±4.5	28.4±6.3	0.29
Tamaño, en mm [media±SD]	33.1±13.8	36±7.5	0.22
Grado de Nottingham			0.63
Grado 1	4.7% (8)	- (0)	
Grado 2	33.7% (58)	42.9% (3)	
Grado 3	57% (98)	33,3% (6)	
No registrado	4.7% (8)	14.3% (1)	
Residual Cancer Burden (Symmans)			0.19
pCR	39% (67)	28.6% (2)	
RCB-1	9.3% (16)	14.3% (1)	
RCB-2	44.8% (77)	28.6% (2)	
RCB-3	7% (12)	28.6% (2)	
Perfil IHQ			
HR+	50.6% (87)	28.6% (2)	0.44
HR-	49.4% (85)	71.4% (5)	
Her2+	43.6% (75)	28.6% (2)	0.70
Her2-	56.4% (97)	71.4% (5)	
Subtipos Moleculares			
HHRR-/ERBB+	17.4% (30)	28.6% (2)	
HHRR+/ERBB+	26.2% (45)	- (0)	
TNBC	32% (55)	42.9% (3)	
HHRR+/ERBB-	24.4% (42)	28.6% (2)	
Resultado SLNB			0.038
Positiva	19.8% (34)	57.1% (4)	
Negativa	80.2% (138)	42.9% (3)	

## 6.2 Procedimiento de Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela

Después de QTNA, 154 (86%) pacientes se sometieron a cirugía conservadora de mama (tumorectomía) y 25 (14%) se sometieron a una mastectomía.

En el quirófano el/los GC fueron identificados correctamente mediante sonda gammadetectora en 176 casos, por lo tanto, la tasa de identificación quirúrgica del BSGC fue del 98.3%. La mediana de GC extraídos fue 2 (SD:  $\pm 1.3$ ; rango 1-8).

El número de pacientes con resultado positivo en la BSGC fue de 36 (20.5%), 25 macrometástasis (69.4%), 5 micrometástasis (13.9%) y 6 células aisladas (16.7%). En el 52.8% de las mujeres con resultado positivo en la BSGC, todos los GC identificados y extirpados estaban afectados.

De las 179 pacientes incluidas en el estudio, 31 (17.3%) fueron sometidas a LA: 28 casos por presentar afectación metastásica del GC (15.6%) y tres por ausencia de migración del radiotrazador (1.7%). En 8 casos con BSGC positivo no se realizó LA.

La afectación metastásica axilar de las LA realizadas fue en 14 casos (45.2%), con una afectación media de 3 ganglios (no GC) por LA positiva. La media de ganglios extirpados, incluyendo los GC, por cada LA positiva realizada fue de 16.2 ganglios, y de todas las LA realizadas fue de 16.8 ganglios (SD: 5.5; rango: 8-30).

El estudio anatomopatológico definitivo después de la cirugía evidenció que en 71 pacientes (38.5%) existía una respuesta patológica completa a la QTNA en la mama (ypT0/Tis), siendo la axila negativa en 69 pacientes, presentando en dos casos, células aisladas en la BSGC (ypN0(i+)). En los 110 casos (61.5%) en los que no se obtuvo una RpC, el ganglio centinela fue negativo en 71 casos (64.5%).

Las 140 pacientes con GC negativo no sometidas a LA han tenido un seguimiento clínico desde el diagnóstico durante una media de 51 meses (SD:  $\pm 29$ ); y mediana de 45 meses.

Del total de mujeres de la muestra, 140 (79,5%) tenían GC negativos para el tumor, 26 (14,8%) tenían un GC positivo para un tumor, ocho (4,5%) tenían dos GC positivos para el tumor y dos tenían más de dos GC afectados (1.1%). De las 36 pacientes con estado ypN+, 25 presentaban macrometástasis, 5 micrometástasis y 6 células tumorales aisladas (ITC).

De las 36 pacientes con estado ypN+, diecinueve (52.8%) presentaban RH-positivo exclusivamente (con Her2-negativo), dos (5.6%) tenían tumores con sobreexpresión exclusiva del Her2 (con RH-negativo) y seis (16.7%) presentaron tumores del subtipo TNBC.

Todos los procedimientos se realizaron con ingreso en cirugía mayor ambulatoria, y los resultados de las variables relacionadas con la BSGC se resumen en la *Tabla 32*.

**TABLA 32 - RESULTADOS DE LA BSGC**

Variable	Número Total (%), N = 179
GC extirpados	
Ninguno	3 (1.7%)
1-2	118 (65.9%)
3-4	49 (27.4%)
≥ 5	9 (5.1%)
Resultado	
Negativo	140 (79.5%)
Positivo	36 (20.5%)
ITC	6 (16.7%)*
Micrometástasis	5 (13.9%)*
Macrometástasis	25 (69.4%)*
GC afectados*	
1	26 (72.2%)
2	8 (22.2%)
≥ 3	2 (5.6%)

\*de los positivos; GC, ganglio centinela; CTA, células tumorales aisladas.

### 6.2.1 Casos con BSGC sin realización de LA

En ocho casos que el GC resultó positivo (células aisladas: 5 micrometástasis: 3) no se realizó linfadenectomía axilar, realizándose a todas ellas pruebas de imagen seriadas y seguimiento estrecho. En cinco casos presentaban RH+ (3 con Her2+ y 2 Her2-) y en tres RH- (dos con sobreexpresión Her2 y uno TNBC). El caso TNBC presentó recidiva de la enfermedad con progresión y éxitus. Se exponen la descripción de los 8 casos:

1.- Un caso de una mujer de 74 años al diagnóstico, con un tumor de 50 mm, de subtipo molecular RH+/Her2+, grado 2 y Ki-67 de 30, que presentó excelente respuesta (RpC) a la QTNA, con biopsia intraoperatoria negativa, pero con presencia de células aisladas en un GC de tres (0,2 mm; 1/3) en la biopsia definitiva, decidiéndose no reintervenir y tratamiento adyuvante con Trastuzumab (estudio PREPHER). Libre de enfermedad tras 10 años de seguimiento (Caso 3).

2.- Un caso RRHH+/Her2+ de bajo grado (Ki-67:5%) que presentó una respuesta parcial a la QTNA (RCB-II), con biopsia intraoperatoria negativa, pero con presencia de micrometástasis en un GC de tres (1 mm; 1/3) en la biopsia definitiva, decidiéndose no reintervenir, radioterapia y tratamiento adyuvante con Trastuzumab y Letrozol. Libre de enfermedad tras 4 años de seguimiento (Caso 78).

3.- Un caso TNBC estadio II, que presentó respuesta parcial a la QTNA, con biopsia intraoperatoria con presencia de células sospechosas, y con presencia de células tumorales aisladas en un GC de dos (<200 células; 1/2) en la biopsia definitiva. Se decide no reintervenir e iniciar radioterapia.

Doce meses tras la cirugía presenta signos de recidiva local con invasión tumoral a nivel pectoral, con rápida progresión y mala evolución siendo éxitus a los 37 meses tras la cirugía (Caso 10).

4.- Otro caso RRHH+/Her2+, grado 2, candidata a esquema AC + docetaxel + Trastuzumab, que presenta una mala tolerancia a la quimioterapia (toxicidad intestinal), omitiéndose el último ciclo. Biopsia intraoperatoria del GC negativa, pero con presencia de células aisladas en el único GC aislado (0.1 mm; 1/1). Respuesta parcial a la QTNA con RCB-I. Discordancia de subtipo molecular en la pieza quirúrgica, donde no existe positividad para RRHH, tipificándose como Her2neu sobreexpresado exclusivamente. Se decide no reintervenir a la paciente y continuar con tratamiento adyuvante con Trastuzumab durante un año. La paciente continúa libre de enfermedad tras cuatro años y medio de seguimiento (Caso 80).

5.- Mujer de 77 años con factores de riesgo cardiovasculares, IAM previo y anticoagulada por FA con diagnóstico de Ca de mama de características apocrinas, subtipo RRHH+ de grado 2, con Ki-67: 1%. Candidata a neoadyuvancia sin antraciclinas con esquema TC x 6 ciclos por riesgo de cardiotoxicidad. Intervenida de tumorectomía. Respuesta parcial a la QTNA con RCB-II. Con biopsia intraoperatoria del GC negativa, pero con presencia de células aisladas en el único GC identificado (0,2 mm; 1/1) en la biopsia definitiva. Se decide no reintervenir a la paciente y continuar con tratamiento adyuvante con radioterapia y anastrozol. Tres años después presenta recidiva local con ulceración cutánea y enfermedad de paget, interviniéndose de una mastectomía, donde presenta discordancia del subtipo molecular (TNBC) y de alto grado (3) (Caso 114).

6.- Otro caso RRHH+/Her2-, grado 2, candidata a esquema AC + docetaxel, que presenta una mala tolerancia a la quimioterapia (neurotoxicidad), omitiéndose el último ciclo. Biopsia intraoperatoria del GC negativa, pero con presencia de micrometástasis en un GC de los dos aislados (0,3 mm). Respuesta parcial a la QTNA con RCB-II. Se decide no reintervenir a la paciente y continuar con tratamiento adyuvante con Tamoxifeno. La paciente continúa libre de enfermedad tras dos años y medio de seguimiento (Caso 132).

7.- Un caso de sobreexpresión Her 2 Neu con negatividad de RRHH, grado 3 y Ki-67: 60. Candidata a neoadyuvancia con esquema con AC + Taxanos + Trastuzumab + Pertuzumab. Biopsia intraoperatoria del GC negativa, pero con presencia de micrometástasis en un GC de los tres aislados (1,7 mm). Respuesta parcial a la QTNA con RCB-II. Se decide no reintervenir a la paciente e iniciar esquema adyuvante con TDM1. Tras el 5º ciclo presenta retraso de la administración por toxicidad gastrointestinal, sin objetivarse lesiones en TC ni en endoscopia digestiva. La paciente continúa libre de enfermedad tras dos años de seguimiento (Caso 143)

8.- Otro caso de RRHH+, grado 2, Ki-67:12%, candidata a neoadyuvancia con esquema con AC + Taxanos, con respuesta parcial a la neoadyuvancia (RCB-II). Biopsia del GC con presencia de células aisladas en un GC de los tres aislados (0,1 mm). Se decide no reintervenir a la paciente. La paciente continúa libre de enfermedad tras un año de seguimiento (Caso 179).

### 6.3 Respuesta a la Terapia Sistémica Primaria

Dentro de la TSP recibida a todas las pacientes del estudio, la gran mayoría recibieron QTNA basada en diferentes esquemas quimioterápicos. Además, las pacientes que presentaban receptores hormonales positivos recibieron tratamiento hormonal tras la QTNA, en su mayoría en un contexto adyuvante, cumpliendo las recomendaciones de no administrar simultáneamente QTNA basada en AC+taxanos y TE. La QTNA comprendió esquemas basados en antraciclinas más taxanos en 156 casos (87.2%), Palbociclib en 6 casos (3.4%), esquema TC en 6 casos (3.4%), esquema TCH en 2 casos (1.1%) y TDM-1 + Pertuzumab en una paciente (estudio Kristine). Ocho pacientes estaban incluidas en el estudio PHERgain, de éstas, 3 habían sido aleatorizadas al grupo A (docetaxel-carboplatine-trastuzumaz-pertuzumab) y 5 en el grupo B (Trastuzumaz-pertuzumab). Por tanto, únicamente el 3.3% (6 pacientes) recibieron TE en un contexto neoadyuvante, el resto de pacientes candidatas a TE lo hicieron de forma adyuvante. Por otro lado, todas aquellas pacientes que presentaron positividad para Her2 recibieron terapia dirigida con trastuzumab y/o pertuzumab. La mediana de tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico anatomopatológico y la primera sesión de TSP fue de 36 días naturales (SD:  $\pm 12,8$ ), con un mínimo de 14 y un máximo de 67 días. La duración promedio de la TSP fue de 5.9 meses (SD:  $\pm 1$ ).

La respuesta patológica completa (RpC) en la mama y axila se logró en 69 pacientes (38.5%) siendo la respuesta parcial en 110 (61.5%), basado en método RCB de Symmans, y que corresponde a los estadios ypT0N0 e ypTisN0 del método estandarizado Breast Cancer Staging (AJCC). (Tabla 33). La linfadenectomía fue negativa en 17 pacientes (54.8%), y los ganglios linfáticos no GC estaban afectados en 14 casos (45.7%).

Los estadios finales de la mama, después de la QTNA, fueron los siguientes: ypT0 en 52 pacientes (29.1%); ypTis en 19 (10.6%); ypTmi en 2 (1.1%); ypT1 en 57 (31.8%); ypT2 en 44 (24.6%) e ypT3 en 5 (2.8%). Los estadios finales de la axila, después de QTNA, fueron los siguientes: ypN0 en 143 pacientes (79.9%); ypN0(i+) en 6 (3.4%); ypN1mi en 4 (2.2%); ypN1a en 19 (10.6%); ypN2a en 6 (3,4%) y ypN3a en 1 (0.6%).

En los pacientes con cT1, 11 de 24 (45,83%) alcanzaron RpC, al igual que 55 de 135 (40,7%) pacientes con cT2, 3 de 14 (21,4%) pacientes con cT3 y ningún paciente con cT4 alcanzó RpC ( $X^2=4,21$ ;  $p=0,04$ ). La distribución de los subtipos de CM por estadio cT no muestra diferencias estadísticas ( $X^2=7,17$ ;  $p=0,85$ ).

**TABLA 33 – RESPUESTA PATOLÓGICA DE LAS PACIENTES QUE HAN RECIBIDO TSP POR ESTADÍO TUMORAL / TAMAÑO Y SUBTIPO MOLECULAR**

Estadío cT	N(%)	RpC(% estadío uT/ % del subtipo)	RCB1(%)	RCB2(%)	RCB3(%)
cT1	24	11 (45.8)	4 (16.7)	8 (33.3)	1 (4.2)
RH-/HER2+	5 (20.8)	3 (27.3) (60)	–	2 (40)	--
RH+/HER2+	9 (37.5)	3 (27.3) (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)	--
RH+/HER2-	2 (8.3)	–	1 (50)	1 (50)	--
TNBC	8 (33.3)	5 (45.5) (62.5)	--	2 (25)	1 (12.5)
cT2	135	55 (40.7)	11 (8.1)	59 (43.7)	10 (7.4)
RH-/HER2+	25 (18.5)	16 (29.1) (64)	3 (12)	5 (20)	1 (4)
RH+/HER2+	31 (23)	13 (23.6)(41.9)	2 (6.5)	14 (45.2)	2 (6.5)
RH+/HER2-	34 (25.2)	3 (5.5) (8.8)	4(11.8)	24 (70.6)	3 (8.8)
TNBC	45 (33.3)	23 (41.8) (51.1)	2 (4.4)	16 (35.6)	4 (8.9)
cT3	14	3 (21.4)	2 (14.3)	7 (50)	2 (14.3)
RH-/HER2+	1 (7.1)	– –	–	1 (100)	--
RH+/HER2+	4 (28.6)	1 (33.3) (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)
RH+/HER2-	5 (35.7)	-- --	1 (20)	3 (60)	1 (20)
TNBC	4 (28.6)	2 (66.6) (50)	–	2 (50)	--
cT4	6	0 (0)	–	5 (83.3)	1 (16.7)
RH-/HER2+	1 (16.7)	–	–	1 (100)	--
RH+/HER2+	1 (16.7)	–	--	--	1 (100)
RH+/HER2-	3 (50)	–	–	3 (100)	--
TNBC	1 (16.7)	–	--	1 (100)	–
Tamaño Tumor ≤30 mm	93	46 (49.5)	9 (9.7)	36 (38.7)	2 (2.2)
RH-/HER2+	17 (18.3)	12 (26.1)(70.6)	1 (5.9)	4 (23.5)	--
RH+/HER2+	29 (31.2)	11 (23.9)(37.9)	4 (13.8)	13 (44.8)	1 (3.4)
RH+/HER2-	11 (11.8)	1 (2.2) (9.1)	3 (27.3)	7 (63.6)	--
TNBC	36 (38.7)	22 (47.8)(61.1)	1 (2.8)	12 (33.3)	1 (2.8)
Tamaño Tumor >30 mm	86	23 (26.7)	8 (9.3)	43 (50)	12 (14)
RH-/HER2+	15 (17.4)	7 (30.4) (46.7)	2 (13.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
RH+/HER2+	16 (18.6)	6 (26.1) (37.5)	2 (12.5)	5 (31.3)	3 (18.8)
RH+/HER2-	33 (38.4)	2 (8.7) (6.1)	3 (9.1)	24 (72.7)	4 (12.1)
TNBC	22 (25.6)	8 (34.8) (36.4)	1( 4.5)	9 (40.9)	4 (18.2)

RpC, respuesta patológica completa; ypT0–ypT4, estadío tumoral después de QTNA, RH, receptor hormonal; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TNBC, subtipo triple negativo; QTNA, quimioterapia neoadyuvante

La *Tabla 34* muestra la respuesta a la QTNA, acorde con el método RCB de Symmans, y según el subtipo molecular del tumor. Se produjo una tasa de respuesta patológica completa en 19/32 (59.4%) en los casos con Her2-positivo y RH-negativo; 30/58 (51.7%) en los TNBC; 17/45 (37.8%) en los casos RH+/Her2-positivo; 2/24 (8,3%) de RH+/Her2-negativo y KI67> 20; y 1/20 (5%) de RH+ con Her2-negativo.

La RpC fue más frecuente en los casos con Her2-positivo (36/77; 46.7%) que en los casos con Her2-negativos (33/102, 32.3%) (al límite de la significación estadística ( $p=0.050013$ )).

<b>TABLA 34 – RESPUESTA PATOLÓGICA (RCB) A LA QTNA SEGÚN EL SUBTIPO MOLECULAR</b>					
Respuesta en la mama A la QTNA	Luminal A n=20	Luminal B HER2- Ki67 > 20 n=24	Luminal B HER2+ n=45	HER2+ No Luminal n=32	TNBC n = 58
RpC	1 (5%)	2 (8.3%)	17 (37.8%)	19(59.4%)	30(51.7%)
Respuesta parcial	19 (95%)	22 (91.7%)	28 (62.2%)	13 (40.6%)	28 (48.3%)
Clase I RCB	1 (5%)	5 (20.8%)	6 (13.3%)	3 (9.4%)	2 (3.4%)
Clase II RCB	15 (75%)	16 (66.7%)	18 (40%)	9 (28.1%)	21 (36.2%)
Clase III RCB	3 (15%)	1 (4.2%)	4 (8.9%)	1 (3.1%)	5 (8.6%)

RpC, respuesta patológica completa; ypT0–ypT4, estadio tumoral después de QTNA, RH, receptor hormonal; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TNBC, subtipo triple negativo; QTNA, quimioterapia neoadyuvante

En los análisis de regresión univariable, los tumores con receptores RH-negativo fue el predictor más significativo para obtener tasas de RpC más altas ( $X^2=19,31$ ;  $p<0,0001$ ).

También fueron predictores significativos de tasas de RpC más altas un alto grado tumoral (grado 3 vs grado 1-2) ( $X^2=10,34$ ;  $p=0,0013$ ), estadios bajos de cT (cT1-2 vs cT3-4) ( $X^2=4,21$ ;  $p=0,04$ ) y el tamaño del tumor ( $\leq 30$  mm versus  $>30$  mm) ( $X^2=9,74$ ,  $p=0,0018$ ).

El estado positivo de Her2 fue otro predictor de RpC en el límite de la significación estadística ( $X^2=3.84$ ;  $p=0.05001$ ) incluido en el análisis multivariable (*Tabla 35*).

**TABLA 35 – ANÁLISIS UNIVARIABLE Y MULTIVARIABLE DE LOS PREDICTORES DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA**

	%RpC	Univ.(valor <i>p</i> )	Multiv.(valor <i>p</i> )	Multivar OR	95% IC para OR Inferior Superior	
Análisis Multivariable = $\chi^2=38.76$ ; $p<0.0001$						
Tamaño Tumor						
≤ 30	49.46	0.0018	0.0102	1.8136	0.8889	3.7002
> 30	26.74					
ki-67						
Value > 20	45.86	0.0008	0.1239	2.2066	0.8051	6.0480
Value ≤ 20	17.78					
Grado						
3	47.52	0.0013	0.0834	2.0246	0.9111	4.4989
1-2	23.19					
RH						
Negativo	54.44	0.00001	0.0006	3.8019	1.7784	8.1281
Positivo	22.47					
HER2						
Positivo	46.75	0.05	0.0087	2.7446	1.2913	5.8333
Negativo	32.35					
RpC respuesta patológica completa, OR odds ratio, RH receptor hormonal, HER2 receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano						

El análisis multivariable demostró que los receptores hormonales negativos (RH-) y Her2-positivo son predictores independientes de RpC, con un OR de 3,8 ( $p=0.0006$ ) y 2,74 ( $p=0.0087$ ), respectivamente. En nuestra serie, el tamaño del tumor, el grado y el valor de Ki67 no fueron predictores independientes de RpC. (Tabla 35). El análisis separado de 77 pacientes con Her2-positivo mostró una tasa de RpC del 46.8%, frente al 32.4% del grupo Her2-negativo ( $p=0.050013$ ). El grupo de 90 pacientes con RH-negativo mostró una tasa de RpC del 54.4%, frente al 22.5% del grupo RH-positivo ( $p=0.00001$ ). La tasa de RpC disminuyó al aumentar el tamaño del tumor, aunque con diferente comportamiento dependiendo del subtipo moleculares (Tabla 36).

**TABLA 36 – RESPUESTA PATOLÓGICA DE LAS PACIENTES QUE RECIBEN TSP POR ESTADÍO CLÍNICO TUMORAL Y EL SUBTIPO MOLECULAR**

	N RpC/total grupo (%)	N No-RpC/total grupo(%)
Total	69/179 (38.5%)	110/179 (61.5%)
<b>cT vs RH</b>		
RH positivo		
cT1	3/11 (27.3)	8/11 (72.7)
cT2	16/65 (24.6)	49/65 (75.4)
cT3	1/9 (11.1)	8/9 (88.9)
cT4	0/4 (--)	4/4 (100)
RH negativo		
cT1	8/13 (61.5)	5/13 (38.5)
cT2	39/70 (55.7)	31/70 (44.3)
cT3	2/5 (40)	3/5 (60)
cT4	0/2 (--)	2/2 (100)
<b>cT vs HER2</b>		
HER2 positivo		
cT1	6/14 (42.9)	8/14 (57.1)
cT2	29/56 (51.8)	27/56 (48.2)
cT3	1/5 (20)	4/5 (80)
cT4	0/2 (--)	2/2 (100)
HER2 negativo		
cT1	5/10 (50)	5/10 (50)
cT2	26/79 (32.9)	53/79 (67.1)
cT3	2/9 (22.2)	7/9 (77.8)
cT4	0/4 (--)	4/4 (100)
<b>Tamaño Tumor</b>		
RH positivo ( $X^2=2.3633$ ; $p=0.1242$ )		
≤ 30 mm	12/40 (30)	28/40 (70)
> 30 mm	8/49 (16.3)	41/49 (83.7)
RH negativo ( $X^2=4.8972$ ; $p=0.0269$ )		
≤ 30 mm	34/53 (64.2)	19/53 (35.8)
> 30 mm	15/37 (40.5)	22/37 (59.5)
HER2 positivo ( $X^2=0.4838$ ; $p=0.4867$ )		
≤ 30 mm	23/46 (50)	23/46 (50)
> 30 mm	13/31 (41.9)	18/31 (58.1)
HER2 negativo ( $X^2=10.9524$ ; $p=0.0009$ )		
≤ 30 mm	23/47 (48.9)	24/47 (51.1)
> 30 mm	10/55 (18.2)	45/55 (81.8)

RpC respuesta patológica completa, OR odds ratio, RH receptor hormonal, HER2 receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

**TABLA 36 - RESPUESTA PATOLÓGICA DE LAS PACIENTES QUE RECIBEN TSP POR ESTADÍO CLÍNICO TUMORAL Y EL SUBTIPO MOLECULAR (continuación...)**

	N RpC/total grupo (%)	N N-RpC/total grupo(%)
<b>Ki-67</b>		
RH positivo ( $X^2=6.3977$ ; $p=0.01143$ )		
≤ 20	3/35 (8.6)	32/35 (91.4)
> 20	17/54 (31.5)	37/54 (68.5)
RH negativo ( $X^2=0.0$ ; $p=0.99$ )		
≤ 20	5/10 (50)	5/10 (50)
> 20	44/79 (55.7)	35/79 (44.3)
HER2 positivo ( $X^2=3.834$ ; $p=0.0502$ )		
≤ 20	6/21 (28.6)	15/21 (71.4)
> 20	30/56 (53.6)	26/56 (46.4)
HER2 negativo ( $X^2=8.273$ ; $p=0.004$ )		
≤ 20	2/24 (8.3)	22/24 (91.7)
> 20	31/77 (40.3)	46/77 (59.7)
<b>Subtipo Molecular</b>		
( $X^2=29.4191$ ; $p<0.00001$ )		
RH- / HER2+	19/32 (59.4)	13/32 (40.6)
RH+ / HER2+	17/44 (38.6)	27/44 (61.4)
RH+ / HER2-	3/45 (6.7)	42/45 (93.3)
TNBC	30/58 (51.7)	28/58 (48.3)

RpC respuesta patológica completa, OR odds ratio, RH receptor hormonal, HER2 receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

### 6.3.1 Respuesta patológica en la mama

La *Tabla 37* resume las características relativas a la respuesta patológica de la mama a la TSP. Se observó una RpC en la mama (ypT0/Tis) en 71 (39,7%) pacientes en total (dos mujeres con afectación axilar por presencia de células aisladas), y 108 (60,3%) pacientes tuvieron una respuesta parcial en la mama.

<b>TABLA 37 – RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA MAMA A LA TSP</b>	
Respuesta en la mama a la TSP	N= 179 (100%)
RpC – Respuesta Completa (ypT0/Tis)	69 (38.5%)
RpC con afectación axilar ypT0/TisN0(i+)	2 (1.1%)
Respuesta parcial (o no respuesta) en la mama	108 (60.3%)
ypT1	57 (31.8%)
ypT2	44 (24.6%)
ypT3	5 (2.8%)

TSP, terapia sistémica primaria; RpC, respuesta patológica completa

La respuesta completa en la mama también varió significativamente con el grado, el estado de Her2 y RH, el valor de Ki-67 y el tamaño del tumor. Un grado de Nottingham de 3 mostró 48/101 (47,5%) frente a 18/69 (26.1 %) en los casos de grado 1 y 2 ( $X^2=7.93$ ;  $p=0,0048$ ).

La remisión completa mamaria fue más frecuente en los casos con Her2-positivo (36/77; 46.7%) que los casos con Her2-negativo 34/102 (33,3%) ( $X^2=3.97$ ;  $p=0.046$ , y en los casos con RH-negativo 50/90 (55.6%) frente a 21/89 (23.6%) del grupo con RH-positivo ( $X^2=19.1$ ;  $p < 0.0001$ ).

El ki-67 y el tamaño tumoral influyeron significativamente en la respuesta a la QTNA en la mama: 63/133 (47.4%) en Ki-67 > 20 frente a 8/45 (17.8%) con Ki-67 ≤ 20 ( $X^2=11.07$ ;  $p=0.0004$ ) y 47/93 (50.5%) en los casos con tamaño tumoral al diagnóstico ≤ 30 mm frente a 24/86 (27.9%) en el grupo con tamaño tumoral > 30 mm ( $X^2=9.56$ ;  $p=0.002$ ).

La *Tabla 38* muestra la respuesta patológica de la mama según el subtipo molecular del tumor. Se produjo una respuesta completa en 19/32 (59.4%) en los casos con Her2-positivo con RH-negativo; 30/58 (51.7%) en los TNBC; 17/45 (37.8%) en los casos RH+/Her2-positivo; 2/24 (8,3%) de RH+/Her2-negativo y KI67> 20; y 1/20 (5%) de RH+ con Her2-negativo.

Así pues, la tasa de RpC fue solo del 6.8% por ciento entre los pacientes que presentaban RH-positivos exclusivamente (con Her2 negativo) frente al 48% en las pacientes que expresaban Her2 (con o sin RH) y el 53.4% de pacientes con TNBC ( $p < 0.001$ ).

**TABLA 38 - RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA MAMA A LA TSP SEGÚN EL SUBTIPO MOLECULAR**

Respuesta en la mama A la TSP	Luminal A Ki67 > 20 n=20	Luminal B/HER2- HER2+ n=24	Luminal B No Luminal n=45	HER2+ n=32	TNBC n = 58
RpC de la mama	1 (5%)	2 (8.3%)	18 (40%)	19 (59.4%)	31 (53.4%)
Respuesta parcial	19 (95%)	22 (91.7%)	27 (60%)	13 (40.6%)	27 (46.6%)
ypT1	8 (40%)	9 (37.5%)	14 (31.1%)	11 (34.4%)	17 (29.3%)
YpT1mi	-	--	1 (2.2 %)	1 (3.1%)	--
ypT1a	1 (5%)	--	--	2 (6.3%)	--
ypT1b	1 (5%)	1 (4.2%)	1 (2.2%)	5 (15.6%)	6 (10.3%)
ypT1c	6 (30%)	8 (33.3%)	12 (26.7%)	3 (9.4%)	11 (19%)
ypT2	9 (45%)	11 (45.8%)	13 (28.9%)	2 (6.3%)	9 (15.5%)
ypT3	2 (10%)	2 (8.3%)	--	--	1 (1.7%)

## 6.4 Predictores del Estado Axilar

En el análisis univariable, la RpC de mama fue un fuerte predictor significativo de ganglios axilares negativos después de QTNA (ypN0) (Tabla 39). ypN0 se logró en un 97.2% de las pacientes (69/71) con RpC de mama en comparación con el 67.6% de las pacientes con enfermedad residual de la mama ( $p < 0.001$ ). Dos casos con respuesta completa en la mama presentaron afectación ganglionar en la BSGC, ambos con células aisladas en un solo ganglio de tres extirpados.

1.- El primer caso es una mujer de 35 años con subtipo molecular TNBC, con un tumor de 30 mm al diagnóstico, grado 2 y Ki-97 de 50. Presenta una excelente respuesta a la QTNA (RpC) con biopsia intraoperatoria negativa, pero con presencia de células aisladas en un GC de tres (0,08 mm; 1/3) en la biopsia definitiva, decidiéndose LAD en una segunda intervención, extirpándose un total de 14 ganglios no centinelas, sin presencia de metástasis en ellos. Libre de enfermedad tras 29 meses de seguimiento (Caso 137).

2.- El segundo caso es una mujer de 74 años al diagnóstico, con un tumor de 50 mm, de subtipo molecular RH+/Her2+, grado 2 y Ki-67 de 30, que presentó excelente respuesta (RpC) a la QTNA, con biopsia intraoperatoria negativa, pero con presencia de células aisladas en un GC de tres (0,2 mm; 1/3) en la biopsia definitiva, decidiéndose no reintervenir y tratamiento adyuvante con Trastuzumab (estudio PREPHER). Libre de enfermedad tras 10 años de seguimiento (Caso 3).

Los predictores más fuertes de ypN0 conocidos antes de la cirugía fueron el subtipo molecular del tumor, el tamaño tumoral y el grado histológico de Nottingham. Se observaron tasas más altas de ypN0 en tumores HER2 positivos / RH negativos y TNBC (93,3 y 89,7% respectivamente) que en tumores RH positivos, con o sin expresión de HER2 (80 y 55,8% respectivamente) ( $p < 0,001$ ). Además, la tasa de ypN0 fue mayor en pacientes con grado III que en aquellos con tumores de grado I y II (86,9 y 67,6 por ciento respectivamente;  $p < 0,003$ ). Otra característica significativa asociada con ypN0 fue el menor tamaño tumoral al diagnóstico (88 y 70,2 por ciento para  $\leq 30$  mm y  $> 30$  mm respectivamente;  $p = 0,005$ ). La estadificación T no presentó diferencias significativas (91,7, 78, 85,7 y 50 por ciento para T1, T2, T3 y T4 respectivamente;  $p = 0,117$ ) en el análisis univariable.

**TABLA 39 - ANÁLISIS UNIVARIABLE DE LOS PREDICTORES DE RESULTADO NEGATIVO DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA TRAS LA TSP**

	No. pacientes	BSGC Negativa	Tasa BSGC - (%)	<i>p</i> -valor*
Total	179	140	79.5	
Histología				0.166
Cáncer Invasivo, NST	165	131	80.9	
Lobulillar invasivo y otros**	14	9	64.3	
Subtipo molecular				<0.001
RH-/HER2+	30	28	93.3	
RH+/HER2+	45	36	80	
TNBC	58	52	89.7	
RH+/HER2-	43	24	55.8	
Grado Nottingham				0.003
I y II	68	46	67.6	
III	101	86	86.9	
Desconocido	9			
Estadío cT				0.117
cT1	24	22	91.7	
cT2	132	103	78	
cT3	14	12	85.7	
cT4	6	3	50	
Tamaño tumor				0.005
≤ 30 mm	92	81	88	
> 30 mm	84	59	70.2	
Focalidad				0.430
Unifocal	150	121	80.7	
Multifocal/multicéntrico	26	19	73.1	
Categoría <i>ypT</i> tras QTNA				<0.001
RpC	71	69	97.2	
<i>ypT0</i>	52	51	98.1	
<i>ypTis</i>	19	18	94.7	
<i>ypT1</i>	57	40	70.2	
<i>ypT1mi</i>	2	2	100	
<i>ypT1a</i>	2	1	50	
<i>ypT1b</i>	13	11	84.6	
<i>ypT1c</i>	40	26	65	
<i>ypT2</i>	43	28	65.1	
<i>ypT3</i>	5	3	60	

BSGC, biopsia selectiva ganglio centinela; NST, tipo no especial; RH, receptor hormonal; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TNBC, triple negativo; QTNA, quimioterapia neoadyuvante; RpC, respuesta patológica completa.

**TABLA 40 – ANÁLISIS UNIVARIABLE Y MULTIVARIABLE DE LOS PREDICTORES DEL RESULTADO DE LA BSGC**

	%BSGC(-) Tasa	Univar. (p valor)	Multiv. (p valor)	Multivar OR	95% IC para OR Sup. Inf.
Tamaño tumor					
≤ 30			0.1716	0.5645	0.2487 1.2815
> 30					
Grado					
3			0.0478	0.4232	0.1806 0.9916
1-2					
RH					
Negativo			0.0001	0.1459	0.0575 0.3700
Positivo					
HER2					
Positivo			0.0156	0.3367	0.1393 0.8138
Negativo					

## 6.5 Análisis de Supervivencia

El periodo de seguimiento medio fue de 51 meses (mediana 45 meses), con un periodo de seguimiento máximo de 123 meses y un periodo mínimo de 12 meses. No se ha detectado ningún caso de recidiva axilar en las pacientes con GC negativo en las que no se realizó LA (porcentaje de recidiva axilar (RA) del 0%).

De las 179 pacientes incluidas, 21 presentaron alguna forma de progresión de enfermedad a lo largo del seguimiento (11,7%). Los eventos registrados fueron: 11 recidivas locales (6,15%), 3 recidivas ganglionares ipsilaterales no axilares (1,68%) y 16 casos (8,93%) de enfermedad diseminada con metástasis a distancia, produciéndose la muerte en 10 casos (5,58%), todas ellas asociadas a la progresión neoplásica del CM.

Once pacientes presentaron recidiva local del CM; diez de ellas presentaban un carcinoma ductal infiltrante y una metaplasia invasora. Nueve casos tenían una estadificación tumoral de T2, con un promedio de 39 mm al diagnóstico. Grado histológico de II en dos pacientes y de III en 8 casos. Los receptores hormonales fueron positivos en 6 casos (uno con Her2+), triple negativo (TNBC) en 4 casos, y 1 caso presentaba sobreexpresión de Her2 con RH-.

Nueve casos fueron intervenidas de tumorectomía y en dos casos se practicó una mastectomía. La media de tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la recidiva local fue de 25 meses (8-60, SD:17). De estas 11 pacientes, en el momento de detectar la recidiva local, 4 presentaron enfermedad a distancia y dos a los 2 y 7 meses de la detección, respectivamente. De estas 11 mujeres, murieron 5.

Dieciseis pacientes presentaron diseminación de la enfermedad a distancia, siendo la localización más frecuente de las metástasis en el esqueleto óseo (10 casos), seguido de la localización pulmonar (9), hepática (6), SNC (6), ganglionar no axilar (3), pancreática (1), peritoneal (1), renal (1) y subcutánea (1).

Catorce de ellas presentaban un carcinoma ductal infiltrante, una un lobulillar infiltrante y otra una metaplasia invasora. Trece casos tenían una estadificación tumoral de T2, con un promedio de 36 mm al diagnóstico. Grado histológico de I en un caso, de II en 6 casos y de III en 9 casos. Los receptores hormonales fueron positivos en 9 casos (tres con Her2+), triple negativo (TNBC) en 6 casos, y 1 caso presentaba sobreexpresión de Her2 con RH-.

Quince casos se trataron con tumorectomía y en un caso se practicó una mastectomía. La media de tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la detección de enfermedad diseminada fue de 26 meses (8-69, SD:17). De estas 16 pacientes, resultaron éxitos 9 casos debido a la progresión del CM.

En total, 10 mujeres progresaron a éxitus, nueve de ellas presentaban un carcinoma ductal infiltrante y una un lobulillar infiltrante. Ocho casos tenían una estadificación tumoral de T2 (promedio de 34 mm al diagnóstico), una con T1 (20 mm) y otra T3 (51 mm). Grado histológico de II en 4 casos y de III en 6 casos. Los receptores hormonales fueron positivos en 3 casos (uno con Her2+), triple negativo (TNBC) en 6 casos, y 1 caso presentaba sobreexpresión de Her2 con RH-.

Todas las pacientes fueron intervenidas mediante tumorectomía. La media y mediana de tiempo desde la intervención quirúrgica hasta el momento del éxitus fue de 38.7 y 39.8 meses, respectivamente (SD: ±18; rango: 69-74).

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier demostró una supervivencia global a los 5 años (SG: fecha de diagnóstico a la fecha del último seguimiento o muerte) del 90.6% para toda la serie, siendo del 92.3% para los estadios cT1, 90.3% para cT2 y 83.3% para cT3. El grupo de pacientes con tamaño tumoral al diagnóstico  $\leq 30$  mm presentó una SG a los 5 años del 93.8%, en comparación con el grupo de tamaño tumoral  $> 30$  mm, con una SG a los 5 años del 82.4% ( $p=0,13$ ). Además, en los pacientes con RpC, la SG a los 5 años fue del 100% frente al 84.2% del grupo que no alcanzó la RpC ( $p=0.007$ ) (Figura 13).

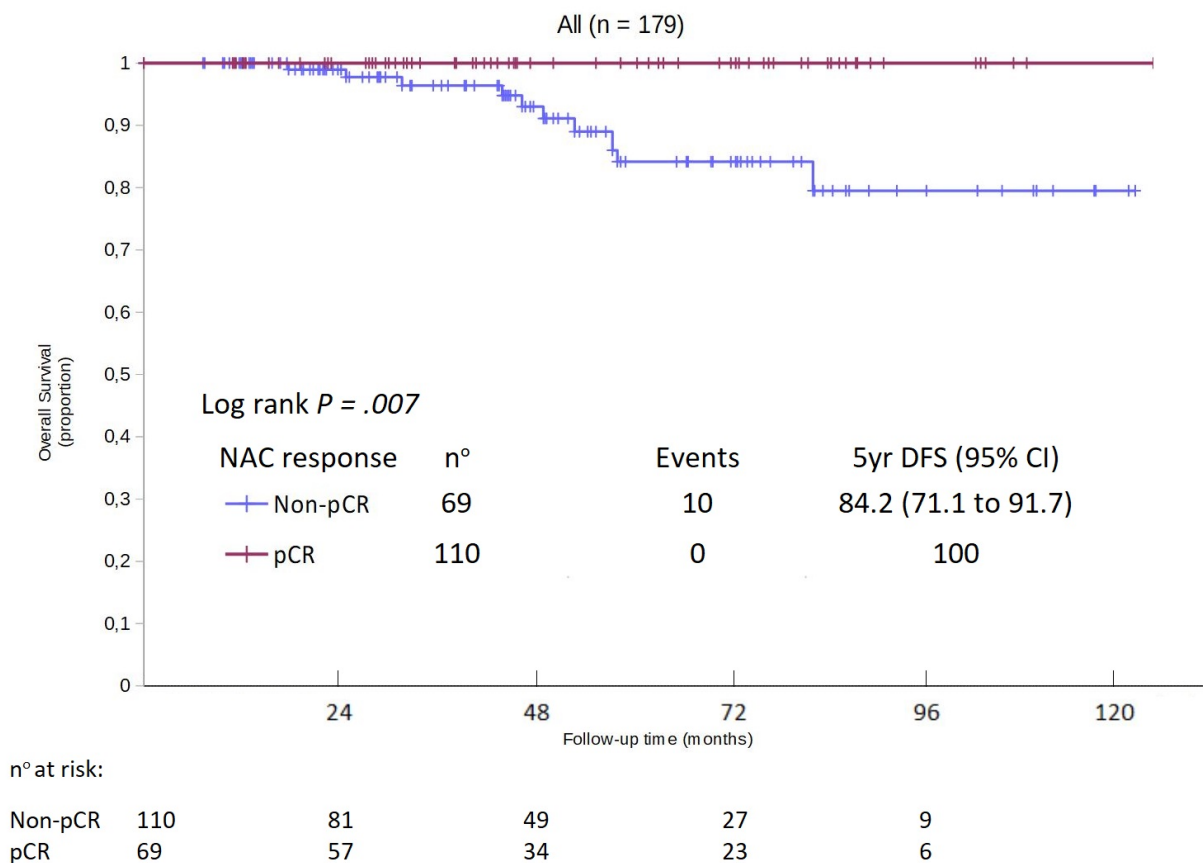


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global entre el grupo con respuesta patológica completa y el grupo de respuesta parcial o no respuesta.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (SLE = fecha de diagnóstico hasta fecha del último seguimiento o fecha de recurrencia o

muerte) fue del 85.7% para toda muestra, y del 94.7% para cT1, 85.9% para cT2, 58.3% para cT3 ( $p=0.183$ ).

El grupo que tenía un tamaño tumoral  $\leq 30$  mm obtuvo una SLE a los 5 años del 93.1%, frente al grupo con tamaño tumoral  $> 30$  mm, con SLE a los 5 años del 76.6% ( $p=0.002$ ).

En pacientes que han alcanzado la RpC, la SLE a los 5 años fue del 100%, mientras que el grupo que no alcanzó RpC fue del 75.8% ( $p=0.00005$ ) (Figura 14).

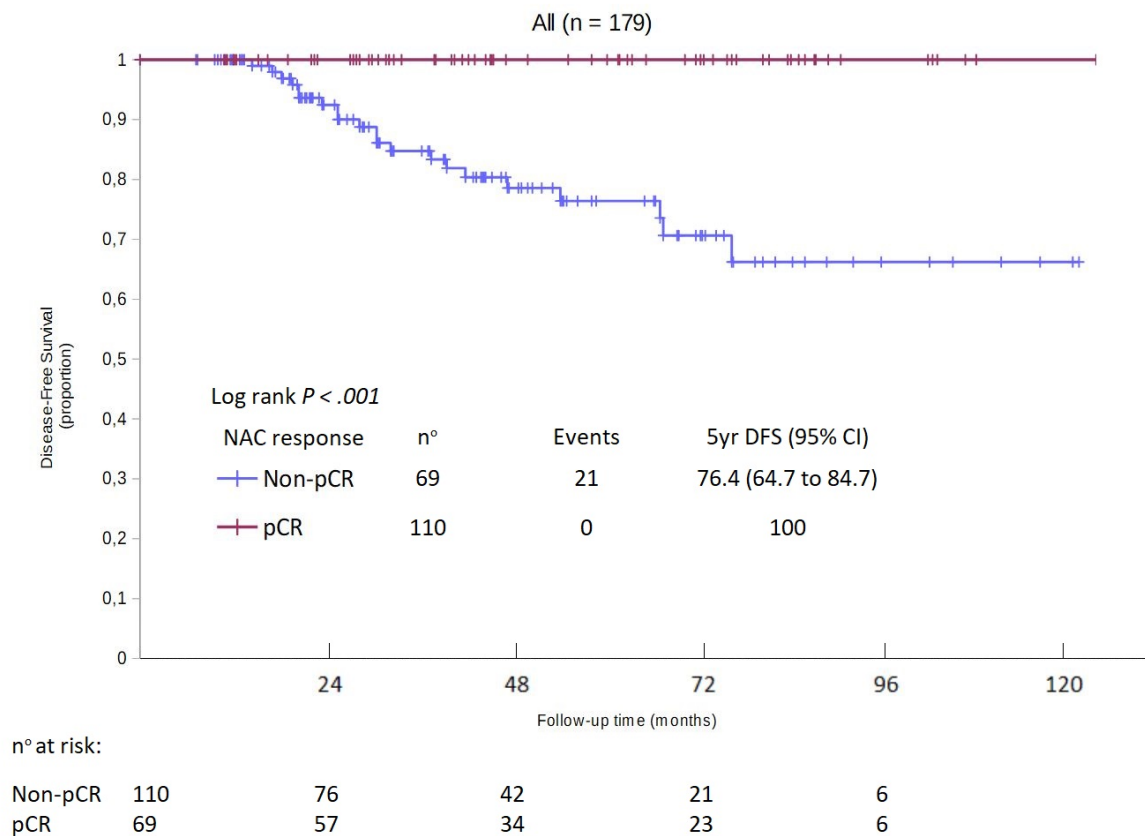


Figura 14 Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad entre el grupo con respuesta patológica completa y el grupo de respuesta parcial o no respuesta.

La SG y SLE se agruparon de acuerdo con el resultado de la BSGC, los subtipos moleculares y la respuesta a la QTNA. La SG y SLE a los 5 y 8 años, entre subtipos moleculares, se muestran en la Figura 15 y 17 ( $p=0.0308$ ).

Subtypes	total	cases death	5 years-OS	8 years-OS	cases DFS	5 years-DFS	8 years-DFS
HHRR-/ERBB+	32	1	92.9%	92.9%	1	96.9%	96.9%
HHRR+/ERBB+	44	1	100%	87.5%	4	87%	87%
TNBC	58	6	83.9%	83.9%	7	84.7%	84.7%
HHRR+/ERBB-	45	2	87.5%	87.5%	9	73.3%	54.3%

Figura 15. Supervivencia Global y Libre de Enfermedad entre los subtipos moleculares.

La SG a los 5 y 8 años, muestran diferencias significativas de mortalidad entre el grupo TNBC (83.9%) versus el grupo de pacientes con RH+ (con o sin expresión Her2) y Her-positivo con RH- (5 años-SG: 94.1%; 8 años-SG: 90%), (log-Rank,  $p=0.0473$ ).

La SLE a los 5 años fue del 96.9% para las pacientes con subtipo molecular RH-/ Her2+, 87% para RH+/Her2+, 84.7% para TNBC y 73.3% para Tumores RH+/Her2- ( $p=0.0308$ ) (Fig. 16).

Los datos de SLE a los 5 años muestran diferencias significativas, con respecto a al resultado del BSGC (92.3% vs 65.2%; log-rank=3.93,  $p < 0.00001$ ) (Fig 16), expresión Her2 (91% vs 80.9%; log-rank=,  $p=0.0277$ ) , tamaño tumoral (93.1% vs 76.6; log-rank= 2.73,  $p=0.002$ ) y respuesta a la QTNA (100% vs 75.8%; log-rank=,  $p < 0.00001$ ). Por otro lado, no hubo diferencias significativas en la SLE a los 5 años con los receptores RH (89.4% vs 81.2%; log-rank=,  $p=0.169$ ).

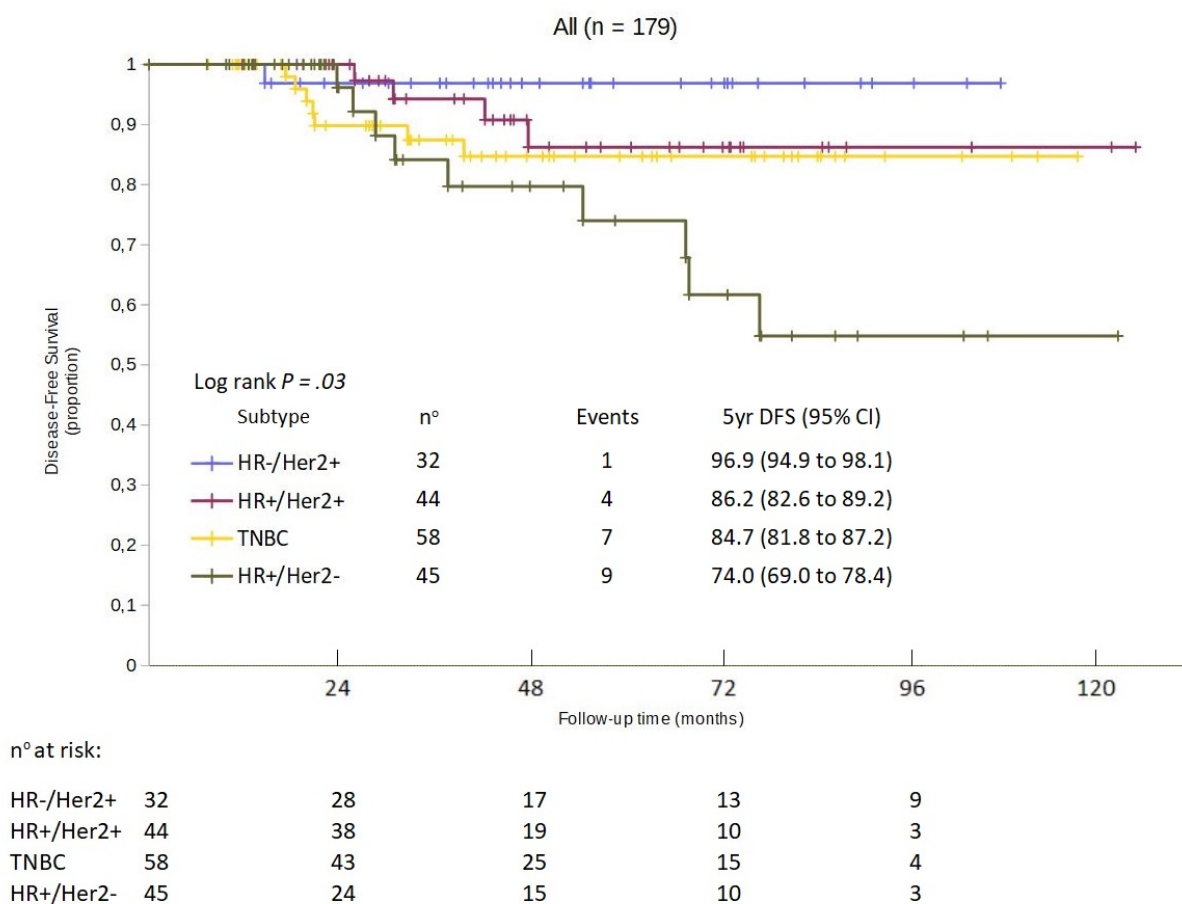


Figura 16. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad entre los distintos subtipos moleculares.

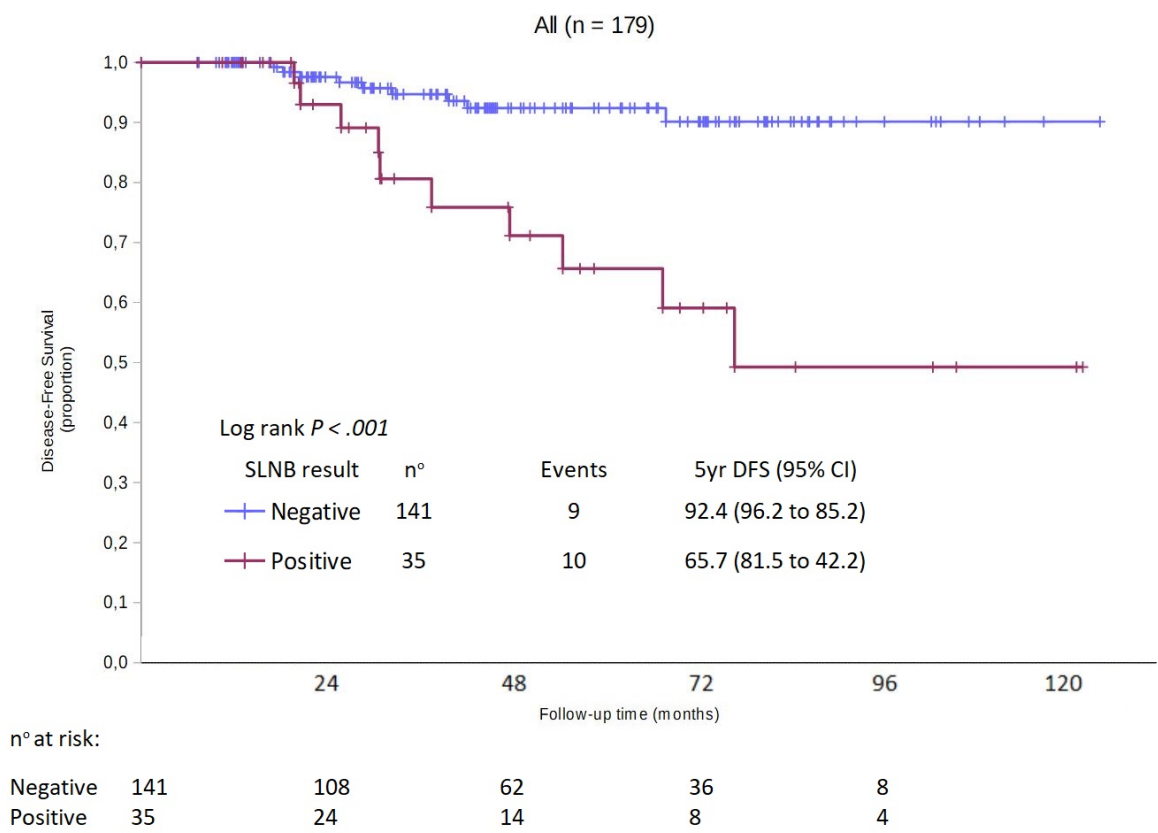


Figura 17. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad entre el grupo con resultado positivo y el grupo con resultado negativo a la BSGC.

## 7. Discusión

Éste es el punto más enriquecedor de esta obra, o al menos, el que ha generado más esfuerzo e ilusión. Las preguntas que nos hicimos antes de andar este camino encuentran aquí su máximo sentido, por lo que vale la pena recordarlas en estos cuatro puntos:

- *¿Afecta la técnica de inyección del radiotrazador a la tasa de visualización linfogammagráfica?*
- *¿Cómo debemos agrupar los subtipos moleculares del CM en el grupo específico de pacientes que reciben terapia sistémica primaria?*
- *¿Podemos predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante?*
- *¿Existen subtipos moleculares con suficiente buen pronóstico como para evitar la BSGC?*

## 7.1 ¿Afecta la técnica de inyección del radiotrazador a la visualización linfogammagráfica?

### Resumen

#### *Introducción*

Se afirma que la quimioterapia daña el drenaje linfático debido al proceso de apoptosis de las células tumorales. Además, se ha descrito el mecanismo de bloqueo linfático por afectación tumoral de los ganglios linfático axilares. Estos factores pueden causar una disminución del drenaje linfático de los radiotrazadores utilizados en la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). En este estudio, se utilizó el radiotrazador nanocoloide marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  para evaluar la tasa de visualización del ganglio centinela (GC) en la linfogammagrafía y se revisó en la literatura los factores implicados en el drenaje linfático en pacientes con cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante (QTNA).

#### *Pacientes y métodos*

Estudio prospectivo de 179 mujeres con cáncer de mama cN0 tratadas con QTNA. Previamente a la técnica de BSGC se realizó linfogammagrafía tras inyección periareolar de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide. Se analizó la tasa de visualización del GC en la linfogammagrafía y se realizó análisis estadístico uni y multivariable con los factores descritos en la literatura que afectan al drenaje del radiotrazador en mujeres que han recibido QTNA.

#### *Resultados*

Del total de las 179 pacientes de la muestra se encontró que 7 no mostraron drenaje del radiotrazador en la linfogammagrafía, siendo la tasa de detección del 96.1%. El análisis univariable relacionando las variables que pueden afectar al drenaje del radiotrazador en esta población de mujeres estableció el resultado positivo de la BSGC como único factor predictivo significativo de ausencia de drenaje (57.1% vs 19.8%;  $p=0.038$ ). Variables conocidas como edad, localización tumoral, IMC, grado de Nottingham, pCR medida mediante RCB de Symmans o el subtipo molecular no ofrecieron diferencias significativas entre los grupos de nuestra muestra.

#### *Conclusión*

La afectación neoplásica del GC es el factor significativo más importante de ausencia de drenaje linfático del radiotrazador cuando se realiza la inyección periareolar a pacientes que han recibido QTNA. La inyección periareolar podría obtener mayores tasas de visualización del GC que la técnica intra o peritumoral en la población de mujeres que han recibido QTNA.

La afectación ganglionar axilar y el daño tisular inducido por la quimioterapia son factores descritos que disminuyen el drenaje linfático de los radiotrazadores utilizados en la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) afectando la visualización linfogammagráfica y la detección quirúrgica. El primer objetivo de este estudio fue evaluar la tasa de visualización linfogammagráfica y revisar los factores implicados en el drenaje linfático en pacientes con CM candidatas a quimioterapia neoadyuvante (QTNA).

### 7.1.1 Tasa de visualización linfogammagráfica

Varios estudios evalúan la tasa de detección del ganglio centinela (GC), un gran número atribuyen altas tasas de detección del GC (más del 95%) utilizando una correcta técnica por parte de Medicina Nuclear, incluyendo la utilización de un radioisótopo, la reinyección en caso de ausencia de drenaje inicial y la detección quirúrgica mediante sonda gammadetectora.<sup>27-29</sup> Es importante diferenciar los conceptos de visualización linfogammagráfica y detección quirúrgica. Ésto se debe a que se obtienen diferentes tasas de obtención exitosa del GC (linfogammagráfica vs quirúrgica). Se recomienda el rastreo intraoperatorio en procedimientos en los que la visualización linfogammagráfica ha fallado, dando lugar a un porcentaje exitoso de detección del GC mediante sonda gammadetectora, evitando la LA para la estadificación axilar en estos casos.



Es importante diferenciar los conceptos de **visualización linfogammagráfica** y **detección quirúrgica**. Sus tasas de éxito son diferentes y deben analizarse por separado.



El procedimiento de BSGC basado en una correcta técnica de Medicina Nuclear mediante radioisótopos y detección con sonda gammadetectora consigue tasas de detección del GC que superan el 95% de las pruebas realizadas.

#### 7.1.1.1 Factores predictivos de ausencia de visualización linfogammagráfica

El mayor estudio retrospectivo en referencia a los factores pronósticos de la ausencia de visualización del GC fue de Verheuel et al<sup>30</sup> (n=76.472) donde concluyen que los procedimientos donde no hubo visualización del GC en la linfogammagrafía tenían características desfavorables de enfermedad, entre ellas, edad avanzada, mayor tamaño tumoral y afectación ganglionar extensa. Además, estas pacientes tuvieron una peor supervivencia en comparación con las que presentaron una visualización linfogammagráfica exitosa. Otro dato reseñable es que la realización de una LA no se asoció a una mejora significativa de la supervivencia en las pacientes con ausencia de visualización del GC. Las grandes limitaciones de este estudio para nuestro propósito es la exclusión de los casos que recibieron QTNA y la ausencia de datos acerca de la técnica de inyección del radiotrazador.

También se consideran factores que dificultan el drenaje linfático del radiotrazador como el peso corporal, la inyección profunda (intra o peritumoral), una baja dosis del radiotrazador o, ya citado, la invasión metastásica de los ganglios axilares.<sup>32-33</sup> Estudios recientes como el de Hellingman et al.<sup>31</sup>, donde se incluyen 2050 procedimientos de linfogammagrafía mediante inyección intratumoral, también citan factores de ausencia de detección quirúrgica los estadios T3/T4, localización medial/central, radioterapia previa, tumores no palpables y la presencia de semillas de radioyodo.



Son factores conocidos relacionados con el drenaje linfático del radiotrazador: edad, peso corporal, mayor tamaño tumoral, inyección profunda, baja actividad administrada y la invasión metastásica ganglionar.

#### 7.1.1.2 Reinyección del radiotrazador

Aghaee et al<sup>34</sup> (n=1850) recomiendan, en su estudio comparativo, la realización de la reinyección del trazador en los casos de ausencia de visualización del GC en la linfogammagrafía, al aumentar significativamente la tasa de visualización posterior de los mismos. En la misma línea, Chahid et al. informaron que de los 424 procedimientos de GC con inyección intratumoral que resultaron sin visualización a las 2 h p.i., 356 fueron reinyectados mediante abordaje periareolar. Después de la reinyección, el 67.7% de ellos obtuvo una visualización exitosa en la linfogammagrafía. Los autores concluyen que la reinyección periareolar tras la intratumoral aumentaron la tasa de visualización del GC del 74.9% al 90,6%.<sup>35</sup>



Frente a una ausencia de visualización linfogammagráfica del GC, independientemente de la técnica de inyección inicial, la **reinyección superficial periareolar** obtiene mayores tasas de visualización que la inyección única.

#### 7.1.1.3 QTNA y visualización linfogammagráfica

Se han informado tasas más bajas de identificación del GC después de la QTNA (72%-94,1%).<sup>59-64</sup> El problema que surge de una ausencia de identificación del GC es que en estas pacientes se realizaría LA, aunque más de la mitad de ellas no la necesitarían.

Dalus et al. estudiaron la tasa de visualización linfogammagráfica tras la QTNA en 42 pacientes, donde informaron de una tasa de identificación del 90%. La ausencia de visualización del GC se asoció estadísticamente con BSGC positiva antes de la QTNA ( $p = 0,021$ ). No hubo diferencias estadísticas entre grupos con respecto a la edad, el grado del tumor, el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos patológicos o la histología del tumor.<sup>36</sup>

Kim et al. evaluaron a un grupo de 276 pacientes a las que se le realizó la BSGC después de la QTNA, informando de una tasa de detección quirúrgica del 91% (exéresis exitosa de GC con actividad radioactiva y/o azul patente). Los autores informaron como factores independientes de ausencia de identificación quirúrgica del GC tras la QTNA un mayor número de ganglios axilares sospechosos y presencia de infiltración perinodal en la RM previa al tratamiento, estadios cT altos y el uso de un único trazador.<sup>37</sup>

En nuestro estudio el porcentaje de visualización del GC en la linfogammagrafía tras la administración periareolar fue del 96.1% (172/179), y el porcentaje de detección quirúrgica mediante sonda gammadetectora fue del 98.3% (176/179), alcanzando los valores recomendados en el proceso de validación de la BSGC (superior al 95% de tasa de identificación de los GC). Nuestros datos superan incluso las tasas consideradas en las condiciones clínicas habituales<sup>42-44</sup>. En otros estudios se obtuvieron identificaciones del GC inferiores al 95%. Rebollo-Aguirre et al<sup>69</sup> informó que la tasa de detección del 92,0% de su serie (n=88) y observaron que estas cifras son similares a las referidas en la literatura, tanto en mujeres con CM en estadios precoces como en pacientes tratadas con quimioterapia sistémica primaria<sup>70-75</sup>. Sin embargo, la serie de Rebollo incluye pacientes N0 (58%) y N1 (42%) al diagnóstico, siendo la tasa de detección en pacientes N0 del 98% frente al 83.8% del grupo N1 ( $p=0.015$ ).



Tras la QTNA, mediante una inyección superficial periareolar obtuvimos una tasa de visualización linfogammagráfica del 96.1% y de detección quirúrgica del 98.3%, resultados superiores al estándar establecido (95%).



Al comparar las tasas de detección del GC en series de pacientes que han recibido QTNA es fundamental la homogeneidad de grupos, como en el estadio N axilar al diagnóstico, dado que ofrece tasas muy diferentes.

### 7.1.2 Técnica de inyección del radiotrazador

Múltiples estudios existentes en pacientes tratadas con QT y técnica de BSGC mediante inyección superficial informan de elevadas tasas de visualización y detección posterior del GC. Hay autores que propugnan la utilización de la vía periareolar (superficial), con porcentajes de identificación del GC en torno al 94%.<sup>38-39</sup> Las justificaciones utilizadas son que la aréola y el tejido que lo rodea son ricos en vasos linfáticos que facilitan la captación y distribución del radiofármaco, además de tener una baja probabilidad de cambios secundarios a la QTNA.

Los partidarios de la utilización de las vías superficiales se fundamentan en que la mama y la piel constituyen una unidad funcional de drenaje con un origen embriológico común, existiendo una comunicación entre los linfáticos dérmicos e intramamarios en el plexo subareolar (de Sappey) y subdérmico, alcanzando desde aquí un primer ganglio receptor axilar (embudo linfático).<sup>40</sup>

Las vías profundas con administración intratumoral fueron descritas y publicadas por el grupo del centro nacional del cáncer holandés en el año 2000.<sup>41</sup> Se basa en la administración del radiocoloide en el interior del tumor. Esta técnica facilita la detección del GC, que en un porcentaje superior al 95% asientan en la axila, además de tomar en cuenta otras localizaciones extra-axilares, como la cadena mamaria.

En el momento actual, son aceptadas tanto las técnicas de inyección superficial (periareolar, subareolar, subdérmica e intradérmica) como profunda (intratumoral y peritumoral) del radiofármaco, existiendo controversia en las guías clínicas vigentes. En el consenso de 2013 sobre la BSGC en el CM elaborado por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM)<sup>42-44</sup> se establece que la técnica de inyección debe ser preferiblemente profunda (intra o peritumoral), aunque la inyección superficial periareolar y/o subdérmica también pueden ser una opción de inicio, sin hacer referencia a una recomendación específica tras la QTNA. Por otro lado, en las guías de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear<sup>45</sup> (EANM) del mismo año 2013, se recomienda la inyección superficial (periareolar, subareolar, subdérmica o intradérmica) cuando el objetivo prioritario es la estadificación axilar, mientras que puede optarse a la inyección combinada superficial/profunda cuando se buscan drenajes linfáticos extra-axilares. La misma guía de la EANM tampoco establece ninguna prioridad entre inyección superficial y profunda en el apartado reservado a la QTNA.



Actualmente no hay una directriz clara sobre la técnica de inyección tras la QTNA. Objetivos como la estadificación axilar y mayores tasas de detección del GC abogan por utilizar la técnica superficial periareolar en esta población de mujeres.

Son varios los autores que concluyen en sus estudios que la recomendación de realizar la técnica de inyección superficial periareolar mejora significativamente la visualización linfogammagráfica del GC.<sup>31</sup> En todos los casos de nuestra serie hemos utilizado la técnica intradérmica periareolar para la

administración del radiofármaco, dado que la afectación extra-axilar no han sido un objetivo quirúrgico en nuestro Centro, y se ha priorizado la estadificación axilar.

En las pacientes tratadas con QTNA las técnicas de inyección superficiales pueden ser superiores en detección del GC que las profundas, ya que la respuesta del tumor primario a la quimioterapia podría alterar o interrumpir el drenaje linfático normal de la zona, dificultando la captación y migración del radiofármaco cuando se utilizan vías de administración profundas.<sup>39,46</sup>

Otro trabajo que analiza la detección del GC tras inyección intra o peritumoral del radiofármaco en pacientes tratadas con QTNA es el de Julian et al<sup>47</sup> que estudió a 34 pacientes que recibieron QTNA y a los que se les realizó BSGC con administración profunda del radiotrazador, obteniendo un porcentaje de detección global del 91%. En este trabajo se realizó técnica combinada de radiotrazador con administración de colorante y no se especificó si se realizó reinyección.

En el trabajo de Díaz-Expósito et al, que informaron de tasas de detección globales del 92%<sup>48</sup> mediante inyección intratumoral en pacientes tratadas con QTNA. Sin embargo, cuando excluyeron a las pacientes que precisaron reinyección periareolar por falta de migración inicial, la tasa de detección descendió hasta el 70% (42/60), valor muy inferior al considerado como óptimo en los consensos sobre BSGC (95%). Los autores atribuyen este descenso a la alteración del drenaje linfático que recoge la zona del tumor, mientras que la derivada del territorio periareolar podría estar menos afectada. Consideraron la inyección del radiofármaco de forma intratumoral la que obtiene el drenaje auténticamente representativo del tumor, dado que las vías de drenaje profunda y superficial podrían representar territorios de drenaje diferentes. Los estudios anatómicos de Suami et al<sup>49</sup> podrían apoyar esta hipótesis, al establecerse posibles vías de drenaje en un plano más profundo del parénquima mamario y que no pasarían por los plexos subareolares, favoreciendo la visualización de cadenas ganglionares extra-axilares (cadena mamaria interna, especialmente).

### **7.1.3 Invasión ganglionar metastásica**

Según las diferentes publicaciones, otro de los motivos de ausencia de detección del GC más frecuentemente referido es el bloqueo axilar metastásico. Aghae et al<sup>34</sup> informaron de una tasa de BSGC positiva del 12.5% en el grupo de ausencia de visualización linfogammagráfica inicial. Esta tasa ascendió al 90% en el grupo en que persistía la ausencia de visualización tras dos inyecciones del radiotrazador (reinyección intradérmica periareolar fallida). Zhang et al.<sup>50</sup> en su estudio retrospectivo de 627 pacientes concluyen que aquellas que no presentaron visualización del GC en la linfogammagrafía presentaban mayor porcentaje de BSGC positiva ( $p < 0.05$ ).

También en el contexto de la QTNA el estatus axilar positivo al diagnóstico disminuye la capacidad de identificación del GC, aunque no parece modificar la precisión diagnóstica de la técnica. Lee et al<sup>51</sup> informó en su estudio de 875 pacientes, que las 219 pacientes cN+ al diagnóstico, el porcentaje de visualización del GC fue significativamente menor en el grupo que había recibido QTNA previamente respecto del grupo que no recibió QTNA (77,6 vs 97,0%, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

Los autores concluyen que que el estatus axilar positivo al diagnóstico puede disminuir la capacidad de identificación del GC sin que modifique su precisión diagnóstica. La única técnica de inyección del radiotrazador (Sulfuro coloidal marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ ) informada por los autores fue la superficial (intradérmica) 2-4 horas antes de la cirugía.

En nuestras pacientes, el resultado positivo de la BSGC fué el único factor estadísticamente significativo ( $p=0.038$ ) de ausencia de visualización linfogammagráfica. La tasa de BSGC-positiva ascendió al 57.1% en el grupo de ausencia de visualización frente al 19.8% del grupo con visualización exitosa del GC, y que haría plausible la hipótesis del bloqueo ganglionar metastásico como causa de ausencia de visualización gammagráfica del GC.

#### **7.1.4 Respuesta a la Quimioterapia Neoadyuvante**

Es conocido que la QTNA induce cambios fibróticos tanto en el tumor primario como en la región axilar. Del mismo modo, está descrita una posible obstrucción del flujo linfático a consecuencia de los émbolos tumorales en los canales linfáticos, que, en caso de respuestas con fibrosis inducirían una obstrucción con intención reparativa de características cicatriciales de estas vías de drenaje. En este sentido, se relacionó la detección del GC con la respuesta patológica que presenta el tumor tras la QTNA, partiendo de la hipótesis de que tumores con una mayor respuesta al tratamiento, traducida en parámetros objetivos como el índice RCB de Symmans, presentaban menores porcentajes de detección y viceversa.<sup>52</sup> Díaz et al publicaron en su serie diferencias significativas en la tasa de RpC medida mediante RCB de Symmans (no detección: 72,2% vs detección: 28,6%;  $p<0.01$ ) tras la realización de una inyección intratumoral del radiotrazador. Los autores afirman que sus resultados confirmarían que en los tumores con mayor grado de respuesta patológica se produce una mayor afectación de las vías de drenaje linfático derivadas del territorio donde asienta el tumor y ello se traduciría en menores valores de detección cuando el radiotrazador se administra de forma exclusivamente intra o peritumoral.

A pesar de estos resultados que demuestran una dificultad de detección con una mayor respuesta a la QTNA, debido a la fibrosis y la alteración estructural del árbol linfático en la mama y axila, en nuestra serie la tasa de RpC a la QTNA fue menor en el grupo de ausencia de detección del GC en la linfogammagrafía (28.6%) frente a la del grupo de detección del GC (36%), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa ( $p=0.71$ ). A pesar de las escasas publicaciones que relacionen la detección del GC tras la administración superficial del radiofármaco y el tipo de respuesta patológica que alcanza finalmente el tumor, un trabajo que apoyaría nuestra hipótesis es el de Han et al.<sup>53</sup> donde se analizaron a 281 pacientes con CM que habían recibido tratamiento con QTNA. La BSGC se realizó previa administración intradérmica periareolar y alcanzó un porcentaje de detección del GC del 93,6%. En los pacientes que alcanzaron RpC (61/281) el porcentaje de detección fue mayor que los que no alcanzaron la RpC (95.1 vs 92.9%), similar al comportamiento de nuestra serie, resultados que pueden estar en relación con el método de inyección del radiofármaco.



La destrucción linfática post-QTNA del lecho tumoral es un factor que afecta negativamente a la detección del GC con la técnica de inyección profunda, y este hecho podría minimizarse utilizando la inyección superficial periareolar como primera opción.

La técnica de inyección justificaría que en nuestra serie no encontremos diferencias significativas entre grupos de detección y el grado de respuesta a la QTNA medido por RCB de Symmans, sin perjuicio para la hipótesis del bloqueo linfático por fibrosis del lecho tumoral. Consideramos este hecho de especial importancia, si consideramos que la inyección intratumoral del radiofármaco es la que mejor reproduciría el verdadero drenaje del tumor, al realizar inyección periareolar en todos los casos de nuestra serie, no reflejaría ese bloqueo linfático por fibrosis del lecho tumoral, permitiendo que otros canales linfáticos indemnes participen del proceso de migración del radiotrazador resultando en un procedimiento exitoso. Quedaría por evidenciar con estudios adecuadamente diseñados si las diferentes técnicas de inyección, relacionadas con la respuesta a la QTNA, pueden ofrecer diferencias en la tasa de falsos negativos axilares en la técnica de BSGC. No obstante, en ausencia de LA de control en nuestro estudio que responda a esto, los resultados de nuestra serie con datos de SG y SLE a los 5 años del 100% en el grupo de RpC y la ausencia de recidiva axilar en todos los casos BSGC-negativa con una mediana de seguimiento de 50 meses, va a favor de que la inyección periareolar reproduce con fiabilidad la migración linfática axilar en las situaciones de alto grado de fibrosis debida a QTNA. Este hecho va a favor de que la inyección periareolar mejora la detección linfogammagráfica frente a la inyección intratumoral, en esta población de mujeres que reciben QTNA, sin perjuicio de la especificidad y la precisión de la técnica de BSGC.

### **7.1.5 Otras variables predictivas de ausencia de visualización del GC**

Al valorar los diferentes perfiles IHQ de los tumores estudiados, se comprobó que los más frecuentes eran los TNBC (32.4%), seguidos de los que expresaban RH+/Her2+ (25.1%), los que expresaban RH+ pero sin expresión del Her2 y, por último, los menos frecuentes eran los que expresaban exclusivamente el Her2 (17.9%). Zhang et al.<sup>50</sup> en su estudio retrospectivo de 627 pacientes concluyen que, de las pacientes con BSGC positiva, frente a la ausencia de visualización gammagráfica del GC, es más probable que sea un subtipo molecular TNBC. Sin embargo, en ninguno de los perfiles en que agrupamos a nuestras pacientes se encontraron diferencias significativas entre detección o no del GC. A pesar que en nuestro trabajo encontramos una relación significativa entre el subtipo molecular y la respuesta a la QTNA, como describe Ruano et al.<sup>54</sup> en su serie de 70 pacientes tratadas con QTNA, también concluimos que el subtipo molecular fue un factor predictivo del grado de respuesta tumoral a la QTNA pero sin influencia significativa en la visualización linfogammagráfica.

En relación con las variables analizadas en nuestro estudio, respecto a la detección gammagráfica del GC, no se encontraron diferencias al valorar la edad de las pacientes, lateralidad de la lesión o localización de la misma. En cuanto a la localización de la lesión y su relación con el mayor o menor porcentaje de detección, aunque hay autores que describen una mayor probabilidad de detección quirúrgica del GC en tumores del cuadrante supero-externo de la mama que en los del ínfero-interno<sup>55</sup>, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la localización anatómica del tumor ( $p=0.88$ ).



Otros factores asociados a la visualización del GC, como: edad, localización y tamaño tumoral, IMC y subgrupos moleculares no obtuvieron diferencias significativas entre grupos.

Respecto al IMC, Díaz et al<sup>48</sup> obtuvieron valores de IMC mayores en el grupo de pacientes sin detección del GC que en el grupo con detección del mismo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). Se ha descrito en la literatura una probable relación con el hecho de que en las mamas grasas pudiera existir deficiencias de la red linfática.<sup>56</sup> Ello implicaría que el uso de dosis fijas al realizar la técnica, como habitualmente ocurre, no sería adecuado, pudiendo ser necesario un ajuste en función del peso y altura del paciente. En la línea de estos aportes, en nuestra serie se obtuvo mayor valor del IMC en el grupo de ausencia de migración del radiotrazador (27.2 vs 28.4), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.29$ ).

En el trabajo de Cortés Romera et al.<sup>57</sup> sobre un total de 190 pacientes con CM encontraron un mayor porcentaje de no detección en tumores mayores de 3 cm y pacientes mayores de 60 años. En nuestra serie, la media de tamaño tumoral al diagnóstico fue mayor en el grupo de ausencia de detección en la linfogammagrafía (33.1 vs 36), sin que esta diferencia fuera significativa ( $p=0.22$ ). Tampoco fue significativa la edad como variable diferencial en la migración del radiotrazador.

Las principales limitaciones de nuestro trabajo es la baja tasa de no visualización linfogammagráfica en nuestra muestra (7 casos) que dificulta la elaboración de conclusiones estadísticamente significativas. Otra limitación es la ausencia de reinyección en estos siete casos, detectándose el GC en quirófano en cuatro casos y realizándose LA en las otras tres mujeres.



Las principales limitaciones de nuestro trabajo fueron una baja tasa de no visualización linfogammagráfica y la ausencia de reinyección en estos casos de no visualización del GC.

## 7.2 ¿Cuándo realizar la BSGC... antes o después de la TSP?

### 7.2.1 Diferencias entre BSGC pre y post-TSP. Tasa de Falsos Negativos.

Las tasas de falsos negativos (TFN) informadas en varios estudios cuando se realiza BSGC post-QTNA son superiores al 10%. Este hecho implica que una proporción de pacientes que necesitarían LA no la recibirían por un resultado negativo del GC. Se han discutido dos consecuencias principales: riesgo de recidiva axilar por presencia de enfermedad ganglionar y en segundo lugar, la estadificación errónea llevaría a una orientación incorrecta desde el punto de vista terapéutico. Es por ello que algunos autores consideraron que la BSGC realizada tras la QTNA no es una alternativa aceptable.

En el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-04)<sup>65</sup>, la tasa de recurrencia notificada en axilas clínicamente negativas sin LA fue del 18,6%, y el 75% de esas recurrencias aparecieron durante los dos primeros años de seguimiento. Datos más recientes sugieren que la BSGC es igual de precisa después de QTNA como antes de QTNA<sup>60-61,64-65</sup>, y de hecho, la práctica clínica a día de hoy incorpora ambos enfoques. Existen otras desventajas teóricas, como la del retraso de la terapia sistémica debido al procedimiento de BSGC<sup>66</sup> y la necesidad de dos intervenciones, aunque sus defensores consideran que tiene menores tasas de complicación (suele realizarse bajo anestesia local en entornos ambulatorios) y que no supone un coste significativo para el paciente.<sup>67</sup>

Fernández-González et al, en su estudio comparativo entre la BSGC antes o después de la QTNA obtienen tasas de BSGC-positiva del 41.7% y 12%, respectivamente<sup>76</sup>. Los autores asumen que la diferencia en la tasa de BSGC-positiva entre ambos grupos se debe, principalmente, a la respuesta al tratamiento sistémico primario (TSP); Sin embargo, también podría estar influenciado por un TFN más alta en el grupo post-QTNA, que algunos estudios estiman en un 15%.<sup>68</sup>

Al analizar los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes, se observa que tanto el porcentaje de visualización linfogammagráfica del GC (96.1%) como en la detección quirúrgica (98.3%), alcanzan los valores recomendados en el proceso de validación de la BSGC (al menos un 95% de tasa de identificación de los GC). Nuestros datos superan incluso las tasas consideradas en las condiciones clínicas habituales<sup>42-44</sup>. En otros estudios se obtuvieron identificaciones del GC inferiores al 95%. Rebollo-Aguirre et al<sup>69</sup> informó que la tasa de detección del 92,0% de su serie (n=88) y observaron que estas cifras son similares a las referidas en la literatura, tanto en mujeres con CM en estadios precoces como en pacientes tratadas con quimioterapia sistémica primaria<sup>70-75</sup>. Sin embargo, la serie de Rebollo incluye pacientes N0 (58%) y N1 (42%) al diagnóstico, siendo la tasa de detección en pacientes N0 del 98% frente al 83.8% del grupo N1 ( $p=0.015$ ).

Los principales inconvenientes que plantea la técnica de BSGC tras la QTNA es la disminución de la tasa de detección del GC y el aumento de la TFN respecto a cuando la BSGC se realiza antes de

la QTNA. Por otro lado, se ha considerado que la QTNA es un factor que puede interferir en la correcta identificación del GC debido a las posibles modificaciones producidas sobre la estructura del sistema de drenaje linfático, especialmente cuando existe una respuesta con destrucción de las células tumorales asociada a fibrosis en las vías de drenaje linfático<sup>48</sup> (y que hemos abordado de forma extensa en el *capítulo 7*).

### 7.2.2 BSGC antes o después de la QTNA.

Varios estudios sugieren que estadificar la axila después de QTNA mediante la técnica de BSGC es un predictor de la recurrencia local y regional más significativo que realizarla antes de la QTNA.<sup>77</sup> Fernández-González et al concluyen en su estudio comparativo (n=172)<sup>76</sup> que la técnica de BSGC realizada después de la QTNA demostró ser mejor que antes de la QTNA porque evitó las linfadenectomías, permitió el inicio más precoz de la QTNA y redujo el número de intervenciones quirúrgicas, obteniendo una tasa de identificación similar y sin un aumento en la tasa de recurrencias en el seguimiento posterior. Por otro lado, el metaanálisis de Mocellin et al establece una tasa de identificación promedio ponderada del 89.6% cuando la técnica de BSGC se hace tras la QTNA, frente a un 95% antes de iniciar la QTNA.<sup>27</sup>

Los grupos que defienden la BSGC antes de iniciar el tratamiento sistémico postulan que las vías linfáticas no están alteradas por la quimioterapia y la estadificación ganglionar es más adecuada de cara a evaluar la necesidad de radioterapia.<sup>78</sup> Por tanto, y aunque tras la introducción de la QTNA como opción terapéutica se ha cuestionado la validez de la BSGC en pacientes con CM que reciben tratamiento preoperatorio<sup>79</sup>, sin embargo, a la vista de resultados de grupos como el de Fontein et al<sup>80</sup>, Ruano et al<sup>54</sup>, ACOSOG Z1071<sup>24</sup> y Kuehn et al<sup>23</sup>, parece razonable realizar la BSGC tras QTNA en el CM, siempre que se lleve a cabo una adecuada evaluación de la respuesta a la QTNA. En nuestro estudio consideramos una evaluación adecuada la respuesta patológica según RCB de Symmans con la estadificación *yp* de la AJCC.



A pesar del efecto producido por la TSP sobre el sistema linfático, consideramos como adecuada la evaluación de la respuesta a la QTNA mediante el uso del método de RCB de Symmans con la estadificación *yp* de la AJCC para obtener una correcta estadificación mediante BSGC tras la QTNA.

La falta de un grupo de control en nuestro estudio donde se realizara BSGC antes de la QTNA no permite llegar a conclusiones analíticas, y debilita la potencia de nuestros resultados. Únicamente podemos concluir la necesidad de más estudios prospectivos aleatorizados que comparen BSGC antes y después de QTNA para aclarar estos problemas.

### 7.3 ¿Debemos agrupar específicamente a los subtipos moleculares en el contexto neoadyuvante?

#### Resumen

##### *Antecedentes*

La respuesta patológica completa (pCR) es la respuesta final en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante (NACT). Podría ser un resultado indirecto para la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia global (OS). Estudiamos el efecto de diversas variables como el estadio clínico del tumor (cT) y los subtipos moleculares sobre la pCR tras la NACT y su impacto sobre la OS y la DFS a los 5 años.

##### *Pacientes y métodos*

Estudio prospectivo con 179 mujeres con cáncer de mama cN0, tratadas con NACT (antraciclinas y taxanos) previa a cirugía con SLNB, realizándose linfadenectomía axilar ante la ausencia de drenaje del radiotrazador o resultado positivo en la SLNB. Todas recibieron esquemas de adyuvancia posterior a la cirugía. La respuesta patológica completa (pCR) se definió anatomopatológicamente según el estándar de la AJCC y el método RCB de Symmans. Los subtipos moleculares se categorizaron en cuatro grupos dependiendo de la expresión Her2 y receptores hormonales: HR-/Her+, HR+/Her2+, HR+/Her2- y TNBC. Se realizó un análisis de regresión logística univariable para evaluar el efecto del estadio cT y el subtipo molecular sobre la pCR, y un análisis de regresión logística multivariable para definir un modelo predictivo de pCR. Finalmente se analiza la muestra mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para calcular la OS y DFS a los 5 años según las variables predictivas estudiadas.

##### *Resultados*

En 179 pacientes, la tasa global de pCR fue del 38.5%. La expresión de Her2 (46.8% vs 32.3%; OR: 2.74,  $p=0.009$ ) y la ausencia de receptores hormonales (HR-) (54.4% vs 22.5%; OR: 3.80,  $p=0.0006$ ) fueron los predictores independientes más importantes de pCR. El subtipo HR-/Her2+ es el que mejores tasas de pCR obtuvo frente a los otros subtipos (59.4%;  $p=0.002$ ). El tamaño tumoral al diagnóstico  $\leq 30$ mm (49.5% vs 26.7%; OR: 1.81,  $p=0.01$ ) fue predictor independiente de una mayor tasa de pCR. La OS y la DFS fueron del 100% en todas las pacientes que alcanzaron la pCR. Las mejores tasas de OS y DFS la obtuvieron los tumores del subtipo HR-/Her2+.

##### *Conclusión*

Los predictores más importante de pCR en pacientes con cáncer de mama es el subtipo molecular y el tamaño tumoral. La respuesta a la NACT es la variable predictiva pronóstica más poderosa con el 100% de OS y DFS cuando se consigue la pCR. Existen diferencias significativas entre los cuatro subtipos moleculares que no consiguen la pCR, siendo el HR-/Her2 el que obtiene mejores tasas de DFS y el TNBC el de peores tasas. Es necesario una categorización de los subtipos moleculares basada en la respuesta a la NACT y en la supervivencia de esta población de pacientes con el objetivo de establecer estrategias terapéuticas individualizadas tras la NACT.

En el momento actual, se acepta que los subtipos moleculares basados en la IHQ tienen implicaciones en la respuesta a la quimioterapia y el pronóstico de las pacientes a largo plazo. Algunos factores adicionales como el Ki-67 permiten definir grupos de pacientes con tumores de baja replicación, como el Luminal A. Se necesita un análisis específico de estas agrupaciones según la IHQ y la capacidad de replicación para la población de mujeres candidata a TSP. Uno de los objetivos de nuestro estudio es analizar la adecuada agrupación de subtipos moleculares basados en la respuesta a la QTNA y los datos de supervivencia y recidiva que permitan establecer una utilidad predictiva.

### **7.3.1 Respuesta a la TSP y subtipo molecular**

Las pacientes que presentan una expresión Her2-positiva también presentan tasas de RpC más elevadas que las que presentan negatividad del Her2 (46.8% vs 32.3%;  $p=0.05$ ), aunque con menor significación estadística. Sin embargo, los tumores con expresión exclusiva de Her2 (con RH-negativo) muestran tasas de RpC del 59.4% frente a la tasa de 6.8% de los tumores con expresión exclusiva de RH (con Her2-negativo) ( $p<0.0001$ ). Este análisis diferenciado en cuatro subtipos moleculares sugiere que la presencia de RH-positivos influyen negativamente en la tasa de RpC de las pacientes que presentan, además, Her2-positivo, y que la expresión exclusiva de Her2 es el grupo que consigue significativamente mayores tasas de RpC.

Los resultados de nuestro estudio, en referencia al comportamiento de los diferentes subtipos moleculares a la QTNA, no sólo se sitúan en la línea de los estudios anteriores descritos, sino que llaman la importancia de tener en cuenta el estatus RH y Her2 como cuatro grupos individuales: RH-/Her2+, RH-/Her2-, RH+/Her2- y RH+/Her2+, dado su diferente comportamiento a la QTNA, además del impacto en la SG y la supervivencia libre de enfermedad.

### **7.3.2 Subtipo molecular y supervivencia**

Martelli et al<sup>82</sup> informan de resultados de SLE a los diez años en su grupo de TNBC del 63,7%, mientras que la SLE de diez años en su grupo de luminal A fue muy similar (67.5%). Este hecho lo explican basándose en que el 47,1% de sus casos de TNBC lograron una RpC, mientras que su grupo de Luminal A solo el 4,2% logró una RpC. Los autores presentan estos resultados como una indicación adicional de la QTNA, como importancia pronóstica de respuesta a la adyuvancia, ya que incluso los pacientes con pronósticos intrínsecamente buenos (luminal A) tienen resultados deficientes si no responden bien a la QTNA. Los autores sugieren que en todos los pacientes con T2 debería considerarse la QTNA, debido a la importante información pronóstica que proporciona. Una de las limitaciones del estudio de Martelli es el pequeño tamaño del grupo de BSGC después de la QTNA (n=77).

En nuestro estudio cabe destacar que la SLE a los 5 años para nuestro grupo de TNBC, considerado como buen respondedor a la QTNA (tasa de RpC del 51.7%), fue del 84.7%, mientras que SLE a los 5 años para el grupo RH+/Her2- fue del 73.3%, con una tasa de RpC de tan sólo el 6.8%. Argumentamos esta mayor diferencia de la SLE a la homogeneidad de los esquemas de QTNA y adyuvancia posterior en nuestro estudio.

Coates<sup>83</sup> expone la controversia al existir una fuerte evidencia en varios estudios<sup>84-87</sup> que la quimioterapia no agrega beneficios en comparación con la terapia endocrina sola en los subgrupos definidos como luminal A (una alta expresión de receptores estrogénicos, baja proliferación, y ninguna amplificación o sobreexpresión de Her2).<sup>88</sup>

En general, una población no seleccionada con CM y ganglios negativos al diagnóstico tiene una tasa de recurrencia entre el 20% y el 30% a los 10 años. Metzger-Filho et al encontraron una tasa global de eventos relacionados con el CM del 25% a los 12,5 años de seguimiento medio en su estudio de adyuvancia (n=1.951)<sup>89</sup>. Ellos definieron los diferentes subtipos moleculares de la siguiente manera: El tumor de un paciente se consideró triple negativo (TNBC) si los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) estaban ausentes y la expresión Her2 fue negativa; Her2-positivo si existía expresión del Her2 (subdividido en RE+/RP+ y RE-/RP-); Luminal A-like si RE- y/o RP+, Her2-negativo y Ki-67 menos del 14%; o Luminal B-like si RE o RP positivo, Her2-negativo y Ki-67  $\geq 14\%$ . El corte de 14% de Ki-67 fue seleccionado para resumir mejor los subtipos intrínsecos Luminal A y Luminal B.<sup>88</sup> Sus resultados de supervivencia en los distintos subtipos moleculares son similares a los informados en otros trabajos previos.<sup>90-94</sup> El tipo Luminal-A obtuvo significativamente mejor SLE y SG (86% y 89%) en comparación con los otros subtipos, y los subtipos TNBC (71% y 75%) y HER2 (73% y 77%). La gran limitación de estos resultados obedece a que las pacientes con subtipo HER2-positivo no recibieron trastuzumab adyuvante, por lo que la influencia de la terapia anti-Her2 en el pronóstico no tuvo su impacto en estos resultados.

Estos resultados, dado el pronóstico de recidiva de enfermedad en los casos de RH+ sin expresión del receptor Her2, nos obligan a considerar individualizar la indicación de cirugía inicial con adyuvancia posterior, prescindiendo de una QTNA, con el objetivo de extirpar la mayor cantidad de tejido tumoral de baja probabilidad de respuesta a este tipo de quimioterapia.

García-Tejedor et al<sup>67</sup> realizaron la técnica de la BSGC previamente a la QTNA, informando de resultados similares de la SG y SLE en los grupos BSGC positivos y BSGC negativos, justificándolo por la mejora del pronóstico inicial debido a la QTNA. La SLE difirió significativamente según los subtipos de tipo molecular y la respuesta QTNA, sugiriendo los autores que el pronóstico podría estar relacionado más con la biología del tumor y, en consecuencia, con la respuesta a la QTNA que con la afectación del GC. Esto refuerza las teorías actuales que sugieren que hay que priorizar los criterios moleculares o biológicos sobre los anatómicos. Además, algunos autores establecen que más probable que se produzcan recidivas en pacientes con tumores luminales.<sup>95-96</sup>

Martelli et al<sup>82</sup> que sugiere que el BSGC es preferible a la LA en pacientes con cT2N0 tras la QTNA, independientemente del estado axilar clínico antes de la quimioterapia, ya que el GC es negativo en la mayoría de ellas, frente a las desventajas de realizar una LA, con los mismos resultados de supervivencia. Sin embargo, los autores comunicaron una limitación en su estudio, dado que el estatus axilar no se determinó citológicamente sino por la exploración y la ecografía por varios médicos de experiencia heterogénea. En nuestro estudio, las pacientes ypT2N0 con GC negativa que resultaron éxitos fueron 3, y con recidiva de enfermedad fueron seis casos. Estos resultados mostraron una SG y SLE a los 8 años del 94.5% y 90.1%, respectivamente, en el grupo con BSGC negativa, frente a una SG y SLE a los 8 años del 79.9% y 49.2% en el grupo con BSGC positivo.

## 7.4 ¿Qué factores predictivos de respuesta a la TSP nos resultan útiles?

### 7.4.1 Respuesta a la TSP y tamaño tumoral al diagnóstico

Uno de los objetivos de este trabajo fue investigar si el estadio cT y el tamaño tumoral al diagnóstico son variables que tienen un impacto en la RpC, ayudando a su predicción tras la QTNA. Nuestros resultados demuestran que los estadios cT iniciales, así como un tamaño tumoral  $\leq 30$  mm al diagnóstico tienen tasas de RpC significativamente más altas que los estadios más tardíos (cT1-2 vs cT3-4;  $p=0.02$ ) y el tamaño tumoral  $>30$  mm ( $p=0.002$ ).

En nuestra muestra, el estadio cT conformado como cuatro grupos según el estándar de la AJCC fue un predictor estadísticamente menos potente que el tamaño tumoral en mm, analizado tanto como escala cuantitativa (z-score: 3.15;  $p=0.001$ ) como en dos grupos con el punto de corte de 30 mm. En el caso de cT1, cT2, cT3 y cT4, las tasas de RpC fueron 45.8, 40.7, 21.4 y 0%, respectivamente, mientras que el análisis cuantitativo del tamaño tumoral en mm muestra como la RpC disminuye progresivamente con el aumento del tamaño tumoral en mm (OD: 0.95; IC 95% [0.93-0.98];  $p=0.001$ ). Esta diferencia de significación estadística es atribuible a la heterogeneidad de la muestra debido a la diferencia porcentual de sujetos en cada grupo cT (ausencia de distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov;  $p=0.009$ ).

La relación entre el tamaño del tumor de mama y la RpC había sido estudiada antes, demostrando que los tumores más pequeños tienen más probabilidades de responder a la quimioterapia que los tumores más grandes<sup>97</sup> y que el grado de respuesta es inversamente proporcional al tamaño inicial del tumor para tumores mayores de 30 mm<sup>98</sup>.

En cuanto a la relación entre el estadio cT y conseguir tasas de RpC, Goorts et al<sup>99</sup> enfatizan la importancia de tener en cuenta el estadio cT al estimar la probabilidad de RpC al informar de tasas de RpC de cT1:31, cT2:22, cT3:18 y cT4:17% ( $p=0.001$ ).

Los resultados de nuestro estudio, que están muy en la línea de los estudios descritos anteriormente, tanto en referencia al tamaño tumoral como al estadio cT.

Por otro lado, algunos autores animan a utilizar la QTNA en pacientes con CM estadio temprano, debido a mejor respuesta a ésta y con el objetivo de una cirugía más segura y menos extensa<sup>5,97,100</sup>. Sin embargo, se publican nuevas perspectivas, especialmente para los tumores pequeños (T1-T2) con alta probabilidad de alcanzar RpC, donde opciones como la cirugía mínimamente invasiva, la crioablación<sup>101</sup> o incluso la espera vigilante<sup>102-103</sup> son propuestas.

Por lo tanto, los objetivos de la investigación futura son explorar las posibilidades de una espera vigilante y segura para un grupo seleccionado de pacientes con CM que logran una RpC y, con ello, buscar técnicas de imagen suficientemente precisas para estimar el tamaño del tumor residual y predecir la RpC<sup>104</sup>.

### **7.4.2 Respuesta a la TSP y subtipo moleculares**

Respecto a los subtipos moleculares del tumor y la respuesta a la QTNA, algunos autores informan que las pacientes con CM negativo para HER2 con tumores de menor tamaño tenían más probabilidades de lograr una RpC que las que tenían tumores de mayor tamaño<sup>100</sup>, o que un paciente con un tumor triple negativo tendría mayor probabilidad de RpC siendo cT2 que cT3<sup>99</sup>.

En nuestra muestra la tasa de RpC en las pacientes con tumores que presentan RH-negativo llega a ser de 54.4% frente a una tasa de RpC de 22.5% en el grupo RH-positivo ( $p < 0.0001$ ), indicando la mejor respuesta a la QTNA de los primeros.

El análisis global de estos resultados sugieren que el tamaño tumoral al diagnóstico, medido por ecografía, y los cuatro subtipos moleculares (RH+/- y Her2+/-) son los predictores independientes más importantes de RpC a la QTNA.

### **7.4.3 ¿Es la respuesta patológica completa un factor de buen pronóstico?**

El objetivo secundario de nuestro trabajo fue analizar el efecto de la RpC por etapa de cT sobre la SG y la SLE. Estudios retrospectivos ya demostraron que la RpC se puede utilizar como indicador predictivo para la SG y la DSF<sup>150-154</sup>. El metaanálisis de Cortazar et al<sup>155</sup> informó de una asociación entre RpC y mejor SLE y SG, pero un aumento en la frecuencia de RpC entre los grupos de tratamiento no se pudo validar como un criterio de valoración que sustituyera un análisis de supervivencia basado en SLE y la SG. Esto puede explicarse por la heterogeneidad de los regímenes de tratamiento en los estudios de este metanálisis, que compromete una asociación entre la RpC y la supervivencia. Otros autores informaron de tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con RpC de hasta un 20% mayor en comparación con los pacientes sin RpC, sin que este efecto positivo de la RpC sobre la SG a 5 años no estuviera presente para los tumores cT1 y sólo fuera estadísticamente significativo en los tumores cT2 (SLE) y cT4 (SLE y SG)<sup>156</sup>. Los autores explican esta ausencia de efecto en que el pronóstico de la mayoría de los estadios cT1 ya es tan favorable que su beneficio de lograr la RpC es pequeño, y que la selección de los cT1 para QTNA difiera de los tumores cT2-4 y sólo afecta a un pequeño grupo de pacientes.

Martelli et al<sup>82</sup> también informaron que sus resultados de SG y SLE fueron mejores entre los pacientes que lograron una RpC en la mama (22.7% del total). Los ensayos NSABP B-18 y B-27<sup>157</sup> también encontraron que los pacientes que lograron una RpC tuvieron un SLE y SG significativamente superior a los pacientes que no lo hicieron.

Algunos autores demuestran que lograr la RpC no elimina por completo la recurrencia a largo plazo. El hecho de que en otros estudios se obtengan tasas de recurrencia de enfermedad en pacientes que han alcanzado la RpC se atribuye, entre otros, al diseño retrospectivo y a la falta de

registro de los esquemas exactos de QTNA, además del desconocimiento del grado del tumor y la falta de evidencia microscópica de tumor invasivo en las muestras de anatomía patológica. Por ello, en el diseño de nuestro estudio tomamos en cuenta estas variables de forma prospectiva.

En nuestro estudio obtenemos una SG y SLE a los 5 y 8 años del 100% en el grupo de mujeres que alcanzó la RpC, independientemente del tamaño tumoral al diagnóstico y del subtipo molecular. La fortaleza de estos resultados se atribuyen a una muestra de pacientes bien seleccionadas, con alto grado de homogeneidad en los esquemas quimioterápicos, y con un registro exhaustivo del número de ciclos administrados y causas de interrupción de éstos. Estos resultados se basan en un grupo de 69 pacientes que alcanzan la RpC, que comprenden el 38.6% de la muestra total, y que recibieron un esquema estándar, donde todas las que lo precisaban recibieron terapia hormonal y anti-Her2, y la QTNA se basaba en antraciclinas y taxanos en un 92.7%, y dónde sólo fue incompleta en 4 casos (por omisión del último ciclo en 3 casos por intolerancia y dos ciclos en un caso por excelente respuesta).

Por otro lado, y según la literatura, podría haber una pequeña diferencia en el pronóstico entre pacientes con y sin componentes *in situ* después de QTNA<sup>153</sup>. En base a estas evidencias, otra fortaleza de nuestro estudio es el registro de todas las variables del análisis anatomopatológico de las muestras remitidas al Servicio de Anatomía Patológica, ofreciendo datos exactos de estadificación *yp* de la AJCC y RCB de Symmans, tras la QTNA. En base a nuestros datos, obtenemos una SG y SLE a los 5 y 8 años del 100% en el grupo de mujeres que presentaba un componente ‘*in situ*’ en las muestras remitidas al Servicio de Anatomía Patológica, y que correspondían al estadio *ypTis* de la AJCC y la categoría RpC del RCB de Symmans. Por tanto, debemos comunicar que, en nuestro estudio, todas las mujeres (19) que presentaron componente ‘*in situ*’ (*ypTis*) mostraron los mismos excelentes resultados de SG y SLE a los 5 y 8 años respecto las que consiguen una RpC completa, categorizada como *ypT0* de la AJCC.

## 7.5 ¿Es posible predecir el resultado de la BSGC tras la TSP?

Este estudio identificó factores que se conocen antes de la intervención y que predicen el resultado negativo de la BSGC después de QTNA en pacientes con CM cN0. Otro objetivo principal de nuestro trabajo consistió en detectar las variables predictivas con suficiente significación y establecer un modelo predictivo del resultado de la BSGC tras la QTNA.

### 7.5.1 Técnicas de imagen y resultado de la BSGC

Aunque se ha demostrado la eficacia diagnóstica de la RM y [<sup>18</sup>F]18F-FDG PET/CT, y algunos autores lo han considerado en su cohorte para la evaluación axilar al diagnóstico<sup>105</sup>, no se realizó a todas las pacientes de nuestra serie al no considerarse una técnica de uso rutinario para la evaluación axilar antes de la QTNA. Así, consideramos la validación actual de los resultados en base al uso protocolizado de la ecografía axilar ± FNA para la estadificación axilar inicial previa a la QTNA.

Van der Noordaa et al<sup>105</sup> estudiaron un grupo de pacientes con CM que recibieron QTNA, quienes se sometieron a imágenes de ultrasonido axilar, RM y [<sup>18</sup>F]18F-FDG PET/CT, con la realización de punción-aspiración con aguja fina en ganglios sospechosos. Encontraron que el subtipo molecular del tumor y la respuesta a la QTNA valorada por MRI (RrC) de la mama eran fuertes predictores de resultado negativo en la BSGC después de la QTNA. Los autores informaron de tasas de BSGC-negativa del 97% en los subtipos moleculares Her2 y TNBC. Los autores justificaron que es un método de estadificación regional preciso y sensible.<sup>106-108</sup> Sin embargo, la capacidad de PET/CT para identificar metástasis en los ganglios depende de la captación adecuada del <sup>18</sup>F-FDG por parte del tumor de la mama. En consecuencia, los pacientes en los que el tumor de la mama no tenía avidéz por la <sup>18</sup>F-FDG en el PET/CT tuvieron una tasa más baja de ypN0 que los tumores que sí presentaban avidéz por la <sup>18</sup>F-FDG (75% vs 87.5% por ciento;  $p=0.044$ ). Los autores añaden que deberían considerarse otras técnicas de imagen complementarias, como la ecografía, en pacientes con tumores de mama que presentan un bajo metabolismo glucídico en el PET/CT.

Una limitación en nuestro estudio es que no se realizó RM ni [<sup>18</sup>F]18F-FDG PET/CT a todas las pacientes tras la QTNA, por lo que nos resulta imposible valorar la variable de RrC en nuestra serie.

### 7.5.2 Subtipo molecular y resultado de la BSGC

Van der Noordaa et al<sup>105</sup> informaron que el 95.5% de los pacientes que presentaron RrC de mama en la MRI obtenía resultado negativo en la BSGC (ypN0) después de QTNA. Al estratificarlo por el subtipo molecular, la RrC de mama en la MRI se asoció significativamente con ypN0 en pacientes con tumores de HER2 positivos, por otro lado, esta asociación no fue significativa en los tumores RH+/ Her2- ni en los TNBC. En pacientes con TNBC, el propio subtipo molecular fue un predictor

tan fuerte de *ypN0* que *RrC* de la mama en la MRI no contribuyó aún más a la predicción del resultado de la BSGC.

En nuestro estudio, la tasa de GC-negativa fue del 93.3% en el grupo con expresión exclusiva del Her2 (RH-/Her2+), 89.7% en el grupo TNBC, y del 80% en el grupo RH+/Her2+ (85.3% en el grupo total con expresión Her2, independientemente de la expresión de RH). Estos resultados se diferencian significativamente de la tasa presente en el grupo de RH+ que no expresa Her2, siendo de un 55.8% de BSGC-negativa.

Nuestros significativos resultados respecto la asociación del índice RCB de Symmans y el subtipo molecular del tumor están en la línea de los resultados de Van der Noordaa et al<sup>105</sup> en cuanto al valor del subtipo molecular como herramienta predictiva de *RpC* en la mama y tasa de BSGC-negativa.

### **7.5.3 Respuesta patológica de la mama y resultado de la BSGC**

Tadros et al<sup>109</sup> mostraron en su serie que el 99.2% (131/132) con tumores *cT1-2 cN0* Her2 positivos y el 94.3% (149/158) con *cT1-2 cN0* TNBC tuvieron una estadificación patológica de *ypN0* después de la QTNA. Todos los pacientes con estadificación axilar de *cN0* que alcanzaron *RpC* en la mama tuvieron un resultado negativo en la BSGC.

Estos resultados fueron validados recientemente por Barron et al<sup>110</sup> en su serie del National Cancer Database (30.821 pacientes), que informaron tasas de BSGC-positivo de menos del 2% en pacientes *cN0* con tumores Her2 positivo y TNBC que obtuvieron una *RpC* de mama. Murphy et al<sup>111</sup> identificaron el subtipo molecular del tumor como el predictor más fuerte de *ypN0* en pacientes *cN0*, con un 5.2% en el grupo ER-/Her2+, 3.9% en el grupo TBC y 2.4% para tumores ER+/Her2+ ( $p<0.001$ ). La tasa global de *ypN0* en este estudio fue del 78%. Una limitación de este estudio es que la valoración mediante ecografía axilar antes de la QTNA no se documentó. Van der Noordaa et al<sup>105</sup>, al comparar sus resultados, justifican su mayor tasa de *ypN0* (85.5%) por esta limitación. En este sentido vale la pena señalar que la realización de ultrasonografía axilar ( $\pm$  FNA en casos sospechosos) protocolizada es más confiable y sensible al determinar el estado de los nodos linfáticos axilares.<sup>112-114</sup>

En nuestro estudio, ningún caso de subtipo molecular RH-/Her2+ que alcanzó la *RpC* de la mama obtuvo un resultado positivo en la BSGC. Los únicos dos casos que obtuvieron una BSGC positiva con *RpC* de la mama fueron por células aisladas en un único ganglio centinela de tres extirpados. Una paciente presentaba un subtipo molecular RH+/Her2+ (*ypTisN0(i+)*) y la otra presentaba el subtipo TNBC (*ypT0N0(i+)*). En la línea de los estudios de Tadros y Barron, las tasas de BSGC-positivo en los casos de *RpC* de la mama fue del 0% en Her2+ exclusivo (con RH-), del 3.3% (1/30) en el grupo TNBC y del 5.9% (1/17) en el grupo ER+/Her2+. La tasa global de *ypN0* en nuestro estudio fue del 79.5%, acorde con los resultados de Murphy et al, y teniendo en cuenta que nuestro estudio sí contempló la ecografía axilar diagnóstica de rutina, con la realización de FNA de los ganglios sospechosos.

Tadros<sup>109</sup> y Barron<sup>110</sup> incluyeron únicamente tumores cT1-2 en sus estudios. Van der Noordaa et al<sup>105</sup>, además, incluyeron a 68 pacientes con tumores cT3 al diagnóstico. Estos pacientes tenían tasas más bajas de ypN0 que aquellas con tumores cT1 o cT2 (77%, 95% y 86.1%, respectivamente;  $p=0.017$ ). Sus hallazgos mostraron que las tasas ypN0 eran muy altas en todos los pacientes con tumores del subtipo molecular TNBC y Her2+, y en todos ellos se logró una RrC o RpC de la mama, independientemente de la estadificación cT.

En nuestro estudio también incluimos a 14 pacientes cT3, obteniendo tasas de RpC de la mama del 21.4%, frente al 45.8% en tumores cT1 y 42.2% en tumores cT2. Ninguna de las 6 pacientes cT4 incluídas en el estudio presentó RpC en la mama. Sin embargo, las tasas de ypN0 fueron del 91.7% en los cT1, 78% en los cT2, 85.7% en los cT3 y del 50% en los cT4.

## 7.6 ¿Es posible evitar la técnica de BSGC en algunos casos seleccionados?

La técnica de la BSGC tiene el potencial de identificar a aquellas pacientes que no se beneficiarán de la LA, permitiendo evitar la morbilidad asociada a la misma, es decir, aquellos pacientes que presentan un GC negativo en el análisis histopatológico<sup>115-116</sup>. Incluso, si se consiguieran tasas de recidiva axilar con BSGC-negativa del 0%, en determinados grupos seleccionados de mujeres que han recibido TSP, podría hacer que esta técnica fuera prescindible.

### 7.6.1 Recidiva axilar con resultado negativo en la BSGC

Ambos métodos, la BSGC y la LA, muestran una tasa de falsos negativos similar, en torno al 5%<sup>117</sup>. Una forma de evaluar la fiabilidad de la BSGC consiste en seguir a largo plazo a los pacientes con el objeto de detectar la tasa de recidiva axilar (RA) después de un resultado negativo del GC sin llevar a cabo la LA. Se han publicado en la literatura, hasta el momento actual, numerosos artículos en los que se estudiaban las RA después de un GC negativo sin LA posterior, variando la tasa de RA entre 0-2,7%. En general se considera un porcentaje de recurrencia ideal por debajo de un 2,3%<sup>118</sup>, siendo la nuestra del 0%. Si no hubiéramos diagnosticado correctamente el verdadero GC y si hubiéramos tenido una tasa de falsos negativos desconocida, deberíamos haber observado entre un 2-12% de pacientes con RA<sup>119-120</sup>, que serían entre 2-11 pacientes.

Si comparamos nuestro estudio con otros publicados, similares en cuanto a número de pacientes y tiempo de seguimiento clínico, se evidencia un número de RA menor de 3, aunque en la mayoría de ellos se evidencia al menos una RA. Un estudio similar al que nos ocupa fue publicado por Kokke et al.<sup>116</sup> presentando un caso de RA, así como otro publicado por Ruano Perez et al.<sup>121</sup> muestra 3 casos de RA. Existen otros estudios en los que, como nosotros, no observaron ningún caso de RA con BSGC-negativa, como el Sampol et al., Domenech et al.<sup>122</sup>, el de Bañuelos et al.<sup>123</sup> o el de Martelli et al.<sup>82</sup> que sugiere que el BSGC es preferible a la LA en pacientes con cT2N0 tras la QTNA, independientemente del estado axilar clínico antes de la quimioterapia, ya que el GC es negativo en la mayoría de ellas, frente a las desventajas de realizar una LA, con los mismos resultados de supervivencia. Sin embargo, los autores comunicaron una limitación en su estudio, dado que el estatus axilar no se determinó citológicamente sino por la exploración y la ecografía por varios médicos de experiencia heterogénea.

En un metaanálisis llevado a cabo en referencia a este tema por Van der Ploeg et al.<sup>118</sup> se analizaron 48 artículos, agrupando un total de 14.959 pacientes con CM con axila clínicamente negativa y BSGC-negativa sin vaciamiento axilar subsiguiente. La media de recurrencias axilares publicada en este metaanálisis es del 0.3% con un periodo de seguimiento medio de 34 meses. La baja tasa de RA encontrada en nuestro estudio no puede ser asociada al tiempo de seguimiento medio, ya que es superior a la media de seguimientos publicados, de 34 meses, siendo la de nuestra serie de 51 meses desde el diagnóstico y de 43 meses desde la cirugía.

El estudio NSABP-B04 informó de que el 75% de las RA se producían en los 2 primeros años tras la cirugía.<sup>124</sup> No obstante, la media de seguimiento de nuestro estudio de 43 meses (rango 27-73) puede ser corto para obtener conclusiones definitivas debido al dilatado curso clínico de la propia enfermedad. En un estudio de pacientes con CM que se sometieron a LA, el tiempo medio hasta la RA fue de 77 meses (rango de 10-353 meses).<sup>125</sup>

Es importante señalar que no todas las pacientes con ganglios metastásicos no extirpados desarrollan enfermedad clínica axilar evidente. Es decir, es posible que un número de metástasis ocultas nunca lleguen a hacerse clínicamente evidentes. Esta hipótesis fue propuesta al amparo de un informe de seguimiento de 5 años de un ensayo previo de 435 pacientes con carcinoma menor de 12 mm que fueron tratadas quirúrgicamente sin disección axilar. Este estudio mostró que la tasa de metástasis axilares evidentes era mucho menor de lo esperado.<sup>126</sup>

De hecho varios estudios retrospectivos y prospectivos sugieren que solo un tercio de la metástasis de CM en la axila desarrolla una enfermedad axilar clínicamente relevante.<sup>127-128</sup>

Otro de los factores que puede explicar la baja tasa de RA es el uso de tratamiento sistémico adyuvante, que ha mostrado capacidad para disminuir el riesgo de recurrencia locorregional.<sup>127-128</sup>

En nuestro estudio las pacientes fueron seleccionadas en base a esquemas quimioterápicos establecidos o de ensayo clínico, donde todas las que lo precisaban recibieron terapia hormonal (96.6% en un entorno adyuvante) y anti-Her2, y la QTNA se basaba en antraciclinas y taxanos en un 91.6%, y dónde sólo fue incompleta en el 5% (9 casos: siete por toxicidad, uno por escasa respuesta y otro por excelente respuesta). Todas las pacientes de la serie iniciaron terapia sistémica adyuvante tras la cirugía.

Además, el incremento en el uso de técnicas de ultrasonido preoperatorias junto con punción aspiración con aguja fina (PAAF) permite identificar pacientes con adenopatías relativamente grandes, aunque todavía no palpables, afectadas por metástasis, lo que resultaría en una LA.<sup>129</sup> Sin las técnicas de ultrasonido estos pacientes habrían sido sometidas a la técnica de la BSGC. Como ejemplo, en una serie de 653 pacientes, la tasa de detección preoperatoria de afectación axilar fue del 23% utilizando las técnicas de ultrasonido junto con la PAAF, evitando la necesidad de una segunda operación en 150 mujeres.<sup>130</sup> No obstante, la eficacia de este proceso es muy variable entre centros debido a que la exactitud del examen con la técnica de ultrasonidos es muy operador-dependiente. Un metaanálisis concluye que la evaluación preoperatoria mediante ultrasonidos y PAAF tiene mayor utilidad clínica cuando se utiliza en casos con mayor riesgo subyacente de tener metástasis en los ganglios linfáticos axilares.<sup>131</sup>

Los resultados observados en la literatura y los de nuestro estudio revelan que el procedimiento de la BSGC es fiable, seguro y definitivo para la valoración del estado axilar, e incluso sugieren que está mejorando el control locorregional de la enfermedad desde que se aplica clínicamente, respecto a la etapa previa de LA, como muestra el estudio randomizado del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos<sup>132</sup>, que a los 6 años de seguimiento no encuentra diferencias significativas en cuanto a recaídas locorregionales entre las pacientes con BSGC como único procedimiento y aquellas a las

que se realizó BSGC y LDN. Concluyen que el procedimiento de BSGC, sin LA, ofrece excelente control locorregional de la enfermedad en las pacientes con CM en estadio inicial con menos de 3 GC positivos, tratadas posteriormente con radioterapia, particularmente en mujeres con tumores con receptores de estrógeno positivos. No obstante, este ensayo ha sido criticado por una serie de deficiencias metodológicas entre las que se incluyen: cierre prematuro del reclutamiento por escasa tasa de eventos, inadecuación en la estimación de la población necesaria para conseguir el valor estadístico adecuado respecto a supervivencia (debido al escaso reclutamiento), 20% de pérdidas en el seguimiento y no diferenciación entre el tamaño de las metástasis.

En este contexto, Kim et al.<sup>132</sup> demuestran tasas equiparables de supervivencia en 1.196 pacientes con GC negativo independientemente de que se realizara o no LA. Los resultados de ensayos amplios randomizados como el NSABPB-32<sup>19</sup>, que siguieron la evolución de 3.986 pacientes con GC negativo, comparando aquellos a los que no se realizó más tratamiento quirúrgico axilar y aquellos con LDN no observó diferencias significativas en supervivencia global (90,3 frente a 91,8%) y libre de enfermedad (81,5 frente a 82,4%), ni en tasa de recurrencias ganglionares (inferior al 1% en ambos grupos), después de 8 años de seguimiento, aún corrigiendo por la terapia adyuvante administrada, y asumiendo un porcentaje similar de falsos negativo en el primer grupo que los identificados en la LA del segundo grupo. Concluyen que cuando el GC es benigno, el procedimiento de BSGC es un tratamiento apropiado, seguro y eficiente en el CM clínicamente N0.

El ensayo NSABP B-27<sup>59</sup> informó de una tasa de falsos negativos (TFN) de la BSGC del 10.7% en pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante; y en Z1071<sup>24</sup>, que reclutaron pacientes con afectación ganglionar probada por biopsia antes de la QTNA, la TFN fue 12.6%, superior al umbral preestablecido en el estudio del 10%, y los autores se posicionaron en contra de la técnica de BSGC en estos casos. En el estudio Sentina<sup>23</sup>, entre los pacientes con CM cN1 (brazo c) que se convirtieron a cN0 después de la quimioterapia primaria y recibieron BSGC y LA, la TFN fue del 14,2%, considerándose demasiado alto para que la BSGC fuera aconsejable. Marterlli et al<sup>82</sup> informaron en su estudio (n=139) que, a pesar de la TFN relativamente alta de su estudio (11.3; 95% CI: 4.7-21.9%), sus resultados aún sugieren que el BSGC estaría justificada en pacientes que son cN0 después de la QTNA. Galimberti et al, en su estudio retrospectivo, consideraron que en pacientes cN0 al diagnóstico que respondieron bien al tratamiento neoadyuvante (*ypT0*), la BSGC-negativa fue un predictor significativo de un buen pronóstico del estatus axilar, reflejando éste con precisión.<sup>133</sup>

En pacientes que han recibido QTNA, el estado ganglionar tras el tratamiento parece ser el factor pronóstico más importante.<sup>69</sup> Tanto es así que las pacientes con RpC en la mama pero con persistencia de enfermedad residual en ganglios axilares tienen una evolución significativamente peor que aquellas pacientes con ganglios negativos y tumor residual en la mama.<sup>81</sup>

## 7.6.2 Omisión de la BSGC

Cuando se analizaron los resultados según el subtipo molecular, independientemente de la respuesta a la QTNA, obtuvimos significativas tasas de *yp*N0 en los subtipos Her2+ exclusivo (88%-100%) y TNBC (87.5%-100%), frente a los otros subtipos con RH+, y en todos los grupos de estadificación *c*T, incluido el *c*T4, sin que existieran diferencias significativas entre grupos.

Esto indica que el criterio fundamental para decidir la omisión de la estadificación axilar después de la QTNA mediante la técnica de BSGC es el subtipo molecular del tumor, y que podría considerarse, incluso, en pacientes seleccionados con estadificación *c*T3. Para los casos *c*T4 no existe evidencia suficiente y deben ser necesarios estudios bien diseñados que discutan adecuadamente el comportamiento tumoral y axilar en estos estadios más avanzados para proponer omitir la estadificación axilar, a pesar de una excelente respuesta a la QTNA.

La limitación de nuestro estudio que pudiera aportar luz a esta cuestión es la baja muestra de pacientes en los grupos *c*T3 (14) y *c*T4 (6), a pesar que ninguna paciente *c*T3-4 con subtipo molecular TNBC y RH-/Her2+ presentara BSGC positiva, independientemente de la respuesta a la QTNA. Sin embargo debemos señalar que, de estas 20 pacientes, una con un tumor TNBC de *c*T3 (51mm), respuesta parcial a la QTNA (RCB-II de Symmans; *yp*T1*c*N0) y BSGC negativa presentó progresión de la enfermedad a los 40 meses del diagnóstico por metástasis óseas, siendo éxitus a los 44 meses del diagnóstico sin haber presentado evidencia de recidiva axilar en ningún momento del seguimiento.

Varios ensayos están investigando actualmente la necesidad de BSGC en pacientes con CM *c*N0. En ensayo SOUND (Sentinel node versus Observation after axillary UltraSOUND) aleatoriza a los pacientes con estadio *c*N0 al diagnóstico (mediante ecografía axilar negativa y/o con FNI de un ganglio sospechoso con ausencia de células malignas) que se tratan con cirugía conservadora de la mama y radioterapia, iniciado en 2012, esperando sus resultados para finales de 2021.<sup>134</sup> En el ensayo BOOG2013-08<sup>135</sup> se incluyen pacientes con tumores *c*T1-2 N0 valorados con ecografía axilar y/o con FNI de los ganglios sospechosos con ausencia de células malignas) que se someten a tumorectomía y radioterapia, y posteriormente se aleatorizan en dos grupos: BSGC y no-BSGC. Los pacientes tratados con QTNA también son elegibles para su inclusión en BOOG2013-08, independientemente del momento de realización de la BSGC. En este estudio, los resultados de ITC en la BSGC se consideraron positivos, en contraste con los ensayos SENTINA y American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z07145, trabajos en los que se las células tumorales aisladas en la BSGC se consideraron negativas para invasión tumoral. Otros autores también han considerado en sus trabajos la positividad del GC frente a células tumorales aisladas.<sup>105</sup>

Los resultados relacionados con la asociación entre las ITC, recidiva locorregional y supervivencia son controvertidos.<sup>136-138</sup> Dado que el objetivo era evaluar la omisión de la estadificación axilar después de la QTNA, decidimos que la presencia de células tumorales debía tenerse en cuenta como casos que requerirían de esa necesidad de estadificación axilar. Más aún, a la luz de nuestros datos

de supervivencia, encontramos casos en que la presencia de micrometástasis y células tumorales aisladas se relacionaron con recidiva local. Sin embargo, no obtuvimos ningún caso de recidiva axilar. En concreto, de los 6 casos con presencia de células tumorales aisladas en un único GC, dos casos (uno TNBC y otro RH+/Her2-) presentaron recidiva local (sin afectación axilar) a los 20 y 37 meses desde el diagnóstico, respectivamente, progresando la TNBC a éxitus (a los 26 meses del diagnóstico de la recidiva) por la propia enfermedad (casos 10 y 114). De los cinco casos con resultado de micrometástasis, una paciente RH+/Her2+ a la que se le había practicado una LA que resultó negativa para LN metastásicos, desarrolló recidiva local a los 47 meses del diagnóstico (Caso 27).

Además, en nuestro estudio, el número medio de GC extirpado fue aceptable (2.2), por lo que este hecho no sería atribuible a una hipotética mayor tasa de FN. Además, debido a la muy baja tasa de positividad nodal en algunos subgrupos, los intervalos de confianza de los porcentajes de pacientes con GC negativos fueron relativamente grandes.

Finalmente, nuestra población de estudio comprendió un grupo seleccionado, ya que todos los pacientes se sometieron a imágenes de ultrasonido axilar  $\pm$  FNA al diagnóstico, además de unos esquemas de QTNA homogéneos en toda la serie y una evaluación patológica post-QTNA mediante estadificación AJCC y RCB de Symmans.

La necesidad o no de cirugía en pacientes que alcanzan una RpC en la mama es un campo que se está investigando en estos momentos y ya se han publicado resultados al respecto. El ensayo MICRA publicado recientemente (Minimally Invasive Complete Response Assessment - NTR6120, mostró que las biopsias realizadas en pacientes que habían conseguido la RrC mediante MRI resultaban falsamente negativas en el 37% (29/78). El análisis multivariable asociado a la TFN de las biopsias mostró un aumento en los subtipos Her2+ exclusivo (con RH-) y en los TNBC (TFN: 71% y 55%, respectivamente;  $p=0.058$ ) y en lesiones patológicas más pequeñas (6 mm vs 15 mm: 0.93, 95% CI [0.87-1.00];  $p=0.051$ ). Los autores exponen que las biopsias falsas negativas tenían menos enfermedad residual en las muestras quirúrgicas que los pacientes con biopsias verdaderas positivas, y con mayor frecuencia de los subtipos Her2+/RH- y TNBC, que son los subtipos que mejor responden a la QTNA. Por lo tanto, estos factores predictivos de un resultado FN presentan el mismo mecanismo causal: los errores de muestreo en la toma de biopsias se producen con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad residual mínima después de la QTNA. A la luz de estos resultados los autores consideran que las biopsias guiadas por ultrasonido no son lo suficientemente precisas para identificar la RpC de mama en pacientes que han mostrado una respuesta completa en la MRI después de la QTNA, por tanto, consideran que no es seguro omitir la cirugía mamaria dependiendo de los resultados de las biopsias en estos pacientes.<sup>139</sup>

Además del ensayo MICRA, otros estudios anteriores enfatizan que las modalidades de imágenes actuales, incluida la RM, no son lo suficientemente precisas como para identificar a los pacientes con RpC para la omisión de la cirugía.<sup>140-141</sup>

Otros ensayos ha publicado recientemente sus resultados actualizados: los ensayos MDACC, Seúl, University Hospital<sup>142</sup>, y del Royal Marsden Hospital<sup>143</sup>, el ensayo RESPONDER (NCT02948764) de la Universidad de Heidelberg<sup>144</sup>, y el ensayo NRG-BR005 (NRG Oncology)<sup>149-150</sup>. Todos ellos han evaluado la precisión de las biopsias después de la QTNA en la identificación de los casos de RpC.<sup>145-146</sup> En los dos primeros se informaron de una TFN general del 19% en 159 pacientes.<sup>142-143</sup> En el ensayo RESPONDER se evaluaron 398 pacientes en el análisis interim en el que se informó de una TFN del 18%<sup>144</sup>, y en el ensayo NRG-BR005 obtuvieron una TFN del 50%<sup>149-150</sup>. van Loevezijn et al<sup>139</sup> atribuyen estas diferencias de TFN a los criterios de selección y las diferentes técnicas de obtención de muestras de biopsia. Los ensayos MICRA y NRGBR005 fueron los únicos que utilizaron DCE-MRI para seleccionar a los pacientes con respuesta a la QTNA.

Además, tal como hemos observado en nuestra serie, aunque la correlación es fuerte, la RpC de la mama (*ypT0*) no excluye completamente la presencia de metástasis de los ganglios linfáticos (*ypNx*).<sup>109</sup> Varios estudios están investigando actualmente la omisión de la cirugía axilar después de la QTNA.<sup>171-172</sup> Estos trabajos en curso pueden arrojar luz en la propuesta de omitir la técnica de BSGC en pacientes que han presentado una RpC en la mama, dado que sería una conducta simultánea a la omisión de la cirugía mamaria, siempre que los datos de TFN sean clínicamente asumibles.

En este sentido aún se desconoce el valor de corte óptimo de FNR para biopsias mamarias posteriores a la QTNA que identificarían la RpC con una tasa de recurrencia clínicamente aceptable. Los investigadores de la MDACC ya han iniciado un ensayo (NCT02945579) en el que se omite la cirugía mamaria en pacientes con subtipo TNBC y Her2 positivos en estadíos tempranos, y que tienen al menos 12 biopsias negativas. El objetivo es una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 100%.<sup>173</sup>

Otro ensayo en marcha es el estudio ASICS (Avoiding Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy)<sup>171</sup>, donde se evita la técnica de BSGC en pacientes seleccionados con estadío *cT1-3 cN0* de los subtipos Her2+ y TNBC que logran una RrC evaluada con MRI después de la QTNA. El objetivo final primario es medir la incidencia de recurrencia axilar, siendo los secundarios la SG y la SLE.

En nuestro estudio, el subtipo de tumor y la RpC en la mama fueron las características predictivas de mayor fuerza en el resultado negativo de la BSGC después de la QTNA. Omitir BSGC podría considerarse en pacientes se los subtipos TNBC y HER2+ (con RH-) que logran una RpC en la mama si se mide con técnicas de imagen y biopsias dirigidas siempre que obtengan TFN aceptables.

## 8. Conclusiones

1. En el presente trabajo, la técnica de BSGC con doble trazador y detección con sonda gammadetectora intraoperatoria superó los valores recomendados (95%) para esta población de mujeres, cumpliendo con el estándar exigido. En ausencia de datos comparativos, consideramos que la inyección intradérmica periareolar podría obtener un mejor drenaje del radiotrazador respecto las técnicas intra- o peritumorales, cuando está implicada la QTNA.
2. Debido a la destacable ausencia de recurrencia axilar en los casos de BSGC negativa, este estudio concluye que la técnica desplaza a la linfadenectomía axilar (ALD), y específicamente, que la SLNB después de la QTNA es un tratamiento adecuado, seguro y efectivo para la estadificación axilar en cN0 al diagnóstico.
3. Los datos observados de ausencia de recidiva local en los casos de RpC, permiten concluir que la cirugía realizada en un entorno de alta fibrosis y ausencia de tumor visible es segura para aquellas pacientes que consiguen la RpC.
4. Los datos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años del 100% en el grupo que logro RpC, independientemente del tamaño del tumor al diagnóstico y del subtipo molecular, permiten concluir que ese grupo de pacientes podría constituir un objetivo para las estrategias terapéuticas menos invasivas.
5. La evidencia actual sugiere que los criterios moleculares deben priorizarse sobre los criterios anatómicos, especialmente en la mayor probabilidad de recurrencia en pacientes con tumores RH+. Nuestros resultados de SG y SLE en el subtipo RH+/HER2- sugieren considerar una cirugía inicial y un tratamiento adyuvante posterior, omitiendo la QTNA, para eliminar la mayor cantidad de tejido tumoral con baja probabilidad de respuesta a la quimioterapia lo antes posible. Por ello, podemos concluir que la categorización de subtipos moleculares basada en la respuesta a la QTNA, el resultado de la SLNB y la supervivencia es una prioridad para establecer estrategias terapéuticas individualizadas que impliquen a la QTNA.
6. Los factores predictivos del resultado de la SLNB permitirían seleccionar los pacientes que podrían beneficiarse de la omisión de la SLNB después de la QTNA. El presente trabajo muestra el valor del subtipo molecular como herramienta predictiva de la RpC mamaria y la tasa de SLNB negativa, confirmado con el índice RCB. Así pues, la omisión de la SLNB podría ser una opción en subtipos moleculares TNBC y RH-/HER2+ a los que se les atribuye RpC mamaria, apoyado con una evaluación correcta con técnicas de imagen.
7. Los predictores más importantes de RpC son el subtipo molecular y el tamaño del tumor. La respuesta a la QTNA es el predictor más fuerte con un mejor pronóstico si es SLNB-negativo y se logra RpC. Los subtipos moleculares con tasas de RpC más altas y tasas más bajas de SLNB positivo podrían beneficiarse de estrategias de evaluación axilar no invasivas que incluyen la omisión de la técnica SLNB.

## 9. Referencias

- 1.- Sistema Europeo de Información del Cáncer (European Cancer Information System, ECIS). Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer 2020.
- 2.- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021.
3. ECIS - European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/factsheets.php>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. 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.
- 5.- Cardoso, Fatima & Kyriakides, Stella & Ohno, S & Penault-Llorca, F & Poortmans, Philip & Rubio, Isabel & Zackrisson, Sophia & Senkus-Konefka, Elzbieta. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 30. 10.1093/annonc/mdz189.
- 6.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2017; (published online Dec 11.). [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)
- 7.- Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):181-185. doi: 10.1111/his.14091. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32056259.
- 8.- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 290-303.
- 9.- Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, Luiten EJ, Voogd AC. Patterns of care in the administration of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. A population-based study. *Breast J* 2016; 22: 316–21.
- 10.- 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: 2206-2223.

- 11.- Dai X, Li T, Bai Z et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2929-2943.
- 12.- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016; 27: v103-v110.
- 13.- Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545-1547.
- 14.- Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:980-991.
- 15.- Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 411-417.
- 16.- Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26: 1280-1291.
- 17.- Hashmi, A.A., Mahboob, R., Khan, S.M. *et al.* Clinical and prognostic profile of Her2neu positive (non-luminal) intrinsic breast cancer subtype: comparison with Her2neu positive luminal breast cancers. *BMC Res Notes* **11**, 574 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3677-y>
- 18.- Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi160-170
- 19.- 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: 927-933
- 20.- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.
- 21.- 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: 918-926.

- 22.- 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; 15:1303-1310.
- 23.- 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: 609-618.
- 24.- 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: 1455-1461.
25. W. Fraser Symmans, Florentia Peintinger, Christos Hatzis, Radhika Rajan, Henry Kuerer, Vicente Valero, Lina Assad, Anna Poniecka, Bryan Hennessy, Marjorie Green, Aman U. Buzdar, S. Eva Singletary, Gabriel N. Hortobagyi, and Lajos Pusztai. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2007 25:28, 4414-4422
- 26.- Ogston KN, Miller D, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003; 12: 320-7.
- 27.- Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016; 138:472-80.
- 28.- Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg* 2004; 199:856-62.
- 29.- Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2494-5006.
- 30.- Verheuel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S, Roumen RMH. Non-visualized sentinel nodes in breast cancer patients; prevalence, risk factors, and prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jan;167(1):147-156. doi: 10.1007/s10549-017-4483-2. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28861665
31. Hellingman D, Wan OY, de Wit-van der Veen BJ, van der Ploeg IM, Elkhuizen PHM, Rutgers EJT, Stokkel MPM. Predictive risk factors for sentinel lymph node nonvisualization on planar lymphoscintigraphy using an intratumoral injection in patients with primary breast cancer. *Nucl*

Med Commun. 2019 Apr;40(4):317-324. doi: 10.1097/MNM.0000000000000971. PMID: 30601244.

32.- Tanis PJ, van Sandick JW, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Mar;29(3):305-11. doi: 10.1007/s00259-001-0732-y. PMID: 12002703.

33.- Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Mar;32(3):286-93. doi: 10.1007/s00259-004-1681-z. Epub 2004 Oct 5. PMID: 15791437.

34.- Aghaee A, Soltani E, Jangjoo S, Asadi M, Dabbagh Kakhki VR, Sadeghi R. Repeat injection following sentinel node nonvisualization on lymphoscintigraphy images can decrease axillary dissection rate in breast cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2021 Sep 1;42(9):984-989. doi: 10.1097/MNM.0000000000001424. PMID: 34001825.

35.- Chahid Y, Qiu X, van de Garde EMW, Verberne HJ, Booij J. Risk factors for nonvisualization of the sentinel lymph node on lymphoscintigraphy in breast cancer patients. *EJNMMI Res*. 2021 Jun 9;11(1):54. doi: 10.1186/s13550-021-00793-8. PMID: 34106341; PMCID: PMC8190239.

36.- Dalus K, Reitsamer R, Holzmannhofer J, Rendl G, Pirich C, Kronberger C, Rettenbacher L. Lymphoscintigraphy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Diagnostic value and the work-up of sentinel node negative patients. *Nuklearmedizin*. 2011;50(1):33-8. doi: 10.3413/nukmed-0320-10-05. PMID: 21336417.

37.- Kim WH, Kim HJ, Park CS, Lee J, Park HY, Jung JH, Kim WW, Chae YS, Lee SJ, Kim SH. Axillary Nodal Burden Assessed with Pretreatment Breast MRI Is Associated with Failed Sentinel Lymph Node Identification after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Radiology*. 2020 May;295(2):275-282. doi: 10.1148/radiol.2020191639. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125253.

38.- Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Akazawa K, Inoue T, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy — treated breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100:2555–61

39.- Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patient safter neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2007;14:10–5

40.- Rinaldi RM, Sapra A, Bellin LS. Breast Lymphatics. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31971733.

41.- Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, Piers DA, Tiebosch AT, Koops HS, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer*. 2000;88:2546–52

- 42.- Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Med Nucl.* 2007;26:176–80.
- 43.- L Bernet, A Piñero, S Vidal-Sicart, R Cano, JM Cordero, J Giménez, J Torró, F Tresserra, I. Aranda, V. Vallejos, E. Iglesias, C Vázquez, B Navarro. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2010 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senologia Patol Mam* 2013; 27(1) 43-53
- 44.- L Bernet, A Piñero, S Vidal-Sicart, V Peg, J Giménez, M Algara, B Dueñas, F Tresserra, R Cano, JM Cordero, B Navarro, J Torró, R Pardo, D Martínez, A Moreno, V Vallejos, C Vázquez, M Alvarez, JL Raya, C Carreira, J Galobardes, E Iglesias, C Fuster, A Lluch, A Martinez.. Reunión de 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 Senologia Patol Mam* 2010; 23 (5)
- 45.- Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF et al. The EANM and practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1932–47.
- 46.- Abollahi A, Jangjoo A, Dabbagh Kakhki VR, Zakavi SR, Memar B, Naser Forghani M et al. Factors affecting sentinel lymph node detection failure in breast cancer patients using intradermal injection of the tracer. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29:73–7.
- 47.- Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2002;184:315–7
- 48.- R. Díaz, L. Martí, O. Burgués, I. Casáns, B. Bermejo, A. Julve, A. Caballero. Detección selectiva del ganglio centinela tras administración intratumoral del radiotrazador, en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en relación con el grado de respuesta tumoral. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(6):358–364.
- 49.- Suami H, Pan W, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. *Clin Anat.* 2009;22:531–6.
- 50.- Zhang J, Pei J, Liu H. Clinical risk analysis of non-visualized sentinel lymph node in breast cancer. *Cancer Biomark.* 2018;23(2):179-183. doi: 10.3233/CBM-170958. PMID: 30198862.

- 51.- Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim S-K, Kang KW et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, insignificantly decreased after preoperative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102:283–8.
- 52.- Soebhi T, Yarso KY, Sobri F, Budhi IB. Methylene Blue Absorption in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Jun 1;21(6):1767-1771. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1767. PMID: 32592376; PMCID: PMC7568880.
- 53.- Han A, Moon HG, Kim J, Ahn SK, Park IA, Han W et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer.* 2013;16:378–85.29
- 54.- Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR, Ramos T, Rosero AS, González-Orus JM et al. La biopsia del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama. Relación con los subtipos moleculares. *Rev Esp Med NuclImagen Mol.* 2014;33:340–5
- 55.- Morrow M, Jordan VC, Takei H, Gradishar WJ, Pierce LJ. Current controversies in breast cancer management. *Curr Probl Surg.* 1999;36:163–216
- 56.- Hughes M, Goffman TG, Perry RR, Laronga C. Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187:52–7
- 57.- Cortés Romera M, Bajen MT, Fernández León A, Benito E, Azpeitia D, Prieto L et al. Localización del ganglio centinela en el carcinoma de mama. Influencia del tamaño tumoral y edad de la paciente. *Rev Esp Med Nucl.* 2004;23:3–8.
- 58.- Port ER, Patil S, Stempel M, Morrow M, Cody HS 3rd. Number of lymph nodes removed in sentinel lymph node-negative breast cancer patients is significantly related to patient age and tumor size: A new source of bias in morbidity assessment? *Cancer.* 2010;116:1987–91.
- 59.- E.P. Mamounas, A. Brown, S. Anderson, R. Smith, T. Julian, B. Miller, 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.* (23) (2005) 2694e2702, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.05.188>.
- 60.- J.-F. Boileau, B. Poirier, M. Basik, C.M.B. Holloway, L. Gaboury, L. Sideris, et al., Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the sn FNAC study, *J. Clin. Oncol.* (2014) 1e9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7827>.
- 61.- B.T.M. Breslin, L. Cohen, A. Sahin, J.B. Fleming, H.M. Kuerer, L.A. Newman, et al., *Chemother. Breast Cancer* 18 (2000) 3480e3486.

- 62.- J.-F. Fu, H.-L. Chen, J. Yang, C.-H. Yi, S. Zheng, Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis, *PLoS One* 9 (2014) e105316, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105316>.
- 63.- H. Lee, S.A. Lee, H.M. Lee, Prospective Evaluation of the Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Negative Axillary Conversion after Neoadjuvant Chemotherapy, 2014, pp. 1E8.
- 64.- S.H. Kang, S.K. Kim, Y. Kwon, H.S. Kang, J.H. Kang, J. Ro, et al., Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy, *World J. Surg.* 28 (2004) 1019e1024, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-004-7367-7>.
- 65.- B. Fisher, J. Jeong, S. Anderson, Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation, *New Engl. J. Med.* Engl. J. 347 (2002) 567e575.
- 66.- M.S. Sabel, A.F. Schott, C.G. Kleer, S. Merajver, V.M. Cimmino, K.M. Diehl, et al., Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy, *Am. J. Surg.* 186 (2003) 102e105, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00168-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00168-5).
- 67.- A. Garcia-Tejedor, C. Falo, C. Quetglas, T. Soler, B. Marqueta, R. Ortega, M. Gil-Gil, S. Pernas, E. Fernandez-Montolí, MJ. Pla, A. Guma, M. Bajen, A. Benitez, A. Eraso, M. Campos, A. Petit, J. Ponce. Feasibility, accuracy and prognosis of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant therapy in breast cancer. A prospective study. *International Journal of Surgery* 39 (2017) 141-147
- 68.- Papa MZ, Zippel D, Kaufman B, et al. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98:403-6.
- 69.- Á.C. Rebollo-Aguirre, M.Gallego-Peinado, S.Menjón-Beltrán, J.García-García, E.Pastor-Pons, C.E. Chamorro-Santos, C.Ramos-Font, A.Salamanca-Ballesteros, J.M.Llamas-Elvira, N.Olea-Serrano. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl Image Mol.* 2012;31(3):117–123
- 70.- 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;93:539–46.
- 71.- Classe JM, Bordes V, Champion L Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinel et

Chimiothérapie Neoadjuvante, a french prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2009;27:726–32.

72.- Duch Renom J, Estorch Cabrera M, Rodríguez Revuelto AA, Rivera Codías E, Artigas Guix C, Camacho Martí V, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela postquimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29Suppl1:7.

73.- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer: sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy – systematic review and metaanalysis. *Acad Radiol.* 2009;16:551–63.

74.- van Deurzen CHM, Vriens BEPJ, Tjan-Heijen VCG, vander Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2009;45:3124–30.

75.- Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. A metaanalysis. *Cancer.* 2006;106:4–16.

76.- S. Fernandez-Gonzalez, C. Falo, MJ. Pla, S. Pernas, M. Bajen, T. Soler, R. Ortega, C. Quetglas, X. Perez-Martin, ME. Fernandez-Montoli, M. Campos, M. Varela-Rodriguez, J Ponce, A. Garcia-Tejedor. The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Performed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 18, No. 1, 71-7

77.- Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy : a review of the evidence. *Oncology (Williston Park)* 2015; 29:657-66.

78.- Solá M, Fraile M. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama: en busca del mejor escenario. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29:316–8.

79.- Piñero-Madrona A, Escudero-Barea MJ, Fernández-Rabayna F, Alberro-Adúriz JA, García-Fernández A, Vicente-García F et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama: estudio prospectivo multicéntrico para la validación y análisis de subgrupos (GEICAM 2005-07). *Cir Esp.* 2015;93:23–9.

80.- 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;39:417–24

81.- Insa A, Chirivella I, Lluch A. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable. *Med Clin (Barc).* 2006;126:295–303

- 82.- G. Martelli, R. Miceli, S. Folli, E. Guzzetti, C. Chifu, I. Maugeri, C. Ferranti, G. Bianchi, G. Capri, ML. Carcangiu, B. Paolini, R. Agresti, C. Ferraris, D. Piromalli, M. Greco. Sentinel node biopsy after primary chemotherapy in cT2 N0/1 breast cancer patients: Long-term results of a retrospective study. *EJSO* 43 (2017) 2012-2020.
- 83.- AS. Coates, M Colleoni, A Goldhirsch. Is Adjuvant Chemotherapy Useful for Women With Luminal A Breast Cancer? *Journal of Clinical Oncology* 2012 30:12, 1260-1263
- 84.- Karlsson P, Sun Z, Braun D, et al: Long-term results of International Breast Cancer Study Group Trial VIII: Adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 22:2216-2226, 2011
- 85.- Colleoni M, Cole BF, Viale G, et al: Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: Results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 28:2966-2973, 2010
- 86.- 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* 101:736-750, 2009
- 87.- Paik S, Tang G, Shak S, et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726-3734, 2006.
- 88.- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al: Strategies for subtypes: Dealing with the diversity of breast cancer—Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736-1747, 2011
- 89.- O. Metzger-Filho, Z. Sun, G. Viale, KN. Price, D Crivellari, RD. Snyder, RD. Gelber, M Castiglione-Gertsch, AS. Coates, A. Goldhirsch, F. Cardoso. Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph Node–Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 31:3083-3090.
- 90.- Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-752, 2000
- 91.- Sørli 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* 98:10869-10874, 2001
- 92.- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8418-8423, 2003

- 93.- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al: Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:10393-10398, 2003
- 94.- Hu Z, Fan C, Oh DS, et al: The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7:96, 2006
- 95.- A.S. Knoop, A.-V. Lænkhholm, M.-B. Jensen, K.V. Nielsen, J. Andersen, D. Nielsen, et al., Estrogen receptor, progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial, *Eur. J. Cancer* 50 (2014) 1412e1421, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.022>.
- 96.- T.O. Nielsen, J.S. Parker, S. Leung, D. Voduc, M. Ebbert, T. Vickery, et al., A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer, *Clin. Cancer Res.* 16 (2010) 5222e5232, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1282>.
- 97.- Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ (2002) Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 80(1):4–11. doi:10.1002/jso.10090
- 98.- Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, Bartoli C, Coopmans de Yoldi G, Zucali R, Rilke F et al (1990) Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82(19):1539–1545
- 99.- Briete Goorts, Thiemo J. A. van Nijnatten, Linda de Munck, Martine Moosdorff, Esther M. Heuts, Maaïke de Boer, Marc B. I. Lobbes, Marjolein L. Smidt. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* (2017) 163:83–91. DOI 10.1007/s10549-017-4155-2
- 100.- Jin X, Jiang YZ, Chen S, Yu KD, Ma D, Sun W, Shao ZM, Di GH (2016) A nomogram for predicting pathological complete response in patients with human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer. *BMC Cancer* 16:606. doi:10.1186/s12885-016-2652-z
- 101.- Z Habrawi, MW Melkus, S Khan, J Henderson, L Brandi, V Chu, RL Rahman. Cryoablation: A promising non-operative therapy for low-risk breast cancer. *Am J Surg.* 2021 Jan;221(1):127-133. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.028.

102.- Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, van de Velde CJ (2015) A new paradigm for rectal cancer: organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD). *Eur J Surg Oncol* 41(12):1562–1564. doi:10.1016/j.ejso.2015.09.008

103.- Hawkins AT, Hunt SR (2016) Watch and Wait: is Surgery Always Necessary for Rectal Cancer? *Curr Treat Options Oncol* 17(5):22. doi:10.1007/s11864-016-0398-0

104.- Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R, Beets-Tan RG, Wildberger JE (2013) The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging* 4(2):163–175. doi:10.1007/s13244-013-0219-y

105.- M E M van der Noordaa, F H van Duijnhoven, F N E Cuijpers, E van Werkhoven, T G Wiersma, P H M Elkhuzen, G Winter-Warnars, V Dezentje, G S Sonke, E J Groen, M Stokkel, M T F D Vrancken Peeters, Toward omitting sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with clinically node-negative breast cancer, *British Journal of Surgery*, Volume 108, Issue 6, June 2021, Pages 667–674, <https://doi.org/10.1002/bjs.12026>

106.- Riegger C, Koeninger A, Hartung V, Otterbach F, Kimmig R, Forsting M et al. Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol* 2012;53:1092–1098.

107.- Koolen BB, Valdes Olmos RA, Elkhuzen PH, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Rodenhuis S et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:231–240.

108.- Koolen BB, Valdes Olmos RA, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Rodenhuis S, Rutgers EJ et al. Pre-chemotherapy 18F-FDG PET/CT upstages nodal stage in stage II–III breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:249–254.

109.- Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg* 2017;152:665–670.

110.- Barron AU, Hoskin TL, Day CN, Hwang ES, Kuerer HM, Boughey JC. Association of low nodal positivity rate among patients with ERBB2-positive or triple-negative breast cancer and breast pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Surg* 2018;153:1120–1126.

111.- Murphy BL, Hoskin TL, Heins CDN, Habermann EB, Boughey JC. Preoperative prediction of node-negative disease after neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with node-negative or node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2518–2525.

- 112.- Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:982–988.
- 113.- Feng Y, Huang R, He Y, Lu A, Fan Z, Fan T et al. Efficacy of physical examination, ultrasound, and ultrasound combined with fine-needle aspiration for axilla staging of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:761–765.
- 114.- van Nijnatten TJA, Ploumen EH, Schipper RJ, Goorts B, Andriessen EH, Vanwetswinkel S 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;85:2288–2294.
- 115.- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoica W, Rettenbacher L, et al. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection—follow-up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:221–3.
- 116.- Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, van der Linden JC, Gelderman WA, Wis-sing JC, et al. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: A 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:221–5.
- 117.- Torrenge H, Fabry H, van der Sijp J, van Diest P, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: A long term follow-up analysis. *J Surg Oncol*. 2004;88:4–7.
- 118.- van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1277–84.
- 119.- Kjaergaard J, Blichert-Toft M, Andersern JA, Rank F, Pedersen BV. Probability of false negative nodal staging in conjunction with partial axillary dissection in breast cancer. *Br J Surg*. 1985;72:365–7.
- 120.- Senofsky GM, Moffat FL, Davis K, Masri MM, Clark KC, Robinson DS, et al. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Arch Surg*. 1991;126:1336–41.
- 121.- Ruano Pérez R, Ramos Boyero M, García-Talavera Fernández JR, Ramos Grande T, González-Orús JM, Gómez-Camínero López F, et al. Incidence of axillary recurrence after a negative sentinel lymph node result in early stages of breast cancer: A 5-year follow-up. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31:173–7.

- 122.- Domenech A, Benitez A, Bajén MT, Pla MJ, Gil M, Martín-Comín J. Patients with breast cancer and negative sentinel lymph node biopsy without additional axillary lymph node dissection: A follow-up estudy of up to 5 years. *Oncology*. 2007;72:27–32.
- 123.- L. Bañuelos Andrió, G. Rodríguez Caravaca, M. Argüelles Pintos, M. Mitjavilla Casanova. Biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama: sin recurrencias axilares tras un seguimiento medio de 4,5 años. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(5):259–263.
- 124.- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerman DL, et al. Tenyear results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy andtotal mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312:674–81
- 125.- Wright FC, Walker J, Law CH, McCreedy DR. Outcomes after localized axillarynode recurrence in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1054–8.
- 126.- Zurrída S, Orecchia R, Galimberti V, Luini A, Gianetti I, Ballardini B, et al. Axillaryradiotherapy instead of axillary dissection: A randomized trial. Italian Oncolo-gical Senology Group. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:156–60.18
- 127.- Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, et al.Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg*. 2003;138:52–6.19.
- 128.- Fant JS, Grant MD, Knox SM, Livingston SA, Ridl K, Jones RC, et al. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:126–30.
- 129.- de Kanter AY, van Geel AN, Paul MA, van Eijck CH, Henzen-Logmans SC, KruytRH, et al. Controlled introduction of the sentinel node biopsy in breast cancer in a multi-centre setting: The role of a coordinator for quality control. *Eur J SurgOncol*. 2000;26:652–6.23
- 130.- Mills P, Sever A, Weeks J, Fish D, Jones S, Jones P. Axillary ultrasound assessment in primary breast cancer: An audit of 653 cases. *Breast J*. 2010;16:460–3.
- 131.- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, 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;252:426–32.6
- 132.- Kim HJ, Son BH, Lim WS, Seo JY, Koh BS, Lee JW, et al. Impact of omission of axillary lymph node dissection after negative sentinel node biopsy: 70-month follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2126–31.

- 133.- Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:361-8.
- 134.- Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast* 2012;21:678–681.
- 135.- van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* 2017;17:459.
- 136.- de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:653–663.
- 137.- Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4679–4684.
- 138.- van Nijnatten TJ, Simons JM, Moosdorff M, de Munck L, Lobbes MB, van der Pol CC et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:159–166
- 139.- van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3243-3253. doi:10.1245/s10434-020-09273-0
- 140.- Schaefgen B, Mati M, Sinn HP, et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(3): 789–795.
- 141.- Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, et al. FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Oncologist*. 2016; 21(8): 931–939.

142.- Lee H-B, Kim S-Y, Kim KE, et al. Prediction of pathologic complete response by image-guided biopsy before surgery in breast cancer with complete clinical response to neoadjuvant chemotherapy: a prospective feasibility trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(suppl 15): 566.

143.- Teoh V, Dumitru D, Tasoulis MK, MacNeill F. P088. Breast cancer patients with no surgery in the breast after an exceptional response to neoadjuvant chemotherapy: a case series. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(5): 908.

144.- Heil J, Sinn P, Richter H, et al. RESPONDER—diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer—a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1): 851.

145.- Tasoulis MK, Lee H-B, Yang W, et al. Abstract GS5-04: Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict the presence of residual cancer: A multi-institutional pooled analysis. *Cancer Res*. 2020; 80(4 Suppl):GS5-04-GS05-04.

146.- Heil J, Pfob A, Sinn H-PP, et al. Abstract GS5-03: Diagnosing residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by image-guided vacuum-assisted breast biopsy: Results of a prospective multicenter trial. *Cancer Res*. 2020; 80(4 Suppl).GS5-03-GS05-03.

147.- van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, et al. Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer by combining PET/CT and the MARI procedure. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(6):1512–1520.

148.- Simons JM, Koppert LB, Luiten EJT, et al. De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: a Dutch population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 180(3):725–733.

149.- Kuerer HM, Vrancken Peeters M, Rea DW, Basik M, De Los Santos J, Heil J. Nonoperative management for invasive breast cancer after neoadjuvant systemic therapy: conceptual basis and fundamental international feasibility clinical trials. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(10): 2855–2862.

150.- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001) 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* 30:96–102

151.- Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N, National Surgical Adjuvant B, Bowel Project Protocol B (2003) 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* 21(22):4165–4174. doi:10.1200/JCO.2003.12.005

- 152.- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Puzstai L (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26(8):1275–1281. doi:10.1200/JCO.2007.14.4147
- 153.- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30(15):1796–1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
- 154.- Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, Kau SW, Fornage B, Sahin A, Broglio K, Singletary SE, Valero V (2005) Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 23(36):9304–9311. doi:10.1200/JCO.2005.02.5023
- 155.- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G (2014) Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- 156.- Briete Goorts, Thiemo J. A. van Nijnatten, Linda de Munck, Martine Moosdorff, Esther M. Heuts, Maaïke de Boer, Marc B. I. Lobbes, Marjolein L. Smidt. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* (2017) 163:83–91. DOI 10.1007/s10549-017-4155-2
- 157.- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778e85.
- 158.- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al: Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124:966-978, 2000
- 159.- Sabel MS. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy: pros and cons. *Surg Oncol Clin Nam.* 2010;19:519–38.

- 160.- Hunt KK, Yi M, Mittendorf E, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *AnnSurg.* 2009;250:558–66.
- 161.- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305:569–575
- 162.- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al (2007) Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically nodenegative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 8:881–888
- 163.- Rutgers EJT, Donker M, Straver ME et al (2013) Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial. *J Clin Oncol* 31
- 164.- NABON national guideline breast cancer 2.0; Comprehensive Cancer Centre Netherlands (2012). [www.oncoline.nl/mamma carcinoom](http://www.oncoline.nl/mamma%20carcinoom). Accessed 14 June 2016
- 165.- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E et al (2015) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v8–v30
- 166.- Murray N, Winstanley J, Bennett A et al (2009) Diagnosis and treatment of advanced breast cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 338:b509
- 167.- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7703–7720
- 168.- National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC) Australia. Recommendations for use of Sentinel node biopsy in early (operable) breast cancer (June 2008); Cancer Australia 2011. [www.canceraustralia.gov.au](http://www.canceraustralia.gov.au). Accessed 15 June 2016
- 169.- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer (2016). [www.nccn.com](http://www.nccn.com). Accessed 14 June 2016
- 170.- Hersh EH, King TA. De-escalating axillary surgery in early-stage breast cancer. *Breast.* 2022 Mar;62 Suppl 1(Suppl 1):S43-S49. doi: 10.1016/j.breast.2021.11.018. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34949533; PMCID: PMC9097808.

171.- Clinicaltrials.gov. Avoiding Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy (ASICS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225858>.

172.- Reimer T, Glass A, Botteri E, et al. Avoiding axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: rationale for the prospective, multicentric EUBREAST-01 trial. *Cancers* 2020;12.

173.- Kuerer HM, Smith BD, Krishnamurthy S, Yang WT, Valero V, Shen Y, Lin H, Lucci A, Boughey JC, White RL, Diego EJ, Rauch GM; Exceptional Responders Clinical Trials Group. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Dec;23(12):1517-1524. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00613-1. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36306810. *trial, Eur. J. Cancer* 50 (2014) 1412e1421, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.022>.

# 10. Índice de Tablas y Figuras

## 10.1 Tablas

Tabla 1: Recomendaciones en el cribado de cáncer de mama (CM) – EBCTCG’2017	9
Tabla 2: Recomendaciones del uso de resonancia magnética – EBCTCG’2017	10
Tabla 3: Recomendaciones de diagnóstico en CM – EBCTCG’2017	15
Tabla 4: Recomendaciones de estadificación en CM – EBCTCG’2017	18
Tabla 5: Recomendaciones de la atención especializada en CM – EBCTCG’2017	19
Tabla 6: Factores a contemplar en mastectomía de CM – EBCTCG’2017	21
Tabla 7: Recomendaciones de cirugía conservadora en CM – EBCTCG’2017	22
Tabla 8: Recomendaciones de mastectomía en CM – EBCTCG’2017	23
Tabla 9: Recomendaciones en el CDIS – EBCTCG’2017	24
Tabla 10: Recomendaciones en el manejo de la axila en CM – EBCTCG’2017	26
Tabla 11: Recomendaciones de la WBRT en CM – EBCTCG’2017	27
Tabla 12: Recomendaciones de la ABPI en CM – EBCTCG’2017	28
Tabla 13: Recomendaciones de la PMRT en CM – EBCTCG’2017	28
Tabla 14: Recomendaciones de la RT regional en CM – EBCTCG’2017	29
Tabla 15: Recomendaciones de la RT y cirugía plástica en CM – EBCTCG’2017	30
Tabla 16: Recomendaciones de esquemas de RT en CM – EBCTCG’2017	30
Tabla 17: Recomendaciones de la RT en CDIS – EBCTCG’2017	31
Tabla 18: Recomendaciones generales de terapia sistémica – EBCTCG’2017	33
Tabla 19: Recomendaciones generales de TE pre-menopáusica – EBCTCG’2017	35
Tabla 20: Recomendaciones generales de TE post-menopáusica – EBCTCG’2017	36
Tabla 21: Recomendaciones generales de QT en CM – EBCTCG’2017	37
Tabla 22: Recomendaciones generales de terapia anti-HER2 en CM – EBCTCG’2017	39
Tabla 23: Medicina personalizada en CM – EBCTCG’2017	41
Tabla 24: Recomendaciones de TSP en CM – EBCTCG’2017	44
Tabla 25: Recomendaciones de cirugía en TSP – EBCTCG’2017	47
Tabla 26: Criterios de Inclusión y Exclusión	52
Tabla 27: Subtipos Moleculares según la Inmunohistoquímica	53
Tabla 28: Terapia Sistémica Primaria y Endocrina Adyuvante	54
Tabla 29: Estadificación de la Afectación Ganglionar según AJCC (8ª ed.)	58
Tabla 30: Características de las pacientes y el tumor	63
Tabla 31: Detección del ganglio centinela según las características clínicas	67
Tabla 32: Resultados de la BSGC	69
Tabla 33: Respuesta patológica según el estadio clínico, tamaño y subtipo molecular	72
Tabla 34: Respuesta patológica a la QTNA según el subtipo molecular	73
Tabla 35: Análisis univariable y multivariable de los predictores de RpC	74
Tabla 36: Respuesta patológica por estadio clínico tumoral y subtipo molecular	75

Tabla 37: Respuesta patológica en la mama	77
Tabla 38: Respuesta patológica en la mama a la TSP según el subtipo molecular	78
Tabla 39: Análisis univariable de los predictores de resultado negativo de BSGC	80
Tabla 40: Análisis univariable y multivariable de los predictores de BSGC	81

## 10.2 Figuras

Figura 1: Prevalencia de cáncer en España. Fuente: ECIS	6
Figura 2: Incidencia y mortalidad de CM en España. Fuente: ECIS	6
Figura 3: Estadificación Tumoral - 8ª edición del sistema del AJCC	11
Figura 4: Estadificación Ganglionar - 8ª edición del sistema del AJCC	12
Figura 5: Expresión de HER2 en el CM	13
Figura 6: Pronóstico de las pacientes con CM según los subtipos moleculares del tumor	14
Figura 7. Algoritmo de tratamiento del CM precoz	20
Figura 8. Algoritmo de tratamiento sistémico del CM precoz	32
Figura 9. Tasas de recurrencia local con QT adyuvante versus QTNA	43
Figura 10. Algoritmo de tratamiento de los tumores Her2-positivo en neoadyuvancia	45
Figura 11. Linfogammagrafía mamaria y axilar izquierda	55
Figura 12. Técnica de Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela	57
Figura 13. Curva de Kaplan-Meyer de Supervivencia Global según respuesta patológica	83
Figura 14 Curva de Kaplan-Meyer de SLE según respuesta patológica	84
Figura 15. Supervivencia Global y Libre de Enfermedad entre los subtipos moleculares	84
Figura 16. Curva de Kaplan-Meyer de SLE entre los subtipos moleculares	85
Figura 17. Curva de Kaplan-Meyer de SLE según resultado BSGC	86