

Tesis Doctoral



Utilidad Clínica de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela tras Quimioterapia Neoadyuvante en Pacientes con Cáncer de Mama

M^a Estela Romero Vargas

Dedicada a mi hijo y a mi marido, por todo el tiempo robado.

Dedicada a mis padres, porque gracias a ellos soy lo que soy.

ÍNDICE

ÍNDICE	3
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Perspectiva actual sobre el tratamiento del cáncer de mama	6
1.1.1 Tratamiento local del cáncer de mama	9
1.1.2 Tratamiento sistémico del cáncer de mama	15
1.1.3 Neoadyuvancia	23
1.1.4 Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela	25
1.2. Biopsia de Ganglio Centinela y Neoadyuvancia	28
2. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	33
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo Principal.....	35
3.2 Objetivos Secundarios	35
4. PACIENTES Y MÉTODO	37
4.1 Diseño del Estudio.....	37
4.2 Pacientes	37
4.3 Criterios de Inclusión.....	37
4.4 Criterios de Exclusión	38
4.5 Variables del Estudio	38
4.5.1 Variables Dependientes	38
4.5.2 Variables Independientes	39
4.6 Análisis estadístico.....	40
5. RESULTADOS	43
5.1 Análisis Descriptivo.....	43
5.1.1 Selección de pacientes	43
5.1.2 Características clínicas.....	44

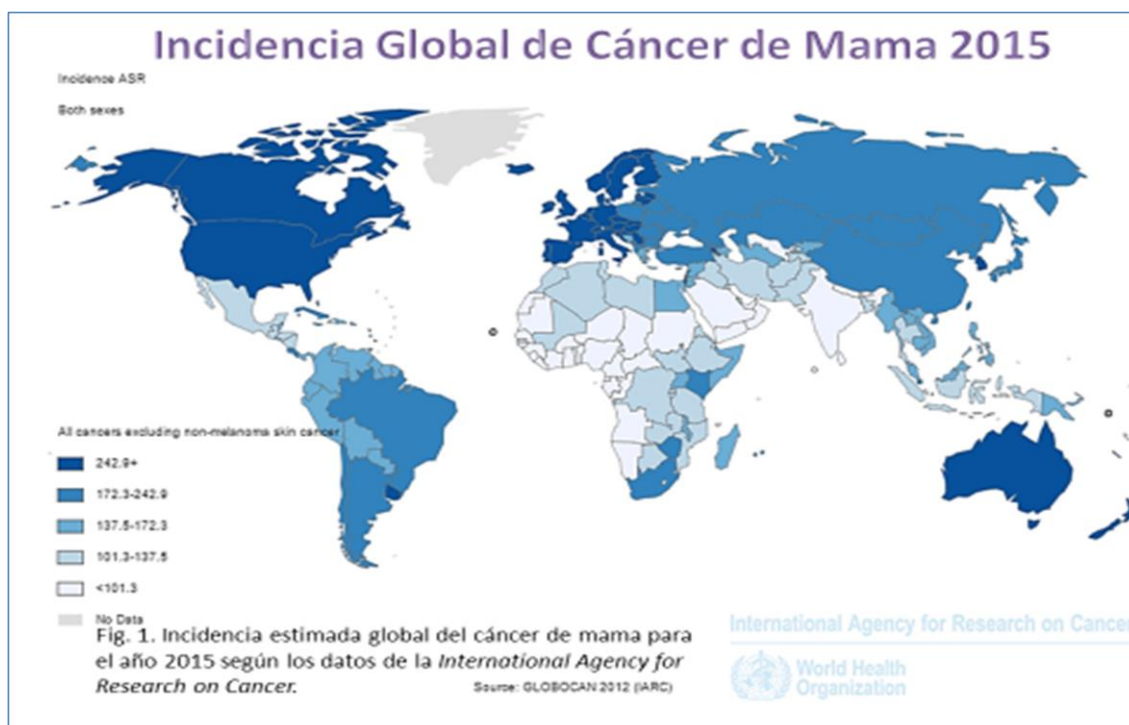
5.1.3 Parámetros clínicos tras la neoadyuvancia.....	51
5.2 Análisis estadístico.....	54
5.2.1 Técnica quirúrgica y Resultados Patológicos.....	54
5.2.2 Parámetros clínicos tras el tratamiento quirúrgico	56
6. DISCUSIÓN.....	61
7. CONCLUSIONES.....	67
6. BIBLIOGRAFÍA.....	69

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Perspectiva actual sobre el tratamiento del cáncer de mama

El cáncer de mama constituye hoy día un problema de salud de primera magnitud en los países desarrollados, ya que representa, en la mayor parte de ellos, la primera causa de mortalidad entre la población femenina. Es, con diferencia, el cáncer más frecuente de la mujer, con alrededor de 1,38 millones de nuevos casos estimados durante el año 2008 (23% de todos los cánceres), y el segundo del ranking general de cánceres (10.9%). Actualmente es el cáncer más común tanto en las regiones desarrolladas como en desarrollo, con alrededor de 690.000 nuevos casos estimados por cada región (1 de cada 4 mujeres) (1). En Estados Unidos se estiman un número de 231.800 nuevos casos para 2015, representando un 29% del total de cánceres (2). En Europa se estiman tendencias más favorables, con una caída estimada de incidencia de un 10,2% desde 2009.



En nuestro país, los medios de comunicación, en sus campañas de apoyo al cribado poblacional, lo han colocado en el centro de atención de los temas de

salud que preocupan a la sociedad en general y a la mujer en particular como principal afectada. En España, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de defunción en mujeres durante el año 2012(35,2%) y los tumores la segunda (22,3%), representando de ellos el más frecuente el cáncer de mama según los datos del Instituto Nacional de Estadística. Los datos más recientes asignan cáncer de mama el tercer puesto en frecuencia en la población general, con una incidencia de 11,7%, por detrás del cáncer de próstata y pulmón (3). En las españolas representa la principal causa de cáncer, representando un 29% del total de cánceres, por delante del colorrectal, siendo además el cáncer femenino más prevalente (40,8%) y el de mayor mortalidad (15,5%) (3). La incidencia en nuestro país es baja en comparación con la de otros países. Es menor que la de Estados Unidos y Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza. Es interesante resaltar que la tasa de mortalidad por cáncer de mama en nuestro país es la más baja de la Unión Europea (4,3), tanto en los datos obtenidos en 2006 (figura 2) como en los más recientemente estimados (11.8 según la última estimación para 2015).

País	Mujeres					
	Estómago	Colorrectal	Pulmón	Mama	Útero	Todos
ALEMANIA	6.20	16.50	18.00	26.50	5.90	133.10
AUSTRIA	6.40	15.60	18.20	24.60	6.60	134.40
BELGICA	3.00	15.40	20.70	33.50	7.30	141.50
BULGARIA	8.70	15.00	9.20	20.40	14.40	114.30
CHIPRE	5.70	14.50	9.40	22.10	6.30	115.80
DINAMARKE	3.10	24.10	41.80	34.50	7.60	196.20
ESLOVAQUIA	7.50	24.40	11.60	21.20	9.30	137.10
ESLOVENIA	7.10	17.30	20.20	28.60	9.70	146.80
ESPAÑA	5.80	14.60	8.90	19.20	5.60	106.60
ESTONIA	12.40	16.60	11.10	26.00	9.70	136.80
FINLANDIA	5.90	11.30	13.00	20.50	4.50	113.80
FRANCIA	3.10	13.20	13.70	25.90	5.70	122.80
GRECIA	5.90	10.80	11.40	21.70	5.10	111.80
HOLANDA	5.10	17.40	30.60	29.80	5.40	155.80
HUNGRIA	8.70	26.70	34.60	30.30	11.40	187.00
IRLANDA	4.90	15.60	26.20	29.30	6.30	157.60
ITALIA	7.00	13.90	14.00	24.00	5.00	126.20
LETONIA	12.00	16.80	9.10	26.40	15.30	136.60
LITUANIA	11.80	15.70	8.30	25.80	17.20	140.20
LUXEMBURGO	3.30	14.60	17.00	23.40	3.40	127.40
MALTA	5.60	18.40	7.40	23.00	6.90	119.90
POLONIA	7.40	17.40	21.80	20.90	12.50	159.10
PORTUGAL	10.40	17.50	7.90	21.00	7.40	114.10
R. CHECA	7.00	24.10	19.10	26.70	12.00	172.20
REINO UNIDO	3.60	13.90	29.70	27.30	6.00	154.90
RUMANIA	9.10	14.50	12.10	23.90	19.10	134.20
SUECIA	4.10	15.40	23.50	21.10	6.90	137.60

Fig.2 . Mortalidad de cáncer en las mujeres de los países de la Unión Europea en 2006: tasas ajustadas por 100.000 (población estándar europea). Modificado de Cabanes Domenech, A. et als .(2)

Los últimos años han sido testigo de numerosos y muy rápidos avances en el tratamiento del cáncer de mama, así como en el conocimiento a nivel genético y molecular del propio cáncer como enfermedad sistémica. Desde nuevas moléculas dirigidas a dianas específicas a nuevos métodos de estadificación y

técnicas quirúrgicas cada vez más conservadoras, las nuevas tendencias se orientan cada vez más a tratamientos más personalizados y específicos para cada paciente.

Actualmente el tratamiento del cáncer de mama tiene dos vertientes, partiendo de la base de que, hoy día, el cáncer se considera una enfermedad sistémica. Por un lado el tratamiento local (Cirugía y Radioterapia) y por otro lado el tratamiento sistémico (Quimioterapia, Hormonoterapia y Terapias Biológicas), que pasaremos a analizar en más profundidad en los apartados siguientes.

1.1.1 Tratamiento local del cáncer de mama

El tratamiento locorregional del cáncer de mama tiene actualmente un enfoque multidisciplinar que involucra a cirujanos, patólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas (5).

1.1.1.a Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la mama cancerosa ha experimentado en los últimos 30 años una marcada tendencia a la extirpación cada vez más económica de la lesión primaria. Actualmente en los países de Europa occidental aproximadamente del 60% al 80% de los cánceres de mama de nuevo diagnóstico son susceptibles de tratamiento conservador (5). Sin embargo, en el porcentaje restante de los casos, la mastectomía simple (superada la época en el que la mastectomía radical era el tratamiento estándar del cáncer de mama), sigue siendo el tratamiento indicado en determinados casos (5), que incluyen la elección de la propia paciente. Las contraindicaciones definidas para la cirugía conservadora de la mama en la actual versión de la guía clínica de la National Comprehensive Cancer Network (6) son las siguientes:

- Contraindicaciones absolutas

- Necesidad de administrar radioterapia durante el embarazo.
- Microcalcificaciones sospechosas o de apariencia maligna, difusas.
- Enfermedad extensa que no puede ser abarcada en una resección local a través de una única incisión que asegure márgenes libres con un resultado cosmético aceptable.
- Márgenes anatomopatológicamente positivos.

- Contraindicaciones relativas

- Radioterapia previa de la pared torácica o de la mama (el conocimiento de las dosis y volúmenes prescritos es esencial).

- Conectivopatías que afecten a la piel (especialmente esclerodermia y lupus).

- Tumores de tamaño superior a 5 cm (evidencia categoría 2B) ⁽⁶⁾
- Multifocalidad o multicentricidad
- Márgenes difusamente positivos
- Mujeres con sospecha o riesgo conocido de predisposición genética a cáncer de mama. ^(5,6)

Agrupando pues los criterios americanos y europeos, la cirugía conservadora está contraindicada en pacientes que hayan recibido radioterapia previa de la pared torácica en dosis de moderadas a altas ^(5,6), embarazadas que deban recibir la radioterapia durante la gestación, presencia de microcalcificaciones difusas de aspecto sospechoso o claramente malignas en la mamografía, enfermedad diseminada que no pueda ser abarcada en una única pieza operatoria con un resultado estético aceptable o que deje márgenes afectos por la enfermedad ^(5,6).

Las técnicas oncoplásticas proporcionan unos resultados cosméticos muy favorables permitiendo realizar cirugía conservadora en casos que inicialmente se considerarían poco adecuados a la misma en términos estéticos. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con mamas grandes, con una proporción entre tamaño mamario y tumoral desfavorable, y localizaciones cosméticamente difíciles, como tumores centrales o inferiores ^(5,7). La cirugía oncoplástica se basa en la personalización del tratamiento quirúrgico adecuando la técnica resectiva a la localización del tumor, al tamaño de la mama afecta y a la simetría con la mama sana. Hoy día, las técnicas de reconstrucción oncoplástica hacen posible un adecuado control de las lesiones multifocales o multicéntricas, conservando la estética de la mama con un adecuado control local de la enfermedad ^(5,6,7).

La técnica quirúrgica implica la exéresis tumoral amplia, con mínima manipulación de la pieza quirúrgica, que deberá ir orientada espacialmente para su estudio anatomopatológico, e incluir la fascia pectoral adyacente en las lesiones profundas ⁽⁶⁾. Los bordes de la pieza deben quedar histológicamente libres de tumor ^(5,6,7,8). En el caso contrario, se deben ampliar los bordes de

resección ^(7,6) y, si vuelven a estar afectos, habría que plantear mastectomía simple ⁽⁶⁾. En todo caso, las pacientes a las que se les ha realizado una cirugía conservadora de la mama, deberán recibir radioterapia, como veremos más adelante ^(6,7,8).

El estatus axilar sigue siendo el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, por lo que es un factor básico su establecimiento adecuado desde el principio. En este sentido, la linfadenectomía axilar, ve su papel cada vez más limitado dado la alta morbilidad que provoca y el demostrado nulo efecto sobre la supervivencia de las pacientes. Relegada actualmente a labores de estadificación y de control local de las recidivas, la biopsia selectiva de ganglio centinela ha tomado el relevo, cumpliendo satisfactoriamente el papel que la linfadenectomía solía desempeñar con una significativa reducción de la morbilidad asociada. El tema será desarrollado más ampliamente en siguientes secciones.

1.1.1.b Radioterapia

La implantación de una cirugía resectiva del cáncer de mama cada vez menos agresiva ha derivado en un aumento de la importancia de la radioterapia (RT) en el control locorregional de la enfermedad. De esta forma, la principal indicación de radioterapia a nivel mundial en la actualidad es el cáncer de mama ⁽⁹⁾. Su papel como adyuvante de la cirugía ha sido el de reducir las recidivas locorregionales en dos tercios y una significativamente más alta supervivencia global ⁽¹⁰⁾.

De igual modo que la cirugía ha evolucionado a formas cada vez menos agresivas, la radioterapia ha ido delimitando cada vez más los volúmenes de tejido a los que se administra, con el objeto de minimizar la exposición de los tejidos sanos y de esa manera, reducir al máximo los efectos secundarios ⁽⁹⁾. De esta manera, se ha evolucionado de la RT estándar en dos dimensiones a la conformada, hallándose en estado de implementación la radioterapia de intensidad modulada y la guiada por imagen, que permiten mayor precisión y mejor distribución de la dosis a administrar ⁽⁹⁾. Actualmente se recomienda la delimitación de volumen mediante imágenes tomográficas (TAC), planificación

de dosis en tres dimensiones, empleo de acelerador lineal y verificación de las puertas de entrada de forma electrónica. Los tratamientos en unidades de cobalto prácticamente han caído en el desuso (9).

La indicación principal de la radioterapia en el cáncer de mama es como adyuvante del tratamiento quirúrgico conservador (6,9,10). Numerosos ensayos aleatorizados han documentado que la mastectomía con linfadenectomía axilar es equivalente en resultados a la mastectomía conservadora asociada a radioterapia y linfadenectomía en las pacientes con estadio I y II (evidencia de categoría 1) (6,8,10).

En cuanto al papel de la radioterapia en el control de la enfermedad axilar, el recientemente publicado estudio AMAROS, estudio multicéntrico que ha reclutado 4832 pacientes procedentes de 34 centros europeos, concluye que la radioterapia ofrece un control de la enfermedad axilar comparable a la linfadenectomía axilar en pacientes con tumores categoría T1-T2 con ganglio centinela positivo, con menos morbilidad asociada (11) a.

La integración de las antraciclinas y taxanos en los actuales esquemas de tratamiento del cáncer de mama ha alterado en los últimos años la secuenciación de la radioterapia tras la cirugía conservadora. La incorporación de estos agresivos quimioterápicos ha obligado a retrasar el tratamiento radioterápico hasta haber completado su administración para reducir los efectos de cardiotoxicidad. En la actualidad, a la cirugía conservadora le sigue el tratamiento quimioterápico, cuando está indicado, y finalmente la radioterapia (RT). Esta deberá ser administrada en los 6 meses siguientes a la cirugía, antes de que haya transcurrido un mes tras el último ciclo de quimioterapia. Si la quimioterapia no está indicada, la radioterapia deberá iniciarse a los dos meses del tratamiento quirúrgico conservador (6).

Las principales indicaciones de radioterapia varían según el volumen a tratar:

-Mama completa: Indicada tras la cirugía conservadora de carcinomas infiltrantes, en numerosos intraductales y en tumores localmente avanzados que tras quimioterapia neoadyuvante no cumplan criterios de resección quirúrgica.

-Lecho tumoral: La sobreimpresión del lecho tumoral está indicada en todas las pacientes menores de 70 años tras la irradiación de la mama.

-Tumor: Con resultados irregulares, se puede optar por una sobreimpresión del tumor primario cuando la cirugía no puede realizarse por contraindicación médica o rechazo de la paciente hacia el tratamiento quirúrgico.

-Cuadrante o volumen parcial: Con el objetivo de limitar los efectos de toxicidad, como alternativa en las pacientes con bajo riesgo de recidiva local, se está desarrollando la irradiación parcial acelerada, que consiste en administrar una única dosis intraoperatoria al cuadrante afecto. Otra modalidad consiste en administrar la dosis al cuadrante en varias sesiones durante la semana posterior a la cirugía. Los resultados definitivos aún están pendientes, las sociedades científicas aceptan que pueden ser ofertadas en determinados casos, cuyas características vienen resumidas en la tabla 1.

	Criterios ASTRO*	Criterios GEC**
EDAD	≥60 AÑOS	≥50 AÑOS
MUTACIÓN BCRA 1/2	NO	NO APLICABLE
TAMAÑO TUMORAL	≤2CM	<3CM
ESTADIO T	T1	T1 T2
MÁRGENES	NEGATIVOS SUPERIORES A 2 MM	
GRADO	CUALQUIERA	
INVASIVIDAD	NO	
RECEPTORES HORMONALES	POSITIVOS	CUALQUIERA
MULTICENTRICIDAD	NO	
MULTIFOCALIDAD	UNIFOCAL CON TAMAÑO TOTAL ≤2CM	UNIFOCAL
HISTOLOGÍA	DUCTAL INFILTRANTE, MUCINOSO, TUBULAR Y COLOIDE	
CARCINOMA INTRADUCTAL PURO O EXTENSO	NO	
CLIS ASOCIADO	SI	
ESTADIO N	Pn0 (i-,i+)	
CIRUGÍA AXILAR	BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA O LINFADENECTOMÍA	
NEOADYUVANCIA	NO	

Tabla 1. Requisitos de las pacientes para ser tratadas mediante irradiación parcial según la American Society for Radiation Oncology* y el Grupo Europeo de Curieterapia**.

-Pared torácica: Indicada en recidivas locales de mujeres no radiadas previamente y tras cirugía radical en casos de lesiones multifocales o estadios T3 o T4, y/o afectación de 4 o más ganglios axilares.

En cuanto al tratamiento de las zonas linfáticas, también varía la indicación según el territorio a tratar:

-Región supraclavicular homolateral: Pacientes con afección de 4 o más ganglios axilares, linfadenectomía con obtención de menos de 10 ganglios, afectación supraclavicular o tumores localmente avanzados.

-Niveles axilares I y II: Mujeres con enfermedad axilar voluminosa o persistente o linfadenectomía insuficiente o no realizada. Aunque la radioterapia juega un papel controvertido en el control de la enfermedad axilar, los datos publicados recientemente por el Early Breast Cancer Trialist's Group (EBTCG) ⁽¹⁰⁾ sugieren que todas las pacientes con afección axilar deben ser tratadas con RT, independientemente del número de ganglios afectados.

-Cadena mamaria interna: No existe aún evidencia científica clara que justifique su tratamiento con RT, salvo afección de ganglio centinela en dicha zona.

1.1.2 Tratamiento sistémico del cáncer de mama

Actualmente el cáncer de mama se considera una enfermedad sistémica desde su inicio. El objetivo principal del tratamiento sistémico consiste en la erradicación de la potencial enfermedad micrometastásica que toda paciente con carcinoma invasor puede presentar a pesar de haber sido sometida a un tratamiento local correcto. La erradicación de estas posibles micrometástasis condiciona una mejora en términos de supervivencia global, recidivas locales y recidivas a distancia independientemente del estatus ganglionar o la edad de la paciente (5,6,12,13). El tratamiento quimioterápico se recomienda si se espera una reducción del riesgo de recidiva y de muerte significativos, con un nivel de efectos adversos aceptable (5,6,12,13).

Los factores más relevantes en la actualidad a la hora de decidir el tipo de tratamiento quimioterápico a administrar son la positividad o negatividad en la expresión de receptores de estrógenos y progesterona y el estatus de HER2 (6,7). El uso de micromatrices (microarray en inglés) de ADN ha permitido una nueva categorización de los cánceres de mama, basándose en los perfiles de expresión génica, quedando definidas 4 categorías mayores: Luminal A, luminal B, HER 2 positivo(no luminal) y basal (triple negativo) (14). Estos perfiles han hecho perder cierta importancia el estatus axilar como factor de decisión a la hora de administrar quimioterapia. De esta forma, La clasificación molecular propuesta por Cheang basada en los datos de expresión de receptores de estrógenos(RE) y progesterona(RP), HER2 e índice de proliferación Ki67 (tabla2), que permite encuadrar a los cánceres de mama en los subgrupos antes mencionados sin necesidad de recurrir a micromatrices, se revela como una herramienta útil y sencilla a la hora de decidir el tipo de tratamiento sistémico a emplear en cada caso (12).

LUMINAL A	RE/RP+, HER2-, Ki67≤14%	HT±QT(SEGÚN FACTORES DE RIESGO)
LUMINAL B	RE/RP+HER2, Ki67>14%	HT±QT(SEGÚN FACTORES DE RIESGO)
	RE/RP+HER2+, Ki INDIFERENTE	QT+TRASTUZUMAB+HT
HER 2 (NO LUMINAL)	RE/RP-, HER2+	QT+TRASTUZUMAB
TRIPLE NEGATIVO	RE/RP-, HER2-	QT

Tabla 2. Características histopatológicas del cáncer de mama y tratamiento según recomendaciones de Sant Gallen 2011. RE/RP receptores de estrógenos y/o progesterona. HT hormonoterapia. QT quimioterapia.

El empleo de firmas génicas para evaluar el pronóstico de las pacientes que presentan tumores luminales es ya una práctica muy popularizada en EEUU. Oncotype DX RS (Recurrence Score) es una firma génica basada en un panel de 21 genes mediante el cual se obtiene una puntuación en escala continua. Se emplea en pacientes sin afectación axilar y receptores hormonales positivos, dividiéndolas en tres grupos: <18 puntos (recurrencia a los 10 años del 6.8%), 18-30 puntos (14.3%) y >30 puntos (30%). Las del primer grupo se consideran candidatas a hormonoterapia y las del tercero a hormonoterapia y quimioterapia. El grupo intermedio aún no tiene una estrategia definida. El estudio prospectivo TAILORx, que aún no ha concluido determinará la validez de este método. La otra firma genética es MammaPrint, que puede ser aplicada en pacientes con y sin afectación axilar. Su validación prospectiva quedará establecida en el ensayo MINDACT, cuyo reclutamiento ya ha concluido, pero cuyos resultados aún no han sido publicados.

Las **antraciclinas** siguen siendo uno de los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer de mama a pesar de su conocida toxicidad cardiaca, que aparece fundamentalmente cuando se superan las dosis de 300mg/m² de adriamicina o 720mg/m² de epirubicina. Se trata de un grupo de antibióticos de efecto antitumoral debido a su interferencia en la replicación del ADN. Se incluyen en este grupo daunorubicina e idarubicina, aunque las más utilizadas son las anteriormente mencionadas. Reducen el riesgo de recaída en un 12% y de

muerte un 11% frente a esquemas sin antraciclinas (13), aunque algunos estudios como BCIRG006 (15) o US Oncology 9735 (16) han conseguido resultados similares prescindiendo de las antraciclinas.

Los **taxanos** actúan sobre los microtúbulos celulares impidiendo la mitosis. Los más conocidos y utilizados son docetaxel y paclitaxel. La asociación de **taxanos con antraciclinas**, que tradicionalmente se empleaban en el tratamiento de pacientes con afección axilar, actualmente es empleada también en pacientes sin metástasis axilares pero con factores de riesgo, tal y como se definieron en la reunión de consenso de Sant Gallen en 2011: pacientes menores de 35 años, tumor >2cm, grado histológico 2-3, receptores hormonales negativos, amplificación HER2 y presencia de invasión vascular linfática (17). La suma de taxanos a antraciclinas implica una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte en un 17% y de recaídas del 18% (18). Las principales toxicidades asociadas a taxanos tienen lugar sobre sistema nervioso y hematopoyético.

Otros quimioterápicos como la **capecitabina**, han mostrado, en asociación con antraciclinas, periodos libres de enfermedad más prolongados que en asociación con taxanos, aunque si haberse demostrado periodos de supervivencia más largos, tal y como muestra el recientemente publicado estudio GEICAM 2003-10 (19). Su papel en los regímenes de quimioterapia aún están por definir.

La **hormonoterapia** constituye otro de los pilares fundamentales del tratamiento sistémico. Se estima que un 80% de los cánceres de mama son receptores estrogénicos (RE) positivos, de los cuales, un 65% lo son también receptores de progesterona (RP) positivos (20). Las pacientes que presentan tumores considerados como con alta o incierta respuesta a receptores hormonales, deben ser tratadas con terapia hormonal (5,6), representando el tratamiento adyuvante estándar de los tumores RE positivos desde los años 70 (20). El tratamiento hormonal consiste en supresión ovárica, moduladores selectivos del receptor estrogénico (MSRE), inhibidores selectivos del receptor estrogénico (ISRE) e inhibidores de la aromatasasa (IA) (20).

La **supresión ovárica** puede ser realizada mediante cirugía (ooforectomía bilateral) o mediante análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), siendo en este caso reversible.

El **MSRE** por excelencia es el **tamoxifeno**, que continúa siendo el fármaco de elección en hormonoterapia (5,6,20). Actúa como agonista parcial en útero, hígado y hueso, y como antagonista competitivo en mama y en tejido cerebral (20). Tamoxifeno es transformado, previa hidroxilación mediada por citocromo p450, en su metabolito activo endoxifeno (4 hidroxil-N-desmetil tamoxifeno) por el enzima CYP2D6. La relación entre los niveles de este enzima y la respuesta a tamoxifeno ha sido ampliamente estudiada pero no confirmada (21). No obstante, es conocido que los fármacos que presentan actividad anti CYP2D6, como los antidepresivos inhibidores de la serotonina, pueden interferir en los tratamientos con MSRE (20). Como alternativa a tamoxifeno, con mejor perfil de efectos secundarios que tamoxifeno y eficacia similar, se presentan otros dos MSRE: toremifeno y raloxifeno. **Toremifeno** presenta una actividad clínica, tolerancia y eficacia similares a tamoxifeno, presentando incluso resistencia cruzada con el mismo. Si bien presenta menos efectos adversos vasculares y endometriales que tamoxifeno, también se ha descrito un menor efecto favorable sobre los perfiles lipídicos en sangre y sobre la masa ósea (20). **Raloxifeno** presenta también menor toxicidad que que tamoxifeno, siendo usado especialmente en mujeres premenopáusicas como prevención de la osteoporosis. Es menos efectivo que tamoxifeno en la prevención de cáncer de mama, con una reducción de riesgo descrita de un 36% frente al 50% conseguido por tamoxifeno (22).

Los **inhibidores selectivos del receptor de estrógenos (ISRE)** son estructuralmente diferentes, con diferentes características farmacológicas y actividad molecular que los moduladores selectivos, actuando como antagonistas puros, bloqueando la actividad de los receptores y acelerando su degradación. **Fulvestrant** es el único fármaco de este grupo actualmente aprobado por la FDA para cáncer de mama (20). Presenta una afinidad por el receptor estrogénico del 100%, sin presentar los efectos adversos endometriales asociados. Sensibiliza los tumores RE positivos a la quimioterapia mostrando una acción sinérgica con los

taxanos^(23,24). En neoadyuvancia su uso es controvertido a causa de su baja o nula respuesta⁽²⁰⁾.

Los **inhibidores de aromatasa (IA)** son agentes que impiden la transformación de andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos de las pacientes postmenopáusicas. Pertenecen a este grupo exemestano, anastrozol y letrozol. Reducen de forma efectiva los niveles de estrógenos circulantes en mujeres postmenopáusicas, siendo ineficaces en las mujeres premenopáusicas, en las que la producción principal de estrógenos se lleva a cabo en el ovario⁽²⁰⁾. De acuerdo con su estructura química y mecanismo de acción, hay dos tipos de IA: Tipo I o inhibidores definitivos de la actividad aromatasa y tipo II o inhibidores reversibles. El primer IA descrito fue aminoglutetimida, un antiepiléptico cuya acción impide la transformación de colesterol en pregnenolona, inhibiendo no solo la síntesis de estrógenos sino también la de otros esteroides como el cortisol⁽²⁰⁾. El estímulo subsecuente del eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical hace que las dosis del fármaco deban ser progresivamente mayores además de precisarse una suplementación de cortisol, siendo por ambos motivos desechado este fármaco para este uso a favor de otros inhibidores más eficaces y sin dichos efectos colaterales. **Exemestano** es el más usado de estos fármacos, perteneciendo a la tercera generación de los inhibidores tipo I. Actúa como falso sustrato de la aromatasa, inhibiendo de forma selectiva la síntesis de estrógenos en todos los tejidos⁽²⁵⁾. Su asociación a inhibidores de la función ovárica reduce el riesgo de recidivas en mujeres con cáncer de mama precoz y reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con riesgo incrementado según el modelo de Gail⁽²⁵⁾. **Anastrozol y letrozol** son dos IA tipo II no esteroideos de eficacia y actividad similar, pertenecientes a la tercera generación de este subtipo. El reciente estudio de ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) que compara la efectividad de exemestano con anastrozol y letrozol en tratamiento neoadyuvante, asigna unas tasas de respuesta de 62.9%, 69.1%, y 74.8% respectivamente, resultando el letrozol, por tanto, el más eficaz en este tipo de pacientes⁽²⁶⁾.

En las pacientes premenopáusicas al diagnóstico, el tamoxifeno, asociado o no a supresión de la función ovárica, representa la terapia estándar, especialmente tras la quimioterapia. Si transcurridos los 5 años de tratamiento,

la paciente se encuentra ya en periodo menopáusico, se recomienda añadir durante 5 años inhibidores de la aromatasa o prolongar el tratamiento con tamoxifeno 5 años más (6). El uso de la GnRH está todavía limitado a ensayos clínicos (5,6). El tratamiento de las mujeres postmenopáusicas se basa en el uso de inhibidores de la aromatasa asociados, o no en determinados casos (6), a tamoxifeno, precediendo o siguiendo al tratamiento con tamoxifeno (6,27). Es recomendable que las pacientes que hayan completado un ciclo de 5 años con tamoxifeno, se les añada un ciclo con inhibidores de aromatasa durante 2 a 5 años, especialmente en aquellas con afección axilar (6,27).

Los mejores conocimientos sobre la biología molecular de las células cancerosas, han puesto de manifiesto nuevos objetivos diana sobre los que poder actuar para luchar contra la enfermedad. Tales conocimientos han desembocado en la ampliación del arsenal terapéutico con las denominadas terapias biológicas, con perfiles de toxicidad distintos a los de los quimioterápicos clásicos y acciones más específicas en determinado tipo de tumores. Tres medicamentos fundamentales forman parte de esta nueva panoplia farmacológica: Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib y Bevacizumab.

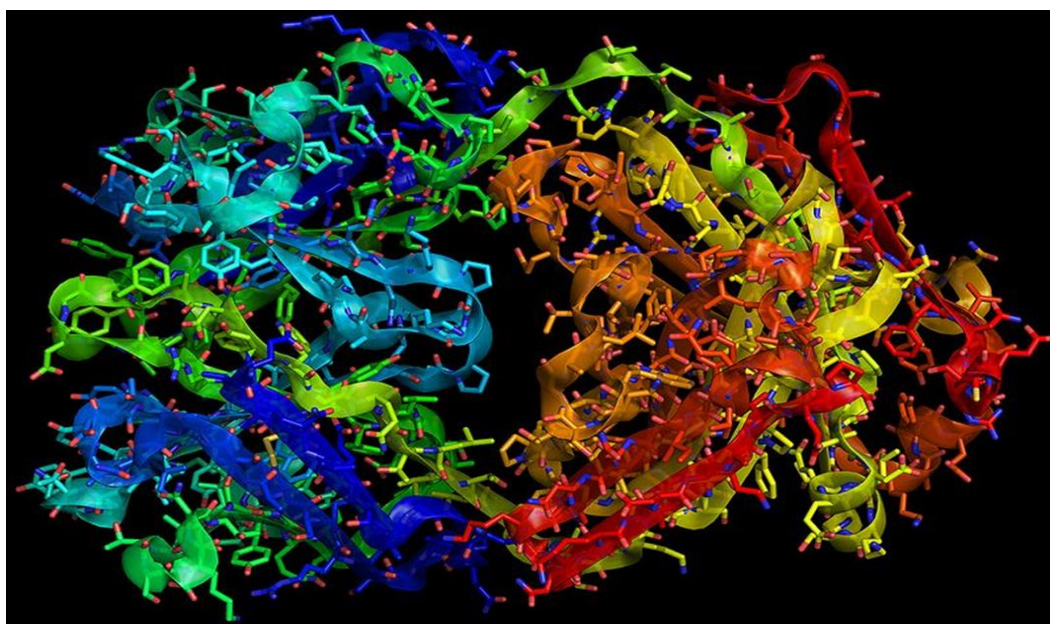


Fig.3 Estructura química tridimensional del anticuerpo monoclonal trastuzumab.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (fig.3) que actúa bloqueando de forma específica el dominio extracelular del receptor tipo tirosinquinasa HER2, que se encuentra amplificado aproximadamente en 1 de cada 4 pacientes con cáncer de mama. Sobre dicho receptor actúa el factor de crecimiento epidérmico, y su amplificación confiere al tumor mayor capacidad metastática, mayor rapidez de progresión y menor supervivencia global. Trastuzumab es el primer fármaco específicamente ideado para estos tumores con amplificación de HER2 y por tanto con peor pronóstico. Apoyado por cuatro ensayos de fase III, que demuestran diferencias estadísticamente significativas respecto a supervivencia global y periodo libre de enfermedad en los esquemas terapéuticos que lo incluyen (NSABP B31, NCCTG N9831, HERA y BCIRG) (28,29,30) ha sido agregado a las guías de tratamiento para ser utilizado en pacientes con sobreexpresión de HER2 tanto con afección ganglionar como sin ella (5,6). Se puede considerar excluir del tratamiento con trastuzumab únicamente a las pacientes con tumores pequeños (<0.6cm) con ganglios negativos (5,6) en determinados casos. Dado que la principal toxicidad de este fármaco es la cardiaca, puede ser administrado de forma aditiva a los taxanos, pero solo puede ser asociado a antraciclinas de forma secuencial.

Pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal que también actúa sobre el receptor HER2 en su dominio extracelular impidiendo su dimerización, empleando por tanto un mecanismo distinto al trastuzumab, por tanto con un teórico efecto aditivo al mismo (31). En un estudio randomizado realizado sobre 808 pacientes con cáncer de mama metastático (31) realizado de forma conjunta por el General Hospital Cancer Center de Massachusetts y la Harvard Medical School de Boston, se concluye que la combinación de pertuzumab con trastuzumab y doxetacel en las pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivo, mejora la supervivencia y el periodo libre de enfermedad de forma significativa, sin un incremento en el riesgo de toxicidad cardiaca. En la actual guía clínica del National Comprehensive Cancer Network (6) se acepta el uso de pertuzumab asociado a trastuzumab y taxanos en aquellas pacientes con cáncer HER2 positivo metastático y ausencia de receptores de estrógenos y progesterona o resistencia al tratamiento endocrino.

Lapatinib es un inhibidor de tirosín quinasa que actúa inhibiendo el receptor HER2 y el factor de crecimiento epidérmico. Los estudios TEACH y ALTTO, pendientes de resultados, evalúan su papel en neoadyuvancia. Se admite su uso en el cáncer de mama metastásico asociado a trastuzumab (6).

Bevacizumab es otro anticuerpo monoclonal que actúa sobre la neovascularización que alimenta y es inducida por las células cancerosas, realizando un bloqueo del factor de crecimiento vasculo-endotelial que éstas secretan. Parece haber demostrado un incremento de supervivencia asociado a taxanos, pero su papel en la neoadyuvancia está en estudio, como BETH, que se encuentra pendiente de comunicación de resultados (32).

1.1.3 Neoadyuvancia

Se denomina tratamiento neoadyuvante a aquel tratamiento sistémico aplicado de forma previa al tratamiento local (33). El tratamiento óptimo del cáncer de mama curable está constituido por una combinación de tratamientos locales que reduzcan la población de células tumorales y tratamientos sistémicos que actúen sobre las células tumorales dispersas por el organismo, que hoy sabemos que están presentes desde los estadios más precoces de la enfermedad (34).

Tradicionalmente, la indicación para neoadyuvancia incluía estadios IIIA en adelante. Actualmente se considera también indicada en estadios IIA y IIB con tumores de gran tamaño, con la intención de llevar a cabo cirugía conservadora de la mama (35). Varios estudios a principios de siglo mostraron que la quimioterapia neoadyuvante era eficaz incluso en tumores T3 y T4 (35). Partiendo de la base de que, siempre que sea posible la exéresis tumoral inicial, éste es el tratamiento de elección, la neoadyuvancia ha pasado de administrarse solo en los casos en que la cirugía no era posible, a ser utilizada para favorecer las posibilidades de realizar una cirugía conservadora y a jugar un papel fundamental en el tratamiento personalizado del cáncer de mama.

Las indicaciones establecidas para la neoadyuvancia son (5,6,33):

- Cánceres localmente avanzados (estadios IIIA-B)
- Carcinoma inflamatorio
- Tumores de gran tamaño para posibilitar cirugía conservadora
- Establecimiento de respuesta a tratamiento en ensayos clínicos.

Antes de plantear un tratamiento neoadyuvante, es imprescindible disponer de una biopsia con aguja gruesa que informe de todos los parámetros histopatológicos necesarios para caracterizar el tumor, incluyendo el tipo histológico, grado, receptores hormonales y HER2 (5,6,33,34). Además, se precisa de una estadificación lo más completa posible, incluido el estudio de metástasis a distancia, y estatus axilar, recomendándose en muchos centros la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (5,6,34) a o como mínimo una punción aspiración con aguja fina de las adenopatías sospechosas (5).

Los tumores con receptores hormonales positivos y HER2 negativo responden peor a la quimioterapia primaria que los tumores HER2 positivos con receptores hormonales negativos (5,34,36). En estos casos, es preferible realizar neoadyuvancia hormonal (5,6,33,34), pudiéndose obtener en algunos casos mejores resultados con inhibidores de aromatasa: letrozol es el fármaco que muestra mayor evidencia de eficacia en este sentido (33,34). Si el perfil clínico de la paciente no permite el uso de letrozol, deberá usarse tamoxifeno (5,6,33,34).

Los tumores categorizados como triple negativos o tumores con patrón luminal B (infiltrantes de alto grado con pobre expresión de receptores hormonales y/o Ki-67 alto) responden de forma igualmente eficaz a la quimioterapia antes o después de la cirugía. El estudio NSABP permitió asentar esta afirmación, señalando además que se veía favorecido el número de cirugías conservadoras en los tratados con neoadyuvancia (33,34). Los regímenes de elección en estas situaciones son aquellos que combinan antraciclinas y taxanos y duran más de 4 meses (5,6,34,36).

El mayor avance en el tratamiento neoadyuvante lo han obtenido los tumores que presentan amplificación del receptor HER2. La adición de trastuzumab al arsenal terapéutico ha reducido a la mitad el riesgo de recaída (37). El régimen que parece haber demostrado mejor perfil asocia antraciclinas seguidas de taxanos junto a trastuzumab, con una buena tolerancia y tasas de respuesta patológica completa del 62% (38).

1.1.4 Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) se considera hoy día el método más adecuado y aceptado para la estadificación axilar en el cáncer de mama (5,6,39). Permite seleccionar un subgrupo de pacientes que pueden evitar el someterse a la clásica y altamente mórbida linfadenectomía axilar.

Se define el ganglio centinela (GC) desde un doble punto de vista (39): el quirúrgico y el de medicina nuclear. Bajo el prisma de la medicina nuclear, es aquel ganglio o ganglios detectados en la linfogammagrafía, tras la inyección de radiotrazador en la zona del tumor, especialmente si se encuentra conectado a un canal linfático, y se consideran secundarios o accesorios aquellos que presentan captación del trazador claramente menor aunque ubicados en la línea de progresión linfática desde el GC. En el acto quirúrgico, se considera GC aquel que presenta actividad representativa y está situado en el área predefinida gammagráficamente, considerándose secundario aquel que presente una actividad significativamente menor en la misma zona de drenaje que el GC (39).

En cuanto a sus indicaciones, se recomienda en tumores T1, T2 y T3 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y anatomopatológicamente negativa. También está indicada en los carcinomas intraductales que vayan a tratarse con mastectomía y aquellos que presentan criterios de alto riesgo de microinfiltración o infiltración basándose en uno de los siguientes criterios (evidencia 2++): diámetro mayor o igual a 3 cm, palpable, con comedonecrosis o con alto grado histológico. En el cáncer de mama del varón, se siguen los mismos criterios que en la mujer. No se desaconseja ni contraindica, pudiéndose realizar BSGC en casos de tumores multifocales y multicéntricos, biopsia excisional previa, mamoplastias previas de reducción o aumento, gestantes o puérperas o en caso de BSGC previa (6,39).

La BSGC está contraindicada en pacientes con carcinoma localmente avanzado con afectación axilar, los que hayan recibido radioterapia axilar previa a dosis superior a 50gy, y en los carcinomas inflamatorios (39).

La técnica estándar consiste en la instilación de un radiotrazador (los recomendados son el nanocoloide de albúmina, el coloide de estaño y el sulfuro

de renio) en la zona periférica o dentro del tumor preferiblemente o bien periareolar y/o subdérmica. Se realiza una linfogammagrafía tras la inyección del trazador y antes de la cirugía, para confirmar la migración y evidenciar posibles drenajes no axilares. Si no se consiguiera identificación del ganglio, se recomienda el uso de imágenes fusionadas de SPECT-TAC donde esta técnica esté disponible (5,6,39). No se considera imprescindible, aunque sí aconsejable, la presencia de un médico nuclear en el quirófano (39). La utilización de colorante (azul patente, azul de isosulfán o azul de metileno) añadido al uso de radiotrazador facilita la localización quirúrgica del GC, y se realiza de la misma forma que la instilación del radiotrazador, unos 10-15 minutos antes de la cirugía. No se considera aceptable el uso exclusivo del colorante para localizar el ganglio centinela (5,6,39). El ganglio es estudiado intraoperatoriamente, y en el caso de ser informado como negativo, no se completa la linfadenectomía axilar. En el caso de confirmación de metástasis, se realiza la linfadenectomía axilar reglada.

El estudio intraoperatorio del ganglio centinela ha venido a ser modificado y renovado gracias a la técnica OSNA (One Step Nucleic Acid amplification). Se considera esta técnica la recomendada para el estudio intraoperatorio del ganglio centinela en el actual consenso español (39). Consiste en análisis por amplificación del ARN mensajero (ARNm) de la citoqueratina 19 (CK19), correlacionándose el nivel de expresión de ARNm de CK19 con el tamaño de la metástasis (40). Esta técnica permite afinar el diagnóstico y minimizar la tasa de falsos negativos, ya que analiza todo el ganglio, aunque tiene la limitación de no poder ser utilizada en tumores que no expresen la CK19. De esta forma aparece el concepto de carga tumoral, que expresa la cantidad de tumor como una variable discreta en función del número de copias de ARNm-CK19 del GC (40). Actualmente se acepta que el concepto de micrometástasis, que en anteriores consensos causaba controversia respecto la realización o no de linfadenectomía, actualmente venga a ser sustituido por el concepto de carga tumoral (39). De esta manera, se considera que no hay indicación de linfadenectomía axilar en aquellos casos definidos como de baja carga tumoral (menos de 15000 copias de ARNm-CK19) y que sí la hay en aquellos casos en que la carga tumoral sea superior.

En los casos en que la técnica OSNA no es utilizada, se considera que no hay indicación de linfadenectomía en aquellas pacientes consideradas de “bajo

riesgo”, siendo aquellas pacientes en las que se aúnan los siguientes criterios: diagnóstico de células tumorales aisladas” o “micrometástasis” en el estudio histológico, con menos de 2 GC afectos, postmenopáusica, con tumor menor de 3 cm de bajo grado, receptores hormonales positivos con HER -, ki 67<14% y cirugía conservadora (39). Estos criterios hoy día se encuentran en entredicho a raíz de la publicación del polémico estudio realizado por Giuliano en 2011 (41), que apoya la no realización de linfadenectomía incluso en los casos de positividad para metástasis en el GC. Lo que sí se encuentra universalmente aceptado es la no realización de ningún gesto quirúrgico adicional si se detectan células tumorales aisladas en el GC (5,6,39). En los casos en que se encuentre afectado solo un ganglio centinela en la cadena mamaria interna, y no el GC axilar se recomienda radioterapia local sin completar la linfadenectomía axilar. En caso de drenaje mamario interno exclusivo y positividad del GC de dicha cadena mamaria, se puede realizar seguimiento clínico y con técnicas de imagen sin completar la cirugía axilar (39).

Actualmente se haya en periodo de validación una técnica de detección que elude la necesidad de utilizar radiotrazador y la presencia de un médico nuclear en el quirófano. Se trata del denominado método SENTIMAG (42). El trazador empleado en esta técnica no se trata de un radionúclido, sino de un preparado ferroso que es detectado por sus propiedades magnéticas. La técnica es muy prometedora tanto por su inocuidad desde el punto de vista de emisiones radiactivas, como por su menor coste, ya que no precisa de la presencia de un especialista en la técnica, y facilita la realización de BSGC en centros que no disponen de medicina nuclear. Los resultados de los estudios que actualmente se hallan en marcha revelarán el papel de este nuevo método en un futuro próximo (42).

1.2. Biopsia de Ganglio Centinela y Neoadyuvancia

Ambos conceptos guardan una estrecha relación en la planificación del tratamiento actual de las pacientes afectas por un cáncer de mama. Tal y como hemos expuesto en apartados anteriores, es imprescindible una correcta estadificación de la enfermedad para poder indicar el tratamiento neoadyuvante (TN), y para ello es esencial el papel desempeñado por la Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Tradicionalmente se ha considerado que la administración de neoadyuvancia constituía per se una contraindicación para la realización de BSGC, ya que ésta es capaz de alterar el drenaje linfático de la mama (43,44). De esta forma, se llegó a la paradójica situación en que el mejor método de estadificación estaba contraindicado en los casos que más preciso era: precisamente en las pacientes a las que se iba a plantear un tratamiento neoadyuvante basado en una correcta estadificación. El conocimiento del estado axilar mediante exploración ecográfica y PAAF ecoguiada tiene la limitación de una tasa de falsos negativos de alrededor del 15-20% (44) y el TN ha demostrado que reduce de forma significativa el número de ganglios aislados en la linfadenectomía posterior a su realización (44).

Hoy día se acepta que las pacientes que son candidatas para la quimioterapia neoadyuvante y con estudios axilares clínicamente negativos en la presentación (cNo) deben tener una biopsia del ganglio centinela ya sea antes o después de la quimioterapia neoadyuvante (5,6,39). En nuestro país, la actitud inicial era la de recomendar realizarla antes del TN con un nivel bajo de evidencia (grado III), aunque se considerase aceptable su realización de forma posterior al mismo en el contexto de ensayos clínicos. No obstante, la última revisión del consenso, en sus consideraciones especiales respecto a indicaciones, acepta que puede ser realizado antes o después en aquellas pacientes que, de inicio, carezcan de afección axilar, y después de la neoadyuvancia en aquellos casos positivos con negativización posterior al tratamiento (39). Sin embargo la evidencia científica aún no está claramente asentada.

Piñero et al (43) realizó un amplio meta análisis para determinar la utilidad del ganglio centinela en las pacientes candidatas a neoadyuvancia. Tal y como él señala, la realización de BSGC previa (30) al TN tiene la ventaja de permitir

conocer el estadio inicial real y evitar los posibles efectos de la terapia sistémica sobre el drenaje linfático, pero asocia el inconveniente de precisar una intervención quirúrgica extra y, aquellos casos que presentan una adecuada respuesta axilar al tratamiento neoadyuvante o cuya afectación se limite al ganglio centinela serían objeto de una linfadenectomía axilar (LA) teóricamente innecesaria. La realización después ⁽²⁸⁾ no solo aúna la intervención quirúrgica sobre la mama con la de BSGC, sino que además evita la LA en los casos de respuesta al tratamiento sistémico. No obstante, la sombra de la teórica interferencia del TN sobre la detección del GC y la no bien establecida tasa de falsos negativos constituyen sus principales inconvenientes ⁽²⁸⁾. No obstante proponía en las pacientes que tuviesen ganglios negativos de entrada podrían realizarse la BSGC y posponer la técnica en las pacientes que tuviesen de entrada afectación axilar, dependiendo del estatus axilar tras la quimioterapia.

La cuestión de la alta tasa esperable de falsos negativos tras TN, así como las bajas tasas de detección del GC, han sido las principales trabas para el planteamiento de retrasar la BSGC. La realización de estudios de revisión en algunos casos muy exhaustivos, aunque de corte retrospectivo ha sido la causa de dicha conclusión. Un estudio realizado en Praga ⁽⁴⁵⁾ y publicado en 2011 en la revista *Cancer* estimaba una tasa de falsos negativos de 19.5% y una detectabilidad del ganglio del 80%, por lo que desaconsejan la BSGC tras TN, aunque reconocen que los resultados son aplicables únicamente a su centro y que las bajas tasas de detección pueden ser atribuidas a la ausencia de uso de colorante además del nanocoloide. En nuestro país, en el estudio prospectivo multicéntrico GEICAM 2005-07 ⁽⁴⁶⁾, cuyos resultados han sido recientemente publicados, se reclutaron un total de 100 casos de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante realizándose posteriormente BSGC y linfadenectomía axilar. En este estudio, se estimaron unas tasas de falsos negativos de un 35% en la población global, bajando al 18% en las pacientes con estadio inicial NO, y subiendo al 43% en las pacientes con axila positiva inicial. Concluye que la administración de TN supone una menor tasa de detección y una mayor tasa de falsos negativos sobre todo en los casos con afectación ganglionar inicial, pero que pueden ser mejorados con una adecuada protocolización del estudio axilar previo a la BSGC ⁽⁴⁶⁾.

En dos ensayos, cuyos resultados preliminares fueron presentados en la Conferencia de Cáncer de Mama de 2012 en San Antonio, se plantea abiertamente la cuestión de cuál es el mejor momento para la realización del ganglio centinela: el ensayo multicéntrico alemán SENTINA⁽⁴⁷⁾ y el americano ACOSOG Z1071⁽⁴⁸⁾.

En el ensayo “Biopsia selectiva de ganglio centinela antes o después de quimioterapia” (SENTINA en sus siglas anglosajonas), las pacientes se sometieron a la evaluación ganglionar en función de su presentación clínica de la forma siguiente⁽⁴⁷⁾.

-1. Las mujeres categorizadas como estadio cNo al inicio del estudio se sometieron a un ganglio centinela previo a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Aquellas en las que resultaba negativo (pNo) no se realizaba ningún gesto quirúrgico adicional. Las mujeres con evidencia de afectación ganglionar patológica (cNo/pN1) fueron sometidas a una nueva BSGC mas LA después de la finalización de la terapia neoadyuvante.

-2. Las mujeres categorizadas cN1 al inicio del estudio no fueron sometidas a la estadificación axilar antes del tratamiento neoadyuvante. Tras la finalización del mismo, si presentaban persistencia de implicación ganglionar, se llevaba a cabo la linfadenectomía. A aquellas pacientes que se convirtieron a cNo (83 por ciento) al terminar la QTNA se les realizó la BSGC y LA.

Entre las pacientes a las que se le realizó BSGC y LA tras el tratamiento neoadyuvante, la tasa de detección del ganglio centinela fue significativamente mayor entre las mujeres que se presentaron con cN1 comparación con aquellas con cNo/pN1 en el momento del diagnóstico (el 80 frente al 61 por ciento, respectivamente, $p < 0,001$). La tasa de falsos negativos del ganglio centinela tras QTNA fue menor en el grupo cN1, es decir, que no se habían sometido a BSGC antes de QTNA (14 frente a 52 por ciento para cNo/pN1). Aunque no se trata de un ensayo aleatorio y los resultados no se pueden comparar directamente en los dos brazos de tratamiento, este estudio apoya la decisión de proceder a la estadificación ganglionar axilar tras la finalización de QTNA, en especial para los pacientes con afectación ganglionar en el diagnóstico inicial, independientemente de si se trata de detección clínica o mediante una realización del ganglio centinela antes del tratamiento. También sugiere que la QTNA puede tener un impacto negativo en el éxito de la realización del ganglio centinela⁽⁴⁷⁾.

En el ensayo Z1071 del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), las pacientes con al menos enfermedad cN1 al momento del diagnóstico (confirmado por PAAF o biopsia) fueron sometidas a BSGC y LA después de la quimioterapia neoadyuvante ⁽³²⁾. Los principales resultados fueron los siguientes:

- La tasa de detección del ganglio centinela fue del 93 por ciento. El 40 por ciento de los pacientes cN1 se había convertido a pNo tras QTNA.
- La tasa de falsos negativos fue de entre un 31 y 13 por ciento dependiendo de si se examinaron uno o dos o más ganglios centinela, respectivamente. Teniendo en cuenta que todos los pacientes en este estudio tenían enfermedad cN1 en el momento del diagnóstico, es probable que la verdadera tasa de falsos negativos entre todas las mujeres que se someten QTNA sea menor.

Los resultados finales de ambos estudios, recientemente publicados, no han resuelto completamente las dudas, y la polémica continúa abierta, con el agravante además, de encontrarse en entredicho, como hemos mencionado en otros apartados, la necesidad de linfadenectomía axilar incluso en los casos que la BSGC resulte positiva para metástasis ⁽⁴¹⁾.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

Hemos descrito anteriormente las dudas planteadas en la literatura sobre el mejor momento para realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en las pacientes con cáncer de mama. Si bien la realización de dicha técnica antes de la quimioterapia permite conocer el estadio inicial con mayor precisión y evita, en teoría, los posibles efectos del tratamiento sobre el drenaje linfático, tiene el inconveniente de precisar una intervención quirúrgica añadida. Por otro lado, aquellas pacientes que presenten una respuesta axilar positiva a la terapia sistémica o cuya única afectación inicial se limite al ganglio centinela, se verían sometidas a una linfadenectomía innecesaria. Partiendo de estas premisas, la realización de la biopsia del ganglio de forma consecutiva al tratamiento sistémico, reduciría el número y la agresividad de las intervenciones a las que se somete la paciente sin influir en su pronóstico. Dado que el principal inconveniente que se atribuye a la realización de la técnica tras el tratamiento quimioterápico es una teórica menor tasa de detección del ganglio centinela, trataremos de demostrar que no hay una diferencia significativa en dicho parámetro.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, nuestras hipótesis de trabajo serán las siguientes:

1. La realización de BSGC tras la quimioterapia neoadyuvante evita la realización de linfadenectomías innecesarias.
2. Las tasas de detección de la técnica no empeoran significativamente tras someter a las pacientes a quimioterapia neoadyuvante.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Mostrar que la realización de la técnica de BSGC a pacientes con cáncer de mama de forma posterior al tratamiento neoadyuvante evita tener que someterlas a linfadenectomías innecesarias, evitando además intervenciones adicionales y la morbilidad asociada a las mismas.

3.2 Objetivos Secundarios

Evaluar la tasa de identificación del ganglio centinela en las pacientes a las que se les realiza BSGC tras el tratamiento neoadyuvante y compararla con las tasas estimadas de identificación estándar, con el objeto de demostrar que no hay una interferencia real entre el tratamiento sistémico y la posibilidad de la realización de dicha técnica.

Estimar y comparar las tasas de recurrencias axilares en las pacientes sometidas a linfadenectomía frente a las que solo son intervenidas mediante BSGC, con el objeto de corroborar la ausencia de influencia negativa sobre el periodo libre de enfermedad en los casos en los que la linfadenectomía no es realizada.

Determinar el grado de respuesta axilar a la quimioterapia neoadyuvante en los casos en que se determina positividad clínica de afección axilar de forma previa al tratamiento. De esta forma se puede determinar el número de casos que se beneficiarían de evitar el vaciamiento axilar de forma previa a la quimioterapia.

PACIENTES Y MÉTODO

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1 Diseño del Estudio

Se realizará estudio retrospectivo de una serie de casos consecutivos diagnosticados en el periodo comprendido entre los años 2007 a 2014.

Las pacientes serán divididas en dos grupos:

- Grupo A: pacientes a las que se les realiza biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) posteriormente a la neoadyuvancia.
- Grupo B: pacientes a las que se les realiza linfadenectomía posterior a la neoadyuvancia.

4.2 Pacientes

Se incluyen en el estudio las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en los últimos 7 años (periodo 2007-2014) en la Unidad de Patología Mamaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío a las que se haya realizado tratamiento neoadyuvante de forma previa a la cirugía y posteriormente sometidas a biopsia selectiva de ganglio centinela o a linfadenectomía.

La Unidad de Patología Mamaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío es una unidad multidisciplinar especializada en el cáncer mama y con validación acreditada de la técnica de BSGC.

4.3 Criterios de Inclusión

El diagnóstico de cáncer de mama ha de estar confirmado histológicamente mediante punción biopsia con aguja gruesa.

Se incluyen las pacientes a las que se ha realizado BSGC después del tratamiento neoadyuvante.

La indicación de tratamiento neoadyuvante debe estar ajustada a los criterios actualmente aceptados para su aplicación y que han sido expuestos en el

apartado de introducción. Se resumen fundamentalmente en: Cánceres localmente avanzados (estadios III a-c) y reducción tumoral para posibilitar cirugía conservadora.

El estado axilar debe quedar establecido mediante métodos radiológicos, clínicos y/o histológicos de cara a la indicación de BSGC y para establecer respuesta a quimioterapia y recidivas locales.

4.4 Criterios de Exclusión

Se excluyen las mujeres gestantes o en periodo de lactancia, menores de 18 años o con antecedentes de alergia a la albúmina humana

Se excluyen los varones dada la baja incidencia de esta patología en ellos y el peculiar comportamiento de la enfermedad en cuanto a pronóstico e historia natural respecto a las mujeres.

Quedan asimismo excluidas las pacientes que hayan sido sometidas a radioterapia mamaria o axilar previa, segundas neoplasias y tumores multicéntricos.

4.5 Variables del Estudio

Se elaborará una base de datos para la recogida de las siguientes variables y posterior análisis por un observador externo mediante sistema SSPS 22.0.

4.5.1 Variables Dependientes

-Localización del ganglio: Intraoperatoriamente (sí, no), mediante Linfografía (sí, no), por ambos métodos (sí, no).

-Número de ganglios centinelas extraídos.

-Estado del ganglio (positivo, negativo, micrometástasis).

-Recidiva local axilar comprobada mediante pruebas de imagen (si, no).

- Realización de linfadenectomía axilar previa a quimioterapia (sí, no).
- Realización de linfadenectomía axilar posterior a quimioterapia (si, no).
- Resultado histológico de la linfadenectomía axilar (positiva, negativa).

4.5.2 Variables Independientes

- Edad de la paciente (años)
- Datos antropométricos: talla (cm), peso (kg), índice de masa corporal (IMC en Kg/m²).
- Estatus menopáusico (premenopáusica, postmenopáusica)
- Localización de la lesión: mama (derecha, izquierda), cuadrante (superoexterno, superointerno, inferoexterno, inferointerno, central).
- Tipo histológico del tumor: ductal, lobulillar, otros.
- Grado histológico: I, II, III.
- Marcador HER-2: positivo o negativo.
- Índice de replicación Ki 67: porcentual.
- Estadificación al diagnóstico según la clasificación internacional TNM actualmente vigente (4): IIIa, IIIb, IIIc.
- Tamaño del tumor antes y después de la neoadyuvancia (cm)
- Estado ganglionar axilar antes y después de la neoadyuvancia: Clínico (positivo, negativo), radiológico (positivo, negativo).
- Pauta de quimioterapia neoadyuvante empleada: Pauta habitual con o sin trastuzumab según estado del marcador HER-2.
- Respuesta de la axila a quimioterapia establecida mediante ecografía: parcial, completa, no respuesta.
- Respuesta de la axila a quimioterapia según hallazgos patológicos: índice de Miller-Payne o de Symans (tabla 3).

Miller y Payne				Symans	
Respuesta tumoral		Respuesta axilar		RCB-0 (RCP)	Ausencia de tumor mamario y ganglionar
G1	Cambios celulares mínimos sin reducción de la densidad celular	Tipo A	Ganglios linfáticos sin metástasis	RCB I	Respuesta parcial
G2	Disminución discreta de la celularidad tumoral infiltrante inferior al 30% de la masa tumoral	Tipo B	Ganglios linfáticos con metástasis y sin cambios por quimioterapia	RCB-II	Respuesta parcial
G3	Disminución significativa de la celularidad tumoral infiltrante entre el 30-90% de la masa tumoral	Tipo C	Ganglios linfáticos con metástasis y evidencia de respuesta parcial	RCB-III	Quimiorresistencia
G4	Disminución marcada de la celularidad tumoral infiltrante mayor del 90% de la masa tumoral con persistencia exclusiva de focos microscópicos	Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios secundarios a respuesta sin infiltración neoplásica residual	Parámetros valorados	
G5	Ausencia de celularidad tumoral infiltrante en la mama			-Diámetro tumoral residual (2 dimensiones en mm) -Densidad celular del carcinoma infiltrante -Diámetro de la metástasis mayor(mm) -Número de ganglios linfáticos positivos	

Tabla 3: Sistemas de valoración de respuesta a quimioterapia según Miller y Payne (49) y según Symans (50,51).

- Respuesta del tumor primario a quimioterapia establecida mediante Resonancia Nuclear Magnética (RNM): parcial, completa, no respuesta.
- Tiempo transcurrido entre la neoadyuvancia y la cirugía (días).
- Tipo de cirugía: conservadora, radical.

4.6 Análisis estadístico

Llevado a cabo por un observador independiente, utilizando el sistema de análisis estadístico SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Las variables de carácter cualitativo se expresarán mediante frecuencia total y porcentaje relativo en la población de estudio. Las variables cuantitativas serán expuestas como máximo, mínimo, media y desviación típica.

Para verificar la hipótesis principal, se considerará que se ha evitado una linfadenectomía innecesaria en aquellas pacientes del grupo A cuyo estatus axilar previo a la quimioterapia fuese positivo y tras el tratamiento sistémico diese como resultado un ganglio centinela negativo. Si las tasas de recurrencia axilar

respecto a las pacientes del grupo B a las que se ha realizado linfadenectomía axilar son menores o iguales, se considerará que la hipótesis principal queda confirmada. De lo contrario, se considerará rechazada.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Análisis Descriptivo

5.1.1 Selección de pacientes

Se estudian, en el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2014, un total de 252 pacientes que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante de forma previa al tratamiento quirúrgico en la Unidad de Patología Mamaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. De ellos, 201 cumplieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión, constituyendo el número definitivo de pacientes estudiadas.

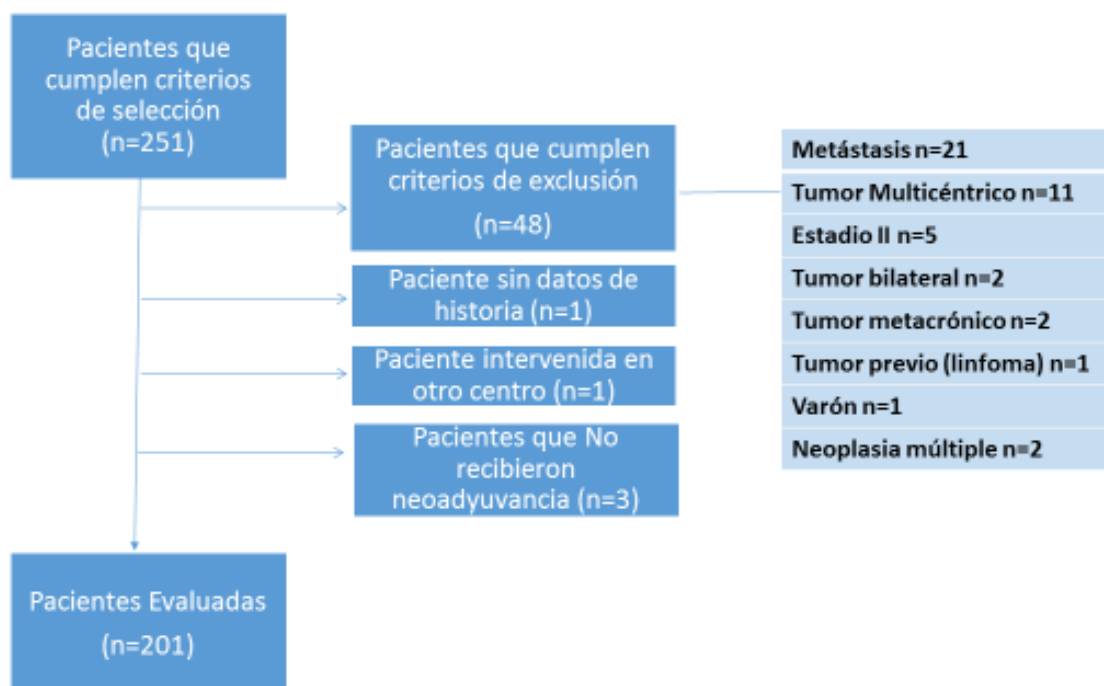


Figura 4. Flujo de pacientes.

En la figura 4 se muestra el flujo de pacientes en el estudio. 48 pacientes cumplían criterios de exclusión, que se detallan en la figura, siendo el principal

motivo la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. Tres pacientes no recibieron la quimioterapia prescrita por no aceptar el tratamiento dos de ellas y una por complicaciones médicas de base, y por lo tanto no fueron incluidas en el estudio.

5.1.2 Características clínicas

5.1.2. a Características demográficas

La tabla muestra el resumen de las características demográficas de las pacientes estudiadas basándose en la edad, índice de masa corporal y estatus menopáusico. La edad media de la población en estudio fue de 52.18 años, con una desviación típica de 12,65 años (rango 26,00-84,00 años), encontrándose la mitad de las pacientes en el grupo de menores de 50 años (percentil 50) y un cuarto de ellas en el de mayores de 62 (percentil 75).

El índice de masa corporal medio (IMC) fue de 27,60 con una desviación típica de 4,74 (rango 17,97-50). Un cuarto de la población estudiada presenta un índice de masa corporal superior a 30, considerándose obesas tipo I o superior según la clasificación de la OMS (percentil 75 de 30). Sólo otro cuarto de la población se encuentra en el rango de peso normal-infrapeso de la OMS (percentil 25 de 24,62). Los dos cuartos centrales de la población se encuentran en situación de sobrepeso.

En cuanto al estatus menopáusico, un 52,3% de las pacientes no eran menopáusicas en el momento del diagnóstico frente a un 47,7% que sí lo eran.

Si estudiamos por separado las características de las pacientes por grupos de estudio (grupo A, sometidas a BSGC, grupo B sometidas a linfadenectomía), se obtienen los siguientes resultados.

Tabla 4: Edades de las pacientes según grupos.

Descriptivo	Grupo A (BSGC)	Grupo B (Linfadenectomía)
Media	50,47	53,07
Desviación típica	50,00	13,03
Mínimo	32,00	26,00
Máximo	82,00	84,00
Percentil 25	43,00	44,00
Percentil 50	47,00	51,00
Percentil 75	57,00	63,00

Si bien la pacientes a las que se les ha realizado BSGC presentan una media de edad ligeramente menor que la de aquellas que ha sido linfadenectomizadas, al realizar la prueba T para igualdad de medias, el resultado es que no hay diferencias significativas ($p=0.167$), por lo que ambos grupos son comparables.

Tabla 5. Comparación del estatus menopáusico entre los dos grupos en estudio. No hay diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia					Pruebas de chi-cuadrado					
		Grupos			Total	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
		A	B							
Menopausia	no	Recuento	43	61	104	3,639*	1	,056		
		% del total	61,4%	47,2%	52,3%	3,093	1	,079		
	sí	Recuento	28	68	96	3,664	1	,056		
		% del total	38,6%	52,8%	47,7%				,074	,039
Total	Recuento	71	129	200	3,621	1	,057			
	% del total	100,0%	100,0%	100,0%						
					N de casos válidos	200				

En cuanto al estatus menopáusico, al establecer la tabla de contingencia y aplicar la prueba de Chi-cuadrado, tampoco se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

5.1.2. b Parámetros clínicos iniciales.

Vienen definidos por el tamaño inicial del tumor, su localización y parámetros histológicos, el estatus axilar y la estadificación TNM de la enfermedad. Se describirán, de forma similar al apartado anterior, primero los datos generales y posteriormente los datos ajustados por grupos.

El tamaño tumoral medio fue de 6,26 cm, con desviación estándar de 2,75 y un rango de 1,5 a 16 cm. Los percentiles 25, 50 y 75 son de 4,00, 5,50 y 8,00 respectivamente (menos del 25% de las pacientes tenían un tumor de tamaño inferior a 4 cm).

Los parámetros de localización e histología se resumen en la siguiente tabla (tabla 6).

Localizacion					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Central	49	24,4%	25,1%	25,1%
	CIE	8	4,0%	4,1%	29,2%
	CII	14	7,0%	7,2%	36,4%
	CSE	102	50,7%	52,3%	88,7%
	CSI	22	10,9%	11,3%	100,0%
	Total	195	97,0%	100,0%	
Perdidos		6	3,0%		
Total		201	100,0%		
Tipo Histologico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ca. Ductal	179	89,1%	90,4%	90,4%
	Ca. Lobulillar	16	7,9%	8,1%	98,5%
	Otros*	3	1,5%	1,5%	100,0%
	Total	198	98,5%	100,0%	
Perdidos		3	1,5%		
Total		201	100,0%		

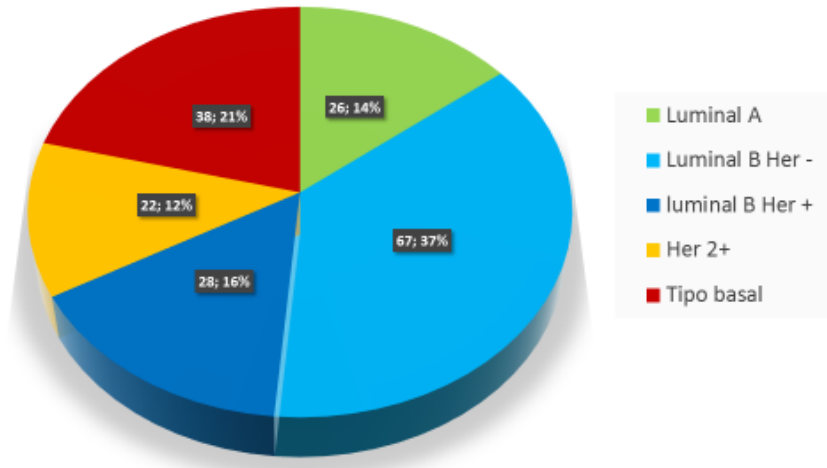
Estatus Hormonal					
RE/RP	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	+/+	113	56,22%	58,24%	58,24%
	+/-	15	7,46%	7,73%	65,97%
	-/+	6	2,98%	3,09%	69,06%
	-/-	60	29,85%	30,90%	100%
	Total	194	96,51%	100,0%	
Perdidos	7	3,48%			
Total	201	100,0%			
HER 2					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	NEGATIVO	141	70,1%	72,3%	72,3%
	POSITIVO	54	26,9%	27,7%	100,0%
	Total	195	97,0%	100,0%	
Perdidos	6	3,0%			
Total	201	100,0%			
Grado Histológico					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	I	10	5,0%	5,2%	5,2%
	II	108	53,7%	56,0%	61,1%
	III	75	37,3%	38,9%	100,0%
	Total	193	96,0%	100,0%	
Perdidos	8	4,0%			
Total	201	100,0%			

Tabla 6: Características iniciales del tumor

Agrupando los casos basándose en los parámetros de estatus hormonal, Her-2 y ki-67, siguiendo los criterios de 6 biomarcadores de Cheang (12), los

subtipos moleculares de cáncer hallados se muestran en la gráfica siguiente (fig.5).

Fig.5: Tipos inmunohistoquímicos de cáncer en la población en estudio.



El subtipo luminal B HER 2- constituye el grupo más numeroso de tumores, seguido por el triple negativo o tipo basal. El tipo más infrecuente lo ha constituido el HER2 positivo.

El estatus axilar original se resume en la siguiente tabla (tabla 7):

Estatus axilar original					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	44	21,9%	22,8%	22,8%
	Positivo	149	74,1%	77,2%	100,0%
	Total	193	96,0%	100,0%	
Perdidos		8	4,0%		
Total		201	100,0%		

Tabla 7

La comparación de los parámetros relevantes en cuanto al estado clínico inicial de las pacientes en cada rama del estudio, se muestran a continuación (tabla 8). Se han encontrado diferencias estadísticamente

PARÁMETRO	CATEGORÍA	BSGC (GRUPO A)	LINFADENECTOMÍA (GRUPO B)
TIPO HISTOLÓGICO	DUCTAL	65 (92,86%)	116 (89,92%)
	LOBULILLAR	5 (7,14%)	10 (7,75%)
	OTROS	0 (0%)	3 (2,32%)
GRADO HISTOLÓGICO	I	8 (16%)	2 (1,62%)
	II	40 (80%)	68 (53,97%)
	III	22 (44%)	53 (44,41%)
TIPOS INMUNOHISTOQUÍMICOS	LUMINAL A	11 (15,94%)	15 (12,93%)
	LUMINAL B HER -	24 (34,78%)	43 (30,06%)
	LUMINAL B HER +	17 (24,64%)	15 (12,93%)
	HER +	3 (4,34%)	19 (16,37%)
	BASAL	14 (20,28%)	24 (20,68%)
ESTATUS AXILAR	POSITIVO	33 (48,53%)	115 (92,74%)
	NEGATIVO	35 (51,47%)	9 (7,26%)
ESTADIFICACIÓN	IIIa	56 (83,6%)	67 (54%)
	IIIb	11 (16,4%)	49 (39,5%)
	IIIc	0 (0%)	8 (6,5%)

Tabla 8. Parámetros iniciales por grupos.

Tabla: Análisis comparativo entre el estadio inicial en los dos grupos. Hay significación estadística.

Tabla de contingencia					
			Grupo A	Grupo B	Total
Estadificación	IIIa	Recuento	56	67	123
		% dentro del total	83,6%	54,0%	64,4%
	IIIb	Recuento	11	49	60
		% dentro del total	16,4%	39,5%	31,4%
	IIIc	Recuento	0	8	8
		% dentro del total	,0%	6,5%	4,2%
Total		Recuento	67	124	191
		% dentro del total	100,0%	100,0%	100,0%
Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)		
Chi-cuadrado de Pearson	17,608*	2	p<0.001		
Razón de verosimilitudes	20,811	2	0,000		
Asociación lineal por lineal	17,344	1	0,000		
N de casos válidos	191				

significativas en ambos grupos con respecto a la estadificación, siendo las pacientes del grupo A en mayor porcentaje de estadio IIIa que las del grupo B (Chi-cuadrado de Pearson, $p < 0.001$).

No se han encontrado diferencias en cuanto al grado histológico en ambos grupos.

Tabla: Estudio por grupos de las diferencias en grado histológico. No hay significación estadística.

Tabla de contingencia grado histologico					
		Grupo A		Grupo B	Total
Grado histologico	I	Recuento	8	2	10
		% dentro del total	11,4%	1,6%	5,2%
	II	Recuento	40	68	108
		% dentro del total	57,1%	55,3%	56,0%
	III	Recuento	22	53	75
		% dentro del total	31,4%	43,1%	38,9%
Total		Recuento	70	123	193
		% dentro del total	100,0%	100,0%	100,0%
Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)		
Chi-cuadrado de Pearson	9,862*	2	,007		
Razón de verosimilitudes	9,660	2	,008		
Asociación lineal por lineal	6,253	1	,012		
N de casos válidos	193				

5.1.3 Parámetros clínicos tras la neoadyuvancia.

El tratamiento neoadyuvante ha seguido diferentes esquemas en función del tipo de paciente, perfil inmunohistoquímico y estadificación, tal y como establecen los protocolos oncológicos estándar descritos en la introducción. Las pautas utilizadas se describen en la siguiente gráfica (fig. 5). Todas las pacientes

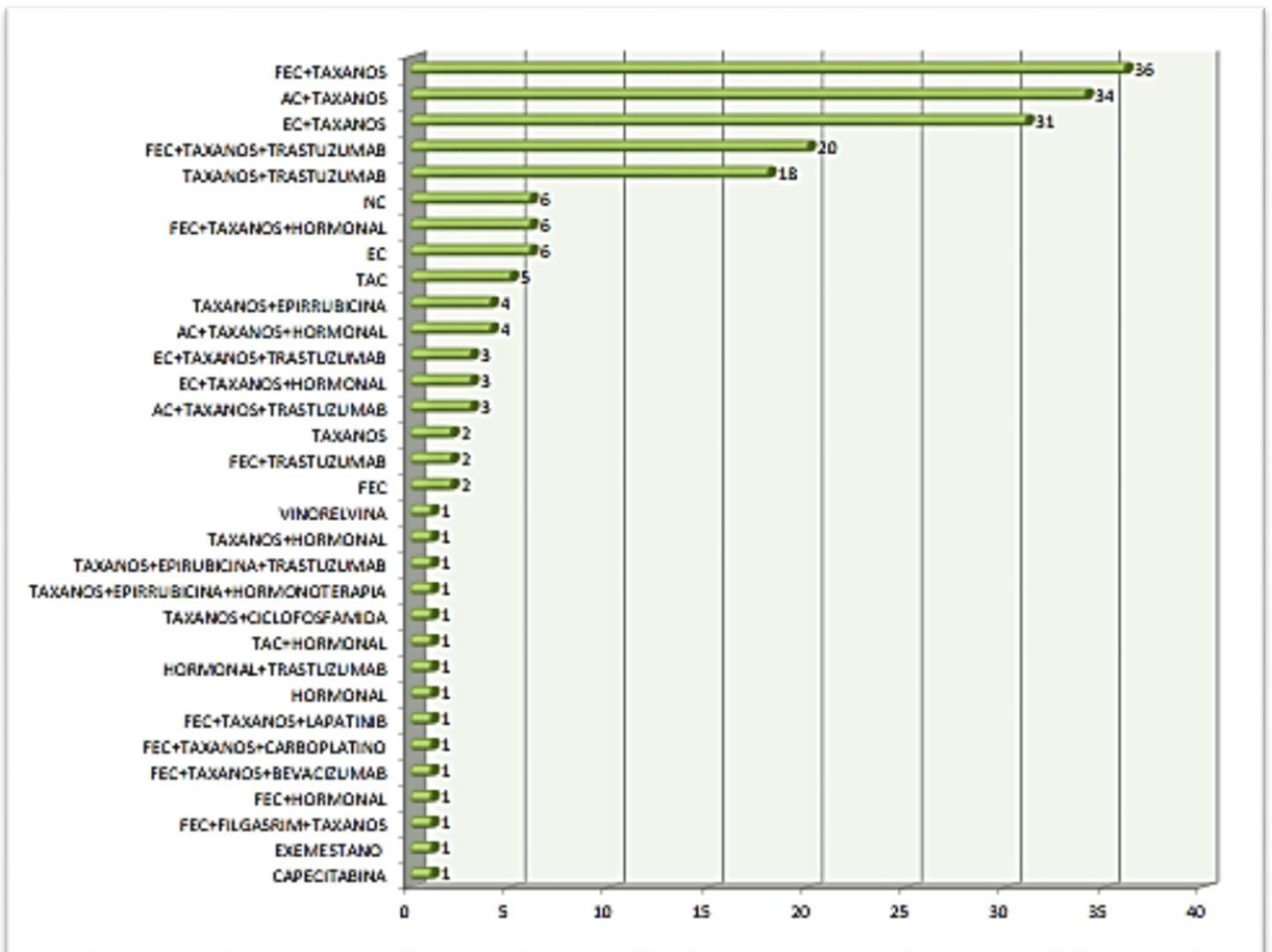


Figura 5: Pautas de quimioterapia. FEC=fluoruracilo+epirrubicina+ciclofosfamida. AC=adriamicina+ciclofosfamida. EC=epirrubicina+ciclofosfamida. TAC=taxanos+adriamicina+ciclofosfamida

recibieron radioterapia.

La respuesta tumoral evidenciada mediante pruebas de imagen ha sido completa en 43 casos (20,4%), parcial en 130 casos (63,7%) y nula en 28 casos (12,9%).

Estatus axilar tras neoadyuvancia.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	133	66,2%	67,9%	67,9
	Positivo	63	31,3%	32,1%	100,0
	Total	196	97,5	100,0%	
Perdidos		5	2,5%		
Total		201	100,0%		

Respuesta_axilar					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NEGATIVA	88	43,78%	44,44%	38,4
	POSITIVA	110	54,72%	55,56%	100,0
	Total	198	98,57%	100,0%	
Perdidos		3	1,49%		
Total		201	100,0%		

Tabla 11: Estatus axilar y repuesta a quimioterapia.

Los grados de respuesta axilar constatados mediante pruebas de imagen se describen en la siguiente tabla (tabla 11).

La primera parte de la tabla describe el estatus axilar de las pacientes tras la administración de neoadyuvancia y la segunda la repuesta de la axila al tratamiento, considerando que la respuesta es positiva si de un estatus positivo ha pasado a negativo. Se muestra una tasa de respuesta al tratamiento en un

Tabla de contingencia Respuesta axilar por grupos				
		Grupo A	Grupo B	Total
NEGATIVA	Recuento	26	62	88
	% dentro del total	37,14%	48,44%	44,44%
POSITIVA	Recuento	44	66	110
	% dentro del total	62,86%	51,56%	55,56%
Total	Recuento	70	128	198
	% dentro del total	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,338*	1	p=0,1263		
Corrección por continuidad ^a	1,903	1	,001		
Razón de verosimilitudes	3,070	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	198				

Tabla 12

55,56% de las pacientes, por lo que, a priori, tal porcentaje de casos podría haberse beneficiado de la realización de BSGC. Si ajustamos los resultados por grupos, observamos que no hay diferencia estadísticamente significativa respecto a este parámetro en ambos grupos (tabla 12).

La repuesta patológica constatada mediante anatomía patológica utilizando los parámetros descritos por Miller y Payne y la RCB según se describen en la introducción arroja los datos que se describen en la tabla siguiente, constatando una cierta discordancia entre el resultado de las pruebas de imagen con los hallazgos patológicos sobre la pieza quirúrgica como veremos más adelante.

Respuesta patologica						
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	1A	2	1,0%	1,0	1,0	
	1B	9	4,5%	4,7	5,7	
	1C	2	1,0%	1,0	6,7	
	2A	9	4,5%	4,7	11,4	
	2B	16	8,0%	8,3	19,7	
	2C	8	4,0%	4,1	23,8	
	2D	1	0,5%	,5	24,4	
	3A	10	5,0%	5,2	29,5	
	3B	15	7,5%	7,8	37,3	
	3C	18	9,0%	9,3	46,6	
	3D	7	3,5%	3,6	50,3	
	4A	2	1,0%	1,0	51,3	
	4B	1	0,5%	,5	51,8	
	4C	6	3,0%	3,1	54,9	
	4D	3	1,5%	1,6	56,5	
	5A	3	1,5%	1,6	58,0	
	5C	7	3,5%	3,6	61,7	
	5D	15	7,5%	7,8	69,4	
	RCBI	4	2,0%	2,1	72,0	
	RCBII	28	13,9%	14,5	86,5	
RCBIII	16	8,0%	8,3	94,3		
RCP	11	5,5%	5,7	100,0		
Total		193	96,0%	100,0		
Perdidos		8	4,0%			
Total		201	100,0%			

Tabla 13: grado de respuesta patológica. En rojo se señalan los casos con respuesta patológica completa.

En rojo quedan señalados los casos que han mostrado una respuesta patológica completa (RCP) tanto axilar como tumoral, sumando un total de 26 casos, lo que supone un 13% del total de casos.

5.2 Análisis estadístico

5.2.1 Técnica quirúrgica y Resultados Patológicos

La técnica quirúrgica más utilizada ha sido la mastectomía radical (111 casos, 56,3%) frente a la conservadora (86 casos, 43,7%). Se han realizado en total 70 BSGC (grupo A) frente a 131 linfadenectomías axilares (grupo B). Las siguientes tablas muestran la distribución de casos y técnicas en ambos grupos, observándose una diferencia estadísticamente significativa, que traduce una tendencia a la menor radicalidad en el tratamiento local en las pacientes sometidas a BSGC ($p < 0.001$).

Tabla de contingencia Tipo de cirugía.					
		Grupo A (BSGC)	Grupo B (LA)	Total	
CONSERVADORA	Recuento	45	41	86	
	% dentro de BSGC	64,3%	32,5%	43,9%	
RADICAL	Recuento	25	86	111	
	% dentro de BSGC	35,7%	67,5%	56,1%	
Total	Recuento	70	126	196	
	% dentro de BSGC	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,417 ^a	1	p<0.001		
Corrección por continuidad ^b	17,150	1	,000		
Razón de verosimilitudes	18,542	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	18,323	1	,000		
N de casos válidos	196				

Tabla 14: Tipo de cirugía por grupos.

El resultado definitivo de la linfadenectomía ha sido positivo en 98(59,03%) casos y negativo en 68(40,96%), habiéndose llevado a cabo un total de 166 linfadenectomías, de las cuales 35 se han llevado a cabo en el grupo A. Entre la pacientes del grupo B, un 15.6% (20 casos) han presentado un único ganglio positivo en el estudio patológico definitivo.

La detección del ganglio ha sido positiva en un 90,8% de los casos tanto en la linfografía como de forma intraoperatoria (n=59). En un caso se ha

detectado en la linfografía y no durante el acto operatorio y en otro caso se localizó únicamente durante el acto operatorio aunque no captó el radiotrazador. No se consiguió identificar el ganglio por ninguno de los dos métodos en 4 casos (6,2%), en los cuales se completó la linfadenectomía, dos de ellas resultaron positivas y dos negativas (50%). El estatus del ganglio centinela se resume en la siguiente tabla.

Estatus del ganglio centinela			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
MICROMETÁSTASIS	14	20,0%	20,0%
NEGATIVO	29	41,4%	61,4%
POSITIVO	22	31,4%	92,8%
NO EXTRAIDOS	5	7,2%	100%
Total	70	100,0%	

Tabla 15: estatus patológico del ganglio centinela.

En los casos en los que el ganglio centinela fue positivo o no se logró detectar, se completó la linfadenectomía axilar, así como en los casos de micrometástasis en los que el estatus inicial axilar fue positivo (6 casos), siendo en todos ellos el resultado de la linfadenectomía negativo. Una vez realizada la linfadenectomía, el ganglio centinela fue el único positivo en 15 casos (42,85%).

El número de ganglios extraídos durante el acto quirúrgico no ha sido diferente de los estándares de la BSGC en pacientes no tratadas previamente con quimioterapia (tabla). Se puede apreciar que en el 82,86% de los casos se extrajeron 2 o menos ganglios.

Tabla 16: Número de ganglios extraídos como centinela.

Ganglios centinela	n	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 ganglio	50	71,43%	71,43%
2 ganglios	8	11,43%	82,86%
3 ganglios	10	14,29%	97,15%
4 ganglios	2	2,86%	100,00%
total	70	100,00%	

5.2.2 Parámetros clínicos tras el tratamiento quirúrgico

Se han detectado 10 casos en total (4,9%) de recidiva axilar, de los cuales, sólo un caso ha ocurrido en el grupo A. No se ha detectado diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p > 0.001$).

Tabla 17: recidivas axilares detectadas en cada grupo.

Tabla de contingencia Recidiva axilar					
			Grupo A	Grupo B	Total
Recidiva	no	Recuento	69	122	191
		% dentro del total	98,61%	93,1%	95,02%
	sí	Recuento	1	9	10
		% dentro del total	1,4%	6,9%	4,98%
Total		Recuento	70	131	201
		% dentro del total	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,86	1	P=0.0909		
Corrección por continuidad ^a	1,80	1	1,1770		
Razón de verosimilitudes		1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	201				

Se han producido 29 linfedemas (14,4%), de los cuales 4 han tenido lugar en el grupo A (todas con realización de linfadenectomía), suponiendo un 5,71% de ese grupo, y 21 en el grupo B (16,03% del grupo). No se han constatado

Tabla de contingencia linfedema					
			Grupo A	Grupo B	Total
linfedema	no	Recuento	66	110	163
		% dentro del total	94,3%	84,0%	81,09%
	sí	Recuento	4	21	34
		% dentro del total	5,7%	16,0%	18,91%
Total		Recuento	70	131	201
		% dentro del total	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,46	1	P=0.0347		
Corrección por continuidad ^a	3,56	1	0,0591		
Razón de verosimilitudes		1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	201				

Tabla 19

diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.001$). En 12 de estas pacientes que presentaron linfedema, el resultado definitivo de la linfadenectomía fue negativo (41,37%).

En cuanto a los datos relativos a la supervivencia, se han producido un total 34 éxitos (16,91%). Al analizar por grupos (tabla 18), se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el número de éxitos y la realización de linfadenectomía, lo cual puede estar relacionado con la diferencia hallada al principio en cuanto a la estadificación.

Tabla de contingencia Exitus * BSGC					
			Grupo A	Grupo B	Total
Exitus	no	Recuento	68	95	163
		% dentro del total	97,1%	74,8%	82,7%
	sí	Recuento	2	32	34
		% dentro del total	2,9%	25,2%	17,3%
Total		Recuento	70	127	197
		% dentro del total	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,771 ^a	1	p<0.001		
Corrección por continuidad ^b	14,245	1	,000		
Razón de verosimilitudes	19,684	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	15,691	1	,000		
N de casos válidos	197				

Tabla 18

Los datos referentes a supervivencia global se muestran en el gráfico y se analizan en las tablas expuestas a continuación.

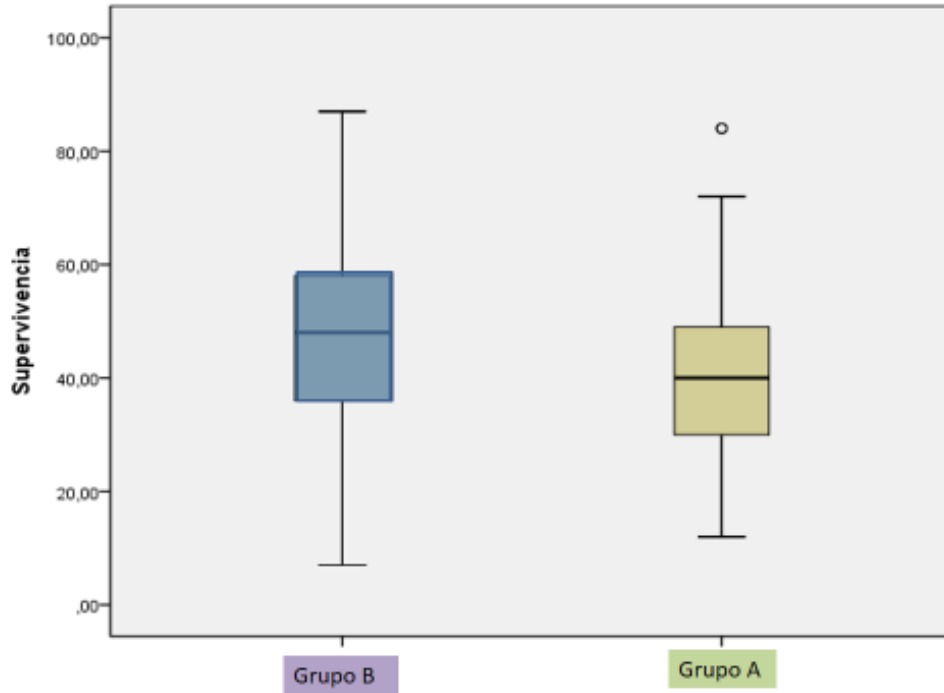


Figura 6: supervivencia en meses en los dos grupos.

Estadísticos de grupo					
	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Supervivencia	A	70	40,8986	17,02087	2,04907
	B	131	46,0714	16,32430	1,45428

Prueba de muestras independientes									
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas				Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	0,037	0,847	2,084	193	0,038	5,17288	2,48205	0,27745	10,06830

Tabla 20: estudio de diferencia de medias de supervivencia en ambos grupos medidas en meses.

Se encuentra significación estadística para la supervivencia a favor de las pacientes del grupo B (linfadenectomía). No obstante, el resultado no tiene relevancia clínica real, ya que el seguimiento ha sido más prolongado en dicho grupo. El número de BSGC realizadas ha ido aumentando a lo largo del periodo

del estudio, por lo que el periodo de seguimiento se ha acortado, tal y como se puede valorar en el gráfico.

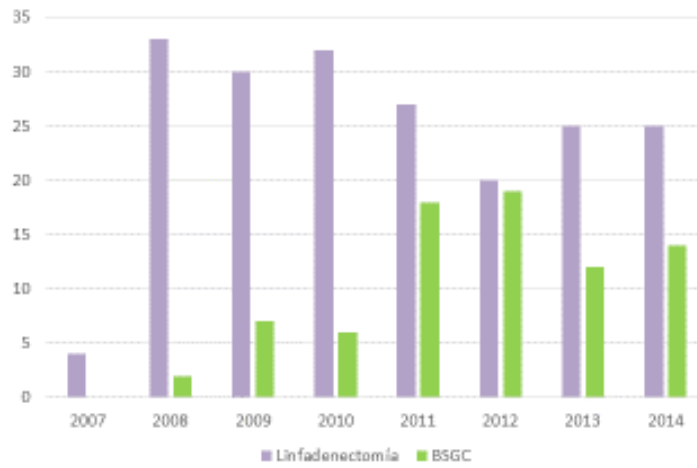


Figura 7: evolución del número de casos a lo largo del estudio.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El tiempo en el que una mayor agresividad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se asociaba a unas mayores tasas de curación ha quedado atrás. La evidencia científica actual señala a tratamientos ablativos cada vez más económicos desde el punto de vista anatómico, y más completos y personalizados desde el punto de vista del tratamiento sistémico. La ampliación de la panoplia terapéutica quimioterápica, con sus altos índices de respuesta, ha abierto el camino a cada vez más numerosas indicaciones para la neoadyuvancia, que permite realizar tratamientos quirúrgicos menos agresivos y, por tanto, con menos morbilidad. La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) aplicada al cáncer de mama supuso un punto de inflexión en cuanto a la incidencia de una de las morbilidades más incapacitantes del tratamiento: el linfedema del brazo (52). La confluencia entre el tratamiento neoadyuvante eficaz y la BSGC, que minimiza el riesgo de linfedema, era pues inevitable. La cuestión actual es en qué momento es mejor realizar la técnica a las pacientes sin que se produzca un detrimento en la calidad de la realización de la misma, ni un excesivo aumento de la complejidad de la técnica.

La tasa de detección del ganglio en nuestra serie ha sido muy elevada (90,8%), similar a la descrita en las series publicadas, dentro de las tasas definidas como aceptables, en pacientes que no han recibido neoadyuvancia, tanto en el último consenso nacional como en las guías clínicas internacionales (6,39). La factibilidad de la técnica, motivo principal por el que los estudios principales se muestran reacios a la realización de la técnica tras la quimioterapia, queda de este modo puesta de manifiesto. La neoadyuvancia no supone, pues, un detrimento significativo a la calidad de la realización de la técnica. El número de ganglios extraído tampoco ha resultado superior a la media descrita en la bibliografía.

La utilidad clínica del ganglio centinela en las pacientes que han recibido neoadyuvancia queda en este estudio patente en el número de linfadenectomías evitadas y evitables. Los dos grupos en que las pacientes del estudio han sido divididas se han mostrado equiparables en los parámetros clínicos iniciales y

tratamiento, así como en la agresividad del tumor primario (evaluada mediante el grado histológico). Únicamente una discreta diferencia en cuanto al estadio inicial se ha decantado a favor del grupo A. En el total de la serie de casos hemos visto que un 40,96% de las pacientes resultaron tener la axila libre de metástasis en el estudio anatomopatológico. Dichas pacientes pudieron haber evitado ser sometidas a linfadenectomía, pues es ya un hecho constatado desde hace tiempo el que la linfadenectomía no tiene valor terapéutico probado. Si contamos, tal y como se estableció en la elaboración de la hipótesis, cuántas pacientes han respondido a quimioterapia y se les ha realizado el ganglio centinela evitando la linfadenectomía (22 pacientes), obtenemos como resultado una tasa de linfadenectomías evitadas de 31,42%. Tal y como hemos dicho antes, en el grupo de pacientes a las que se le realizó la linfadenectomía, un 40,96% obtuvo un resultado negativo de la anatomía definitiva de la pieza, lo que nos define dicho valor como la tasa de disecciones axilares potencialmente evitables si se hubiese realizado BSGC.

El ya previamente citado estudio de la ACOSOG Z1071^(48,53), concluye que la BSGC en pacientes que han recibido neoadyuvancia presenta una alta tasa de falsos negativos al realizar BSGC, no inferior al 10%⁽⁵³⁾. Otros estudios han encontrado tasas similares⁽⁵⁴⁾. En GEICAM 2005-07 llegan ser incluso mayores en el caso de estadio inicial con afección axilar, llegando al 45%⁽⁴⁶⁾, aunque se puede aducir en este último caso que, en años posteriores al estudio, la experiencia en el procedimiento se ha ido haciendo progresivamente mayor. En nuestra serie, se evalúa no la tasa de falsos negativos, sino la implicación clínica de no realizar la linfadenectomía en cuanto a recidivas axilares. El hecho de no haber encontrado diferencias significativas entre las pacientes a las que se les realizó la linfadenectomía respecto a las que no, resta peso a la importancia real de la tasa de falsos negativos en estas pacientes. Este hecho viene subrayado por el número de pacientes en que las linfadenectomías realizadas, previo ganglio centinela o no, solo han mostrado un ganglio positivo (en el caso de las pacientes del grupo A, sólo el centinela), que asciende a un 8,45%. A este hecho se suma el que no hemos encontrado diferencias en cuanto a recidivas axilares entre los dos grupos ($p > 0.001$), y que, además, en el total de casos estudiados las recidivas axilares detectadas han sido muy bajas (4,9%). Este dato concuerda con los

resultados del tan comentado y polémico estudio de Giuliano que ponía en entredicho la necesidad de realizar la linfadenectomía en pacientes con ganglio centinela positivo (41).

La guía clínica de la NCCN publicada en 2015 (6) indica que, si tras la neoadyuvancia el estatus axilar es negativo, es aceptable realizar tanto biopsia selectiva de ganglio centinela como linfadenectomía, puntualizando que puede haber hasta un 10% de falsos negativos, que pueden reducirse mediante la extracción de dos o más ganglios centinela, o empleando una combinación de dos trazadores. No obstante, actualmente se acepta que las pacientes con persistencia de enfermedad microscópica residual tras la neoadyuvancia tienen peor pronóstico, punto esencial en el que se siguen basando para mantener la indicación de cirugía en los ganglios centinela positivos (55). En nuestra serie no ha habido diferencias de mortalidad en ambos grupos a pesar de no realizar la linfadenectomía, como ya se ha comentado. No obstante, el hecho de que todas las pacientes hayan recibido radioterapia puede haber influenciado en el resultado, en concordancia con los estudios que muestran la radioterapia como complemento esencial de la linfadenectomía a la hora de evitar recidivas locales y mejorar la supervivencia (10). En este sentido recordar también que el estudio AMAROS avala la radioterapia axilar como una opción válida a la linfadenectomía axilar (11).

El subtipo molecular es un factor predictivo del grado de respuesta tumoral a la QTN en el cáncer de mama y no disminuye la detección y la eficacia de la BSGC según concluye un estudio recientemente publicado (56). En este estudio no se ha valorado la influencia del subtipo molecular sobre los resultados, ya que el objetivo principal era cuantificar el beneficio que supone la realización de la técnica a las pacientes con tumores localmente avanzados independientemente de dicho parámetro.

El linfedema es un problema no desdeñable que supone una importante merma en la calidad de vida de las pacientes. Si consideramos las pacientes de nuestra serie que han tenido linfedema (29) y el resultado patológico definitivo ha sido negativo (12 de ellas), obtenemos una tasa de linfedemas evitables del 41,37%. Es decir, casi la mitad de los linfedemas causados por la linfadenectomía podrían haber sido evitados si se les hubiese realizado una BSGC.

La cuestión sobre el mejor momento de realizar la biopsia de ganglio centinela respecto a la neoadyuvancia ha sido uno de los temas no resueltos que se planteaban en la introducción. Tanto las guías americanas como europeas, se considera aceptable realizarla tanto antes como después (6) de la neoadyuvancia, aunque la guía europea considera preferible después (5). El consenso español vigente en la actualidad, en sus consideraciones especiales, acepta que pueda realizarse antes o después en los casos con axila No de inicio, y después en aquellas pacientes N1-N2 con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia, evitando la linfadenectomía axilar cuando el ganglio sea negativo (39). El exhaustivo metanálisis alemán, realizado en la Universidad de Leiden, publicado en 2013, incluyendo los principales estudios realizados hasta la fecha (incluyendo SENTINA y ACOSOG Z1011) también considera recomendable la realización de la técnica después de la neoadyuvancia (57). En nuestro estudio la realización de la BSGC se ha llevado a cabo de forma posterior a la neoadyuvancia en todos los casos. Como ya se comentó, la ventaja principal aducida para realizarla después y no antes es el evitar una intervención adicional innecesaria. A esta ventaja principal podemos añadirle, a la vista de nuestros resultados, la posibilidad cuantificada de evitar linfadenectomías en las pacientes que han presentado respuesta axilar positiva a la quimioterapia (un 54,72%), y que por tanto no la necesitan. De este modo nos sumamos a los autores que apoyan la realización posterior a la neoadyuvancia.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- La biopsia selectiva de ganglio centinela evita linfadenectomías innecesarias en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas mediante neoadyuvancia sin aumentar el riesgo de recidivas axilares.

- El hecho de realizar la BSGC tras el tratamiento quimioterápico no ha demostrado una merma significativa en la detección del ganglio centinela, lo cual permite la realización segura, y dentro de los parámetros internacionales de calidad, de la técnica en estas pacientes.

-Reforzando la afirmación anterior, la realización de la técnica de forma posterior al tratamiento evita un mayor número de linfadenectomías innecesarias por demostrarse una tasa de respuesta positiva al tratamiento quimioterápico muy elevada.

- Nos sumamos a la corriente que promueve evitar la linfadenectomía axilar incluso en pacientes en los que el ganglio centinela es positivo, ya que hay una alta proporción de casos en los que el resto de la linfadenectomía es negativa.

BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. <http://www-dep.iarc.fr/>. [Online].; 2012.
2. International Agency for Research in Cancer. Globocan. [Online].; 2012 [cited 2015. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>].
3. Sociedad Española de Oncología Médica. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf. [Online].; 2014 [cited 2015].
4. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N. In III INdSC, editor. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid; 2009.
5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 (Supplement 5); 26: p. v8–v30.
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 3.2015. [Online]. [cited 2015. Available from: www.NCCN.com].
7. Clough K, Lewis J, Couturaud Bea. Oncoplastic Techniques allow extensive resections for breast conserving therapy on breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;(237): p. 26-34.
8. McLaughlin SA. Surgical Management of the Breast: Breast Conservation Therapy and Mastectomy. *Surg Clin N Am*. 2013; 93: p. 411–428.
9. Algarra M, Sanz X, Foro Pea. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years. *Clin Trans Oncol*. 2008; 10: p. 47-51.

10. Darby S MPCCEaEBCTCG. Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-years recurrence and 15-years breast cancer death: metaanalysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomized trials. *Lancet*. 2011; 378(9804): p. 1707-16.
11. Donker M, Tienhoven G, Straver Mea. 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. *The Lancet Oncology*. 2014 November; 15(12): p. 1303-13010.
12. Goldhirsh A WWCAea. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the Sant Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*. 2011; 22: p. 1736-47.
13. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group(EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survivals: an overview of the randomized trials. . *Lancet*. 2005; 365: p. 1687-1717.
14. Sortie T, Perou C, Tibshirani Rea. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: p. 10869-10874.
15. Slamon D EWRNea. Adjuvant Trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Octubre; 6(365(14)): p. 1273-83.
16. Jones S, Holmes Sea. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7 years follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar; 10(27(8)): p. 1177-83.
17. M Gnant NHCT. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*. 2011; 6: p. 136-141.

18. Ginés J SEMC. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Tras Oncol*. 2011 July; 13(7): p. 485-98.
19. Martin M, Ruiz-Simon A, Ruiz-Borrego M. Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Versus Epirubicin Plus Docetaxel Followed by Capecitabine As Adjuvant Therapy for Node-Positive Early Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-10 Study. *J Clin Oncol*. 2015 September;(Preprint).
20. Lumachi F, et al. Current medical treatment of estrogen receptors-positive breast cancers. *World J Biol Chem*. 2015 August; 26(6(3)): p. 231-239.
21. Regan M, Leyland-Jones Bea. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2012;(104): p. 441-451.
22. Vogel Ve. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res*. 2010; 3: p. 696-706.
23. Ikeda H, Taira Nea. Combination treatment with fulvestrant and various cytotoxic agents (doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, and 5-fluorouracil) has a synergistic effect in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Sci*. 2011;(102): p. 2038-2042.
24. Jiang D, Huang Yea. Fulvestrant, a selective estrogen receptor down-regulator, sensitizes estrogen receptor negative breast tumors to chemotherapy. *Cancer Lett*. 2014;(346): p. 292-299.
25. Francis P, Regan Mea. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;(372): p. 436-446.

26. Ellis M, Suman V, Hoog Jea. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based int. *J Clin Oncol.* 2011;(29): p. 2342-2349.
27. Dowsett M CJIJea. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010; 28: p. 509-518.
28. Romond EH PEBJ. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med.* 2005;(353): p. 1673-84.
29. Gennari A SMPPea. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008 january; 2(100(1)): p. 14-20.
30. Piccart –Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER 2 positive breast cancer. *N Eng J Med.* 2005;(353): p. 1659-72.
31. Baselga J, Cortés J, Sung-Bae K. CLEOPATRA Study Group et als. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;(366): p. 109-19.
32. Bermejo B, Pons V, Iluch A. Tratamiento Adyuvante en cáncer de mama. In *Mamaria SEdSyP. Manual de práctica clínica en senología.* 2nd ed.; 2012. p. V-2563-2012.
33. Redden M, Fuhrman G. Neoadjuvant Chemotherapy in theTreatment of Breast Cancer. *Surg Clin N Am.* 2013;(93): p. 493–499.

34. LJ. Esserman D, Cheang MU, Yau CaTIS1TI. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;(132): p. 1049-1062.
35. Miller E, Lee H, Lulla A. Current treatment of early breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy. *F1000Research.* 2014; 3(198).
36. Banerjee S, Reis Filho J, Ashley S. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol.* 2006;(59(7)): p. 729-35.
37. Gianni L, Eierman W, Semiglazov V. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone in patients with HER2 positive locally-advanced breast cancer(NOAH trial):a randomized controlledsuperiority trial with a parallel HER2 negati. *Lancet.* 2010;(375): p. 377-84.
38. Pernas S, Gil Gil M, de Olza Mea. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as primary therapy for HER2 positive breast cáncer in everyday clinical practice. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;(134): p. 1161-8.
39. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart Sea. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. 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.* 2014; 27(1): p. 43-53.
40. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer res.* 2007; 7: p. 4807-16.

41. Giuliano A, Hunt K, Ballman Kea. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;(305): p. 569-575.
42. Piñero-Madrona A, TRJLCJea. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel: A comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol*. 2015.
43. Piñero A, Giménez J, Vidal-sicart Sea. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori*. 2010;(96(1)): p. 17-23.
44. Neuman H, Carey L, Olilla Dea. Axillary lymph node count is lower after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2006;(96(1)): p. 17-23.
45. Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova Rea. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*. 2011;(117): p. 4606–16.
46. Piñero-Madrona A, Escudero-Barea M, Fernández-Robaina J. Biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama: resultados del estudio GEICAM 2005-07. *Cir Esp*. 2015;(93(1)): p. 23-29.
47. Kuehn T, Baurefiend I, Fehm Tea..Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy- Final results from the prospective, German, multiinstitutional SENTINA trial. *Cancer Res*. 2012;; p. 72:95s.
48. Boughey J, Simon V, Mittendorf Eea. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy- results from the ACOSOG Z1071 trial. *Cancer Res*. 2012;; p. 72:94s.

49. Ogston K, Miller I, Payne S, Hutcheon A, Sarkar T, Smith Iea. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;(12): p. 320-327.
50. Aranda FI, Peiró G, Niveiro M, Seguí M. Neoadyuvancia en cáncer de mama: Papel del patólogo. *Rev Esp Patol*. 2010; 43(2): p. 90-93.
51. Symmans W, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero Vea. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;(25): p. 4414-22.
52. Veronesi G, Paganelli G, Viale Gea. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breastcancer. *NEnglJMed*. 2003; 349(6): p. 546-553.
53. Judy C B, Vera J S, Elizabeth A Mea. SentinelLymphNodeSurgeryAfterNeoadjuvant ChemotherapyinPatientsWithNode-Positive Breast Cancer TheACOSOGZ1071(Alliance)ClinicalTrial. *Jama*. 2013; 310(14): p. 1455-1461.
54. Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH, Zheng S. Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Node-Positive Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: a Meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9(9): e105316. doi:10.1371/journal.pone.0105316.
55. Sakakibara M, Nagashima T, Kadowaki M. Clinical significance of axillary microresiduals after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: p. 2470-8.
56. Ruano Rea. La biopsia del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama. Relación con los subtipos moleculares. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014; 33: p. 340-345.

57. Dubequen , Fontein , Water Vd. Timing of sentinel node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. Rcomendations for clinical guidance. EJSO. 2013;(39): p. 417-424.