

---

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

---

## **Carcinoma de mama**

Influencia de la carga tumoral del ganglio centinela  
en el manejo axilar según subtipos moleculares

Egilea /Autor:

**Nerea Lejarza Peña**

Zuzendaria / Director/a:

**Julio Ángel Moreno Domingo**

© 2018, Nerea Lejarza Peña

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. OBJETIVOS.....	10
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
3. RESULTADOS.....	13
4. DISCUSIÓN.....	29
5. CONCLUSIONES.....	34
6. BIBLIOGRAFÍA.....	36

## 1. INTRODUCCIÓN

En España el cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres, seguido del de colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, LNH, melanoma cutáneo y cérvix. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se diagnostican aproximadamente 26.500 casos nuevos de cáncer de mama al año, lo que significa el 29% de todos los tumores en mujeres. <sup>1</sup>

La mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostican en edades comprendidas entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Las tasas de incidencia están sufriendo un incremento en los últimos años, que se ha producido en todos los grupos de edad, no solo en el caso de las más jóvenes, debido probablemente al envejecimiento de la población y al diagnóstico cada vez más precoz. <sup>1,2</sup>

Se estima que 1 de cada 8 mujeres presentará cáncer de mama a lo largo de su vida. Afortunadamente, este cáncer es uno de los de mejor pronóstico y mayores índices de supervivencia y cronificación, gracias a su diagnóstico precoz a través de los programas de screening poblacional y a los avances en el ámbito de la investigación y en el tratamiento. Así, tres de cada cuatro casos son diagnosticados en estadios iniciales y solo un 4% presenta metástasis al diagnóstico. <sup>2</sup>

A pesar de que la mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los avances en el diagnóstico y en el tratamiento, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas. La supervivencia media de este cáncer tras cinco años es de aproximadamente el 89.2%, pero es importante mencionar que el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico influye mucho en la supervivencia, tanto que ésta pasa del 98% en estadio I al 24% en estadio III. <sup>1,2</sup>

Los programas de screening no se implantaron de forma universal en el territorio nacional. En 1990 se implantó en Navarra el primer programa de screening de cáncer de mama a nivel Nacional. En Euskadi se implantó en Noviembre de 1995 con una población diana entre 50-64 años. En 2006, se aprobó la extensión hasta los 69 años y en 2011 se amplió el Programa a las mujeres de 40-49 años con antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado. En el País Vasco

consiste en realizar cada 2 años mamografías bilaterales en doble proyección (oblicua medio lateral y cráneo caudal) a mujeres de entre 50 y 69 años, así como a mujeres de 40 a 49 años con antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado (madre, hermana, hija, padre, hermano, hijo), siendo el único motivo de exclusión el estar diagnosticada de cáncer de mama.<sup>3</sup>

La puesta en marcha de este programa ha generado un diagnóstico de lesiones intraductales e infiltrantes menores de 1 cm en más de un 50% de los casos y una tasa de cirugías de conservación mamaria superior al 82%.

Las causas del cáncer de mama no están aún bien definidas, pero se han identificado diversos factores que incrementan el riesgo de padecerlo a lo largo de la vida. La edad es el principal factor asociado al cáncer de mama, debido a la acumulación en la exposición a los factores de riesgo y a una tendencia a presentar mecanismos de reparación inefficientes. La mayoría de los factores de riesgo están relacionados con la exposición hormonal a lo largo de la vida, como la menarquia precoz, la menopausia tardía, el uso de terapia hormonal sustitutiva y la nuliparidad. Además, los antecedentes tanto familiares como personales de cáncer de mama, la exposición a radiaciones ionizantes, el consumo de alcohol y tabaco, el sedentarismo y la obesidad también incrementan el riesgo de padecer este tipo de cáncer.<sup>2</sup>

El tratamiento del cáncer de mama ha ido evolucionando a lo largo de los años desde las cirugías más radicales hacia unas técnicas más conservadoras asociadas a terapias sistémicas. Con ello se ha conseguido un incremento en la tasa de curación de los tumores en estadio locorregional y un aumento de las alternativas de tratamiento en los casos de enfermedad avanzada, mejorando la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.<sup>4</sup> Tanto es así que en un estudio publicado en el 2002, tras 20 años de seguimiento, se llegó a la conclusión de que el tratamiento de elección del carcinoma de mama precoz era la cirugía conservadora asociada a radioterapia, y no la mastectomía radical, sin detrimento de las tasas de recidiva ni de supervivencia.<sup>5</sup>

En cuanto al pronóstico de esta enfermedad, cabe destacar que la afectación ganglionar axilar es el factor pronóstico más importante, y que en función de ésta, el tratamiento va a variar. La disección axilar ha sido parte de la cirugía del cáncer de mama desde la descripción de la mastectomía radical. Aporta información

pronóstica, pero también conlleva un riesgo alto de complicaciones como disestesias, parestesias, seromas, infecciones, linfedemas o disminución del arco de movilidad acromio-clavicular, así como un incremento del coste económico por incremento de ingreso hospitalario y gastos de rehabilitación.<sup>6</sup>

Con el fin de evitar la morbilidad axilar, se propuso la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en aquellas pacientes sin sospecha de afectación ganglionar. Se entiende como ganglio centinela el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía. Basándose en la premisa de que el drenaje linfático es ordenado y previsible, si el ganglio centinela no tiene afectación tumoral, ningún ganglio de la axila lo tendrá, de forma que la disección axilar se podría evitar. Por todo lo mencionado, la BSGC se ha convertido en el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aportaría ningún beneficio adicional.<sup>7</sup>

Clásicamente en los casos de afectación metastásica del ganglio centinela estaba indicada la linfadenectomía axilar. Sin embargo, hay un gran grupo de pacientes que presentan afectación tumoral del ganglio centinela y, por ello, indicación de linfadenectomía, y no presentan otras adenopatías afectas en la pieza de linfadenectomía. En estos pacientes, por tanto, no habría ventajas pronósticas ni terapéuticas con la técnica de disección de los ganglios axilares.

En el año 2011 se publicó en la revista JAMA el resultado del ensayo clínico ACOSOG Z0011 que revolucionó el manejo quirúrgico de la axila en función de la afectación tumoral del ganglio centinela. Es un ensayo clínico fase III multicéntrico, con intención de tratar y de no inferioridad, que incluye mujeres mayores de 18 años con tumores T1-T2 (menores o iguales a 5cm), sin afectación clínica axilar, e intervenidas por un procedimiento quirúrgico conservador.<sup>8</sup> Este ensayo demostró que la omisión de la linfadenectomía en mujeres con tumores menores de 5 cm y afectación de hasta 2 ganglios centinela presentaban una incidencia de recaídas axilares similares a aquellas en las que se realizó la linfadenectomía y su realización no mostraba beneficios en supervivencia. De esta forma, se podría evitar la LA en

toda mujer con afectación micrometastásica del GC o con afectación macrometastásica de 1 o 2 GC, disminuyendo la incidencia de los efectos adversos de la linfadenectomía.<sup>9</sup>

Otro factor a tener en cuenta es que el cáncer de mama se divide en dos grupos principales en función de la presencia o ausencia de expresión de receptores hormonales (RH). A su vez, dentro de los tumores con receptores RH+ se distinguen dos subtipos: Luminal A y Luminal B, siendo la diferencia entre éstos el porcentaje de marcador de proliferación celular Ki67. El subtipo Luminal A presenta un Ki67  $\leq 14$  %, y el Luminal B un Ki67  $\geq 14$  %. Dentro de los tumores con receptores RH- también hay dos subtipos: Her2+ puro y Triple Negativo. Los carcinomas de mama de tipo Luminal son los más frecuentes y de mejor pronóstico, con bajo riesgo de recurrencia locorregional, especialmente el Luminal A. A su vez, los carcinomas de tipo Her2+ puro representan el segundo subtipo con mayor afectación ganglionar y riesgo de recaída, y son susceptibles al tratamiento con Trastuzumab. Por último, los carcinomas de tipo Triple Negativo son los menos frecuentes, pero los más indiferenciados y los de mayor afectación ganglionar y riesgo de recurrencia locorregional.<sup>10, 11</sup>

A pesar de que las guías clínicas de National Comprehensive Cancer Network y la Sociedad Europea de Oncología Médica recomiendan desde 2012 no realizar linfadenectomía en mujeres que cumplan los requisitos del ensayo ACOSOG Z0011, en la actualidad existe una gran variabilidad en la actitud ante el hallazgo de afectación tumoral del ganglio centinela.<sup>12</sup> En 2013 se publicó en la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria un documento de consenso según el cual no estaría indicado realizar linfadenectomía axilar en los casos con baja carga tumoral y en los perfiles de bajo riesgo. Dentro de estos perfiles de bajo riesgo se incluirían: células tumorales aisladas o micrometástasis, macrometástasis en 2 o menos GC, mujeres postmenopáusicas, tumores  $< 3$ cm, cirugías conservadoras, subtipos moleculares luminales A y grado histológico 1 o 2.<sup>7</sup>

Como ya se ha comentado, no hay concordancia entre los distintos centros, ni en el modo de estudio del ganglio centinela ni en los criterios de indicación de la linfadenectomía axilar, de forma que mientras unos centros siguen la indicación del

ensayo ACOSOG Z0011, otros manejan el vaciamiento axilar en función de la carga tumoral según el método OSNA e independientemente del número de adenopatías afectadas.

El método OSNA se basa en determinar la carga tumoral total del ganglio centinela, definida como la suma de copias de ARNm de CK19, de manera que conociendo la cantidad de tumor presente en los ganglios centinela se puede predecir la afectación de más ganglios no-centinela. Se considera que por debajo de las 250 copias/ $\mu$ L, el GC es negativo, entre 250 y 5000 copias/ $\mu$ L hay micrometástasis, y por encima de 5000 copias/ $\mu$ L hay macrometástasis del GC. Si la suma de las cargas tumorales de todos los GC es inferior a las 10.000-15.000 copias/ $\mu$ L, un gran porcentaje de las axilas serán negativas, por lo que en estos pacientes se podría obviar el vaciamiento axilar.<sup>13</sup>

El protocolo de la Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario de Basurto se ha ido adaptando y modificando con el tiempo, y en la actualidad cumple los criterios del ensayo ACOSOG Z0011. El método de estudio intraoperatorio del ganglio centinela inicialmente era la citología por impronta, la cual tenía una baja sensibilidad en detección de micrometástasis, pero desde marzo de 2012 se ha implantado el método OSNA, que ha propiciado una mayor detección de afectación ganglionar micrometastásica. No obstante, la aplicación de los criterios ACOSOG Z0011 ha amortiguado su impacto y ha evitado en muchos casos la realización de linfadenectomía ante la afectación metastásica del ganglio centinela. En la última actualización del protocolo de actuación no se indica linfadenectomía axilar en ningún subtipo molecular ante 1-2 ganglios centinela macrometastásicos por OSNA si no se detecta extensión extracapsular.

### **1.1. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es determinar la diferencia en las tasas de indicación de linfadenectomía axilar en las pacientes con GC positivo según nos sirvamos de los criterios del ensayo ACOSOG Z0011 o de la carga tumoral total ganglionar definida por el método OSNA (10.000 vs 15.000 copias).

El objetivo secundario del estudio es identificar si existe algún subgrupo de pacientes de menor o mayor riesgo por tamaño tumoral, status pre-postmenopáusico y/o

subtipo molecular que aconseje un cambio en la actitud terapéutica axilar en función de la carga tumoral definida por OSNA, con el fin de evitar o disminuir algunas linfadenectomías y, con ello, la morbilidad que éstas suponen.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional retrospectivo en mujeres diagnosticadas de carcinoma de mama infiltrante mediante biopsia percutánea y tratadas quirúrgicamente mediante cirugía conservadora junto con la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), y carcinomas con linfadenectomía axilar realizada de inicio sin BSGC previa, desde julio de 2010 hasta diciembre de 2017, en el Hospital Universitario de Basurto (HUB) de Bilbao.

Los criterios de inclusión son: pacientes con carcinoma intraductal, tumores T1-T2, sometidos a cuadrantectomía de mama asociada a BSGC con posterior irradiación del lecho tumoral con RT y pacientes con linfadenectomía axilar.

Se excluyen del estudio las pacientes con tumores T3-T4, pacientes con carcinomas no infiltrantes, pacientes mastectomizadas o tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

La población a estudiar es de 860 pacientes; a 69 de las cuales se les realizó linfadenectomía axilar de entrada por afectación metastásica en la biopsia ecoguiada del ganglio sospechoso detectado en la ecografía axilar de estadiaje del ganglio, mientras que al resto se le realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela. En ellas se estudia si existe o no la afectación ganglionar y si ésta es en forma de micrometástasis o macrometástasis según el método convencional y el método OSNA y se relaciona en función del estadio tumoral, la edad y el subtipo molecular.

Inicialmente en el Hospital Universitario Basurto el método de estudio convencional (Inmunohistoquímica) considera micrometástasis a lesiones entre 0,2 mm y 2 mm, y macrometástasis a aquellas que son igual o mayores de 2 mm. Sin embargo, en marzo del 2012 se implantó en el hospital el método OSNA (one step nucleic acid amplification), que se basa en la retrotranscripción de ARNm de citoqueratina 19 a ADNc y posterior amplificación del marcador (RT-LAMP: Reverse transcription-loop mediated isothermal amplification). En este método se considera

micrometástasis si hay más de 250 copias/uL pero menos de 5.000 copias/uL de citoqueratina 19 en ARNm, y macrometástasis si hay más de 5.000 copias/uL.

En caso de no ser posible la realización de estudio OSNA se procedería al estudio intraoperatorio mediante impronta citológica y al estudio definitivo mediante seriación y estudio IHQ con CK AE1/AE3 del ganglio incluido en parafina.

En el Hospital Universitario de Basurto el manejo de la axila en pacientes con GC metastásico se ha ido modificando de menos a más conservador. Hasta diciembre de 2012 se realizaba linfadenectomía ipsilateral en pacientes con afectación tanto macro como micrometastásica del GC. Entonces se produjo una actualización en el protocolo de actuación en la que se consideraba que las micrometástasis no eran indicación de vaciamiento axilar. Posteriormente, en abril de 2014 se excluyeron los subtipos moleculares de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B Her2 negativo) de la realización del linfadenectomía según criterios ACOSOG. Por tanto, sólo se realizaba linfadenectomía axilar en aquellos tumores de alto riesgo, es decir, Her2 positivo y Triple negativo con afectación macrometastásica del GC. En la última actualización del protocolo de actuación en enero del 2016, se ha eliminado el estudio intraoperatorio del GC como práctica estándar en el Hospital de Basurto, puesto que no se indica linfadenectomía axilar en ningún subtipo molecular con 1-2 GC macrometastásicos excluidos los casos con afectación extracapsular.

Por tanto, en Basurto se considera indicación de LA aquellas pacientes con tumores T3-T4 (mayores de 5 cm), pacientes con la axila clínicamente positiva, la afectación metastásica de más de 2 ganglios centinela y la rotura extracapsular del ganglio centinela. En el resto de pacientes la indicación de LA ha ido cambiando según los nuevos protocolos de actuación.

En este trabajo se estudia una serie de pacientes del HUB que cumplen los criterios citados previamente, y se analiza la tasa y grado de afectación metastásica del ganglio centinela en función de varios parámetros (subtipo molecular, estadio, edad...). Posteriormente se correlaciona la tasa de linfadenectomías axilares entre pacientes con afectación del GC y las modificaciones de criterio según nos sirvamos

de las recomendaciones del estudio ACOSOG Z0011 o de la carga tumoral ganglionar definida por el método OSNA.

El análisis de los criterios de estudio del ganglio centinela en los diferentes subtipos moleculares de carcinoma de mama nos puede ayudar a seleccionar el método idóneo de estudio en los diferentes subtipos moleculares con el objetivo de disminuir la morbilidad de las pacientes y el gasto sanitario.

Para el análisis estadístico de comparación de variables entre los grupos de pacientes se utiliza la prueba de la Chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates para variables cualitativas y la prueba de la t de Student para variables cuantitativas, considerando significación con  $p < 0,05$  (error  $\alpha < 5\%$ ).

### **3. RESULTADOS**

Se analiza una muestra de 860 pacientes con carcinoma de mama en estadio T1-T2, sometidas a cuadrantectomía de mama asociada a BSGC (n=791) con posterior irradiación del lecho tumoral con RT y pacientes con linfadenectomía axilar (n=69), desde julio de 2010 hasta diciembre de 2017, en el HUB de Bilbao.

Las pacientes con carcinomas bilaterales de mama se han contado como 2 carcinomas diferentes, y las pacientes con carcinomas bifocales se han clasificado dentro del grupo de mayor estadio tumoral.

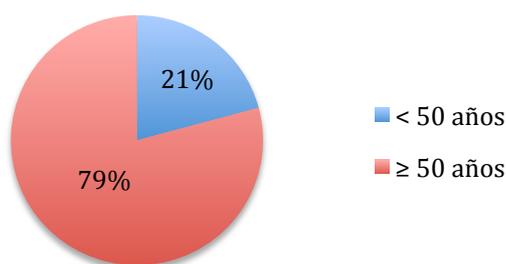
Las pacientes incluidas en el estudio se dividen principalmente en dos grupos. El primer grupo lo componen aquellas mujeres en las que se realizó directamente una linfadenectomía de entrada, sin una BSGC previa, y el segundo grupo lo componen las mujeres que se sometieron a la BSGC. Las pacientes de este último grupo se encuentran en un rango de edad de entre 20 y 96 años. Más del 60% de las pacientes del estudio tienen de 50 a 69 años, que es el rango de edad en el que está indicado el screening precoz del cáncer de mama en Osakidetza. En segundo lugar, los rangos de edad más frecuentes son de 40 a 49 años y de 70 a 79 años. Por último, menos de un 7% de las mujeres del estudio tenían de 20 a 39 años o de 80 a 99 años, siendo éstas una minoría (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio**

Grupo de estudio (n=791)		
Rango de edad	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes
20-29	1	0,13 %
30-39	21	2,65 %
40-49	142	17,95 %
50-59	239	30,21 %
60-69	247	31,23 %
70-79	113	14,29 %
80-89	27	3,41 %
90-99	1	0,13 %

De las 791 mujeres del grupo de estudio con indicación de cuadrantectomía + ganglio centinela, 164 eran menores de 50 años (20,73%), mientras que 627 eran mayores de 50 años o de 50 años (79,27%). Por tanto, la mayor parte de las pacientes incluidas en el estudio eran mujeres postmenopáusicas (**Figura 1**).

**Figura 1. Proporción de pacientes mayores y menores de 50 años.**



Como se ha comentado previamente, de las 860 pacientes del estudio, en 69 de ellas se llevó a cabo una linfadenectomía axilar de forma inicial, sin realizar previamente una BSGC. En este grupo de pacientes el rango de edad más frecuente también fue de 50 a 69 años, seguido del de 40-49 y 70-79 años (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Rango de edad de las pacientes con linfadenectomía inicial de entrada**

Grupo de estudio (n=69)		
Rango de edad	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes
30-39	3	4,35 %
40-49	12	17,39 %
50-59	22	31,9 %
60-69	19	27,54 %
70-79	9	13,04 %
80-89	4	5,78 %

En cuanto al tamaño tumoral, 393 de las 860 pacientes, es decir, casi el 50 % de ellas, presentaban un estadio pT1c (1-2 cm) al diagnóstico. Un 28,14 % y un 23,72 % de las pacientes presentaban un estadio pT1b (0,5-1 cm) y un estadio pT2 (2-5 cm), respectivamente, mientras que solo un 2,44% de la muestra fue diagnosticada en estadio pT1mic o pT1a (<0,5 cm) (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Distribución de los carcinomas en función del tamaño**

Estadio T	Grupo de estudio (n=860)	
	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes
pT1mic-pT1a (<0,5 cm)	21	2,44 %
pT1b (0,5-1 cm)	242	28,14 %
pT1c (1-2 cm)	393	45,70 %
pT2 (2-5 cm)	204	23,72 %

Si comparamos el tamaño tumoral de los 69 carcinomas en los que se realizó LA de entrada con el de los 791 carcinomas en los que se realizó una BSGC, se ve que los pacientes con LA directa fueron más frecuentemente diagnosticados en estadio pT2 (2-5 cm), mientras que las pacientes con BSGC realizada tuvieron un mayor número de diagnósticos tumorales en estadio pT1c (1-2 cm), seguidos del estadio pT1b (0,5-1 cm) y en tercer lugar estaría el estadio pT2 (2-5 cm) (**Tabla 4**).

**Tabla 4. Distribución de los carcinomas en función del tamaño en las pacientes con LA directa y en las pacientes con BSGC**

Estadio T	Total (n=860)	LA de entrada (n=69)	BSGC (n=791)
	Nº pacientes	Nº pacientes	Nº pacientes
pT1mic-pT1a (<0,5 cm)	21	0	21
pT1b (0,5-1 cm)	242	5	237
pT1c (1-2 cm)	393	26	367
pT2 (2-5 cm)	204	38	166

De las 791 pacientes del estudio a las que se les realizó la BSGC, se detectó afectación tumoral ganglionar en 212 mujeres, lo que supone un 26,8 % de los casos. A su vez, 579 pacientes (73,2 %) estaban libres de afectación tumoral ganglionar. Dentro de estas 579 pacientes se incluye un grupo de 29 mujeres en las que se produjo un fallo de técnica debido a que el isótopo radioactivo no migró. Todas estas pacientes con fallos de técnica presentaban un estadio ganglionar pN0.

Se extrajeron un total de 1.319 ganglios centinela en las 762 pacientes del estudio, excluyendo las 29 mujeres en las que el isótopo no migró. Esto equivale a una media de 1,73 ganglios centinela biopsiados por paciente. De los 1.319 ganglios extraídos, solo 262 tuvieron afectación tumoral, lo que supone una positividad de un 19,86 % del total de ganglios biopsiados. La media de ganglio centinela positivo fue de 1,23 ganglios afectados por cada paciente con GC positivo, es decir, que los 212 pacientes con GC+ presentaban una media aproximada de 1,23 ganglios afectados (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)**

Grupo de estudio (n=791)	
<b>Resultado de la BSGC</b>	
GC positivo	212 (26,80 %)
GC negativo	579 (73,20 %)
<b>Ganglios extraídos*</b>	
Total	1319
Media	1,73
<b>Ganglios afectados*</b>	
Total	262
Media por paciente con GC+	1,23
<b>Fallos de técnica</b>	
Total	29 (3,66 %)

\*Excluyendo los ganglios que no migran

En cuanto al grado de afectación tumoral ganglionar, de las 212 pacientes con GC positivo, en 110 pacientes se halló afectación micrometastásica, en 102 pacientes se halló afectación macrometastásica. En porcentajes, hablaríamos de un 51,89 % de pacientes con micrometástasis y de un 48,11 % de pacientes con macrometástasis (**Tabla 6**).

**Tabla 6. Grado de afectación tumoral de los ganglios centinela**

Grupo de estudio (n=212)	
<b>Nº pacientes</b>	
Micrometástasis	110
Macrometástasis	102
<b>Porcentaje de las pacientes con GC+ (n=212)</b>	
Micrometástasis	51,89 %
Macrometástasis	48,11 %
<b>Porcentaje de todas las pacientes con BSGC (n=791)</b>	
Micrometástasis	13,91 %
Macrometástasis	12,89 %

Los criterios de indicación de linfadenectomía axilar han ido variando a lo largo de los años según los nuevos protocolos, como ya se ha indicado anteriormente. En este estudio únicamente se realizó la LA en 67 pacientes tras la positividad del GC, lo que supone un 8,47 % del total de pacientes con BSGC, y un 31,6 % del total de pacientes con GC +, como consecuencia de los cambios en el protocolo en el transcurso del tiempo.

De las 67 linfadenectomías realizadas, sólo 19 mostraron afectación de ganglios axilares adicionales, suponiendo un 28,36 % del total de las pacientes con LA. 48 pacientes no tuvieron invasión metastásica tumoral ganglionar, siendo el 71,64 % de los casos con LA (**Tabla 7**).

**Tabla 7. Linfadenectomía tras BSGC**

Grupo de estudio (n=791)	
Nº pacientes con LA realizada o no	
Sí	67 (8,47 %)
No	724 (91,53 %)
Grupo de estudio (n=67)	
Resultado de la LA	
LA positiva	19 (28,36 %)
LA negativa	48 (71,64 %)

Si analizamos la afectación metastásica del GC, vemos que de las 110 pacientes con micrometástasis ganglionar, sólo se realizó LA en 13 casos, y de éstos, sólo 1 mostró afectación axilar adicional. En cambio, de las 102 pacientes con macrometástasis, se realizó LA en 54 de ellas, habiendo afectación tumoral ganglionar en 18 de los casos. (**Tabla 8**).

**Tabla 8. Afectación de la LA en función de la afectación tumoral del GC**

		LA		
		NO	SI (n=67)	
			Negativo	Positivo
GC positivo (n=212)	Micrometástasis	97	12	1
	Macrometástasis	48	36	18

Comparando el tamaño tumoral de las pacientes con LA negativa y el tamaño tumoral de las pacientes con LA positiva, se ve que no hay ningún carcinoma con LA positiva que esté en estadio pT1mic-pT1a ni en estadio pT1b. De las 19 pacientes

con afectación positiva en la linfadenectomía, 11 de ellas se diagnostican en estadio pT1c y 8 de ellas en estadio pT2. Por tanto, solo ha habido afectación tumoral en la linfadenectomía de las pacientes con carcinomas de mayor estadio T (**Tabla 9**).

**Tabla 9. Afectación de la LA en función el estadio tumoral**

		LA		
		NO	SI (n=67)	
			Negativo	Positivo
GC positivo (n=212)	pT1mic-pT1a (<0,5 cm)	1	0	0
	pT1b (0,5-1 cm)	45	12	0
	pT1c (1-2 cm)	62	24	11
	pT2 (2-5 cm)	37	12	8

Atendiendo al estadiaje N de los carcinomas tras BSGC y tras la LA realizada en algunos de los casos con afectación del GC, la **Tabla 10** muestra que de las 791 pacientes del estudio con BSGC, solo 212 tuvieron afectación ganglionar tumoral, lo que supone un 26,8 %, mientras que las 579 restantes dieron negativo en la prueba del ganglio centinela (73,20 %).

A su vez, en las 67 pacientes en las que se realizó posteriormente la linfadenectomía, se halló que en un 71,64 % de los casos no había afectación metastásica ganglionar adicional (48 pacientes dieron negativo en la LA). En los casos que tuvieron ganglios afectados en la linfadenectomía, hubo 9 (13,43 %) que obtuvieron un estadio pN1mic-pN1a, 9 (13,43 %) que obtuvieron un estadio pN2a y sólo 1 (1,5 %) que obtuvo un estadio pN3a (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Estadiaje N tras BSGC y LA**

BSGC	Grupo de estudio (n=791)		
	Estadio N	Nº pacientes	Porcentaje
	pN0	579	73,20 %
	pN1mic-pN1a	212	26,80 %
LA	Grupo de estudio (n=67)		
	Estadio N	Nº pacientes	Porcentaje
	pN0	48	71,64 %
	pN1mic-pN1a	9	13,43 %
	pN2a	9	13,43 %
pN3a	1	1,5 %	

Se analizó también el cambio de estadiaje N axilar tras hacer la LA en algunas pacientes con GC positivo. De las 19 mujeres con LA positiva, en 9 de ellas el

número de ganglios afectados en la LA complementaria provocó un cambio en el estadiaje axilar de pN1a a pN2a (de 4 a 9 ganglios positivos). 1 paciente sufrió un cambio de estadiaje de pN1a a pN3a por presentar más de 10 ganglios afectados en la LA. A su vez, 9 pacientes no mostraron afectación ganglionar tumoral, por lo que no se produjo ningún cambio en el estadiaje N (**Tabla 11**).

**Tabla 11. Relación entre la afectación tumoral en la BSGC y en la LA**

		Nº ganglios afectados en la LA		
		1-3 (pN1a)	4-9 (pN2a)	>10 (pN3a)
Nº ganglios afectados en la BSGC	1-3 (pN1a)	9	9	1
	4-9 (pN2a)	9	9	1

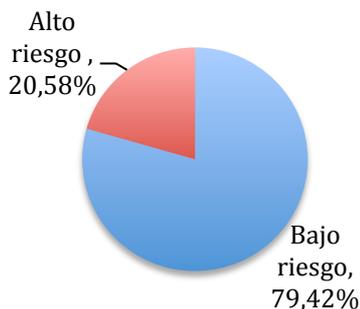
En cuanto a los distintos subtipos moleculares, la mayoría de las mujeres del estudio presentaban carcinomas de tipo Luminal A (40,23 %) y de tipo Luminal B Her2 negativo (39,19 %). El tercero y el cuarto en frecuencia fueron, respectivamente, el carcinoma de tipo triple negativo o Basal-like, en un 10,35 % de los casos, y el carcinoma de tipo Luminal B con sobreexpresión de Her2, en un 8,37 % del total. El subtipo molecular menos frecuente, en tan solo un 1,86 % de las pacientes del estudio fue el tipo Her2 positivo (**Tabla 12**).

**Tabla 12. Distribución de las pacientes del estudio en función del subtipo molecular del carcinoma**

Subtipo molecular	Grupo de estudio (n=860)	
	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes
Luminal A	346	40,23 %
Luminal B (Her2 -)	337	39,19 %
Luminal B (Her2 +)	72	8,37 %
Her2 +	16	1,86 %
Triple negativo (Basal-like)	89	10,35 %

Si agrupamos los diferentes subtipos moleculares en alto o bajo riesgo, incluyendo en el grupo de bajo riesgo a los subtipos Luminal A y Luminal B sin sobreexpresión de Her2, e incluyendo en el grupo de alto riesgo a los subtipos Luminal B con sobreexpresión de Her2, Triple negativo o Basal-like y Her2 positivo puro, comprobamos que las 860 pacientes del estudio presentaron casi en un 80% de los casos carcinomas con subtipos moleculares de menor riesgo, mientras que solo un 20,58 % de ellas presentaban carcinomas con subtipos de mayor riesgo (**Figura 2**).

Figura 2. Porcentaje de carcinomas de bajo y alto riesgo de la población de estudio



En las **Tablas 13 y 14** se ha analizado de forma desglosada el número de pacientes con carcinomas de cada subtipo molecular tanto en el grupo de mujeres en las que se llevó a cabo la LA directa, como en el de mujeres que se realizaron la BSGC, y dentro de este grupo, las pacientes que presentaron afectación del GC y aquellas en las que se realizó la LA complementaria tras el GC positivo.

En el grupo de estudio de las pacientes con LA directa, se obtuvo que un 42 % de los casos presentaron carcinomas de subtipo Luminal B con Her2 negativo, es decir, un tanto por ciento bastante similar al obtenido en el total de pacientes del estudio (n=860), que fue un 39,19 %, como se ha comentado anteriormente. En este subgrupo de pacientes se produce un notable descenso en la cantidad de subtipos Luminales A comparando con la totalidad de pacientes del estudio, pasando de un 40,23 % a un 18,84 %. A su vez, aumentan en comparación los carcinomas de alto riesgo (Luminal B con sobreexpresión de Her2, Triple negativo y Her2 positivo puro) (**Tabla 13**).

A su vez, en la **Tabla 14** se refleja que se mantiene una proporción similar en los subtipos moleculares de las pacientes con BSGC comparada con el total de las pacientes (las 860 del estudio). Una diferencia destacada es el aumento notable del subtipo Luminal A con respecto al subtipo Luminal B sin sobreexpresión de Her2 en las pacientes en las que estaba indicada la LA complementaria tras la positividad del GC. Un 50,75 % de pacientes de este grupo (34 de las 67 mujeres) presentaron un subtipo Luminal A, y tan solo un 28,36 % de los casos (19 de 67 mujeres) presentaron el subtipo Luminal B Her2 negativo. Aun y todo, los subtipos de mayor riesgo siguieron estando en una minoría de las pacientes, concretamente en 14 de las 67 mujeres (un 20,89 % aproximadamente).

**Tabla 13. Distribución de las pacientes con linfadenectomía inicial directa en función del subtipo molecular**

Grupo de estudio (n=69)		
Subtipo molecular	Nº de pacientes	Porcentaje de pacientes
Luminal A	13	18,84 %
Luminal B (Her2 -)	29	42,02 %
Luminal B (Her2 +)	12	17,4 %
Her2 +	4	5,80 %
Triple negativo (Basal-like)	11	15,94 %

**Tabla 14. Distribución de las pacientes del estudio del BSGC en función del subtipo molecular**

Subtipo molecular	BSGC (n= 791)	GC+ (n=212)	LA tras GC+ (n=67)
	Nº pacientes	Nº pacientes	Nº pacientes
Luminal A	333 (42,1%)	94 (44,34%)	34 (50,75%)
Luminal B (Her2 -)	308 (38,94%)	87 (41,04%)	19 (28,36%)
Luminal B (Her2 +)	60 (7,58%)	12 (5,66%)	4 (5,97%)
Her2 +	12 (1,52%)	3 (1,41%)	2 (2,98%)
Triple negativo (Basal-like)	78 (9,86%)	16 (7,55%)	8 (11,94%)

En las **Tabla 15** se expone la cantidad de carcinomas de alto y de bajo riesgo en función de la edad, el estadio T, la afectación del ganglio centinela y el resultado de la linfadenectomía complementaria. No se detectan diferencias significativas entre la tasa de mujeres diagnosticadas de carcinoma mamario de mayor o de menor riesgo en función de la edad premenopáusica o postmenopáusica. Tampoco hay diferencias significativas en el tamaño de los tumores, ni en la tasa de afectación del ganglio centinela, ni de la afectación ganglionar en la LA complementaria tras GC positivo, entre subtipos moleculares de mayor o menor riesgo.

Los carcinomas más frecuentes tanto en subtipos de alto como de bajo riesgo se produjeron en mujeres mayores de 50 años, con tamaño tumoral de 1 a 2 cm (pT1c), con ganglio centinela negativo y sin afectación tumoral adicional en los ganglios de la linfadenectomía.

**Tabla 15. Subtipo de bajo o de alto riesgo según la edad, el estadio T, la BSGC y la LA**

		Grupo de estudio (n=791)	
		BAJO RIESGO: Luminal A Luminal B Her2-	ALTO RIESGO: Luminal B Her2+ Her2+ Triple N
Edad	< 50 años	121	43
	≥ 50 años	519	107
Estadio T	pT1a	19	2
	pT1b	217	20
	pT1c	294	73
	pT2	111	55
Ganglio centinela	Negativo	460	119
	Positivo	181	31
	Micromtx	92	18
	Macromtx	89	13
LA	Negativo	38	10
	positivo	15	4

La **Tabla 16**, por su parte, refleja el grado de afectación ganglionar (micrometástasis, macrometástasis o ambas a la vez) según la edad de las pacientes, el tamaño tumoral o estadio T, y el subtipo molecular. No se detectan tampoco grandes diferencias entre la tasa de afectación ganglionar en función de las variables mencionadas, siendo esta tasa de afectación N similar en cuanto a la edad (más frecuente en mayores de 50), el estadio T y el subtipo molecular. Tanto en carcinomas con micrometástasis como en los que tienen macrometástasis predomina el estadio pT1c, aunque en mayor medida en los casos de macrometástasis, ya que en los casos de micrometástasis también hay un porcentaje importante de carcinomas en estadio pT1b. En cuanto al subtipo molecular, en todos los subgrupos predominan los carcinomas de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B sin sobreexpresión de Her2).

Tabla 16. Afectación del ganglio centinela según la edad, el estadio T y el subtipo molecular

		Grupo de estudio (n=791)		
		GC positivo (n=212)		GC negativo (n=579)
		Micrometástasis	Macrometástasis	
Edad	< 50 años	29	22	113
	≥ 50 años	81	79	466
Estadio T	pT1a	1	0	20
	pT1b	37	20	180
	pT1c	42	55	270
	pT2	30	27	109
Subtipo molecular	Luminal A	46	49	239
	Luminal B -	46	42	221
	Luminal B +	7	5	48
	Her2 +	3	0	9
	Triple N	8	8	62

En la **Tabla 17** se representa el número de ganglios positivos tras el vaciamiento axilar directo. De las 15 pacientes menores de 50 años, 7 de ellas presentaron 2 o menos de 2 ganglios afectados, y las 8 pacientes restantes presentaron más de 2 ganglios positivos. A su vez, de las 54 mujeres mayores de 50 años, 26 obtuvieron 2 o menos ganglios afectados, y 28 obtuvieron positividad tumoral en más de 2 ganglios.

Por otro lado, atendiendo al subtipo molecular, hubo prácticamente la misma proporción de pacientes con más de 2 ganglios positivos que con 2 o menos ganglios afectados en los subtipos Luminal A, Luminal B sin sobreexpresión de Her2 y Triple Negativo (Basal-like.). En los subtipos Luminal B con Her2 + y Her2+ puro el número de pacientes con más de 2 ganglios afectados superaba en número a las pacientes con 2 o menos de 2 ganglios con afectación tumoral.

Tabla 17. Número de ganglios afectados según la edad y el subtipo molecular en pacientes con LA directa

		Grupo de estudio (n=69)	
		Nº ganglios afectados en la LA	
		≤ 2 ganglios	> 2 ganglios
Edad	< 50 años	7	8
	≥ 50 años	26	28
Subtipo molecular	Luminal A	7	6
	Luminal B -	14	15
	Luminal B +	4	8
	Her2 +	1	3
	Triple N	6	5

Si analizamos al grupo de pacientes que se sometió al vaciamiento axilar tras GC+, se puede cuantificar el número de ganglios afectados en la BSGC y en total junto con los ganglios afectados en la LA. Así, en las mujeres menores de 50 años hubo 19 casos con 2 ganglios centinela positivos o menos, y únicamente 2 casos con más de 2 ganglios centinela positivos. En las mujeres mayores de 50 años, 44 obtuvieron 2 o menos ganglios centinela positivos, y también solo 2 casos con más de 2 ganglios positivos. Sumando el total de ganglios afectados tanto en la BSGC como en la LA, hubo 4 mujeres de menos de 50 años y 12 mujeres de más de 50 años que tuvieron más de 2 ganglios afectados.

En cuanto al número de ganglios afectados en los distintos subtipos moleculares, hay un claro predominio de casos con 2 o menos ganglios afectados, habiendo solo 4 de los 67 casos que obtuvieron más de 2 ganglios centinela positivos. Casi el 50% de las pacientes presentaban carcinomas Luminales A. En este subtipo, 9 de las 34 pacientes presentaron más de 2 ganglios positivos en el total de ganglios de la BSGC y la LA. En los subtipos Luminal B Her2 -, Luminal B Her2 + y Triple Negativo, hubo 4, 2 y 1 casos, respectivamente, con más de 2 ganglios afectados en la suma de los ganglios de la BSGC y la LA. No hubo ningún caso de Subtipo Her2+ puro con afectación tumoral en más de 2 ganglios.

**Tabla 18. Número de ganglios afectados según la edad y el subtipo molecular en pacientes con LA complementaria tras GC+**

		Grupo de estudio (n=67)		
		Nº ganglios centinela afectados		> 2 ganglios afectados en total (GC + LA)
		≤ 2 ganglios	> 2 ganglios	
Edad	< 50 años	19	2	4
	≥ 50 años	44	2	12
Subtipo molecular	Luminal A	32	2	9
	Luminal B -	17	2	4
	Luminal B +	4	0	2
	Her2 +	2	0	0
	Triple N	8	0	1

Como se ha comentado en el apartado de *Material y métodos*, en marzo de 2012 se instauró el método OSNA en el Hospital Universitario de Basurto, que es capaz de cuantificar la carga tumoral de los ganglios centinela. Según la carga tumoral se define micrometástasis ganglionar si hay más de 250 copias/uL pero menos de 5.000

copias/uL de citoqueratina 19 en ARNm, y macrometástasis ganglionar si hay más de 5.000 copias/uL. En algunos centros se considera indicación de LA si la carga tumoral total es mayor de 10.000 copias/uL y en otros la cifra umbral para realizar la LA se sitúa en 15.000 copias/uL, por lo que en este estudio se van a analizar ambas posibilidades.

De las 212 pacientes que obtuvieron un resultado positivo en la BSGC, 160 de ellas fueron analizadas mediante la técnica OSNA. El resto de casos se analizaron mediante la citología por impronta, la técnica convencional que se realizaba antes del 2012 y en los casos en los que el método OSNA no se pudo llevar a cabo (**Tabla 19**).

**Tabla 19. Técnica OSNA**

Grupo de estudio n=212 (BSGC +)		
OSNA	Sí	160
	No	52

Se analiza la carga tumoral de estas 160 pacientes OSNA positivo y se dividen en tres grupos, aquellas con una carga tumoral total de menos de 10.000 copias/uL (97 pacientes), aquellas con más de 15.000 copias/uL (59 pacientes) y unas pocas con carga tumoral de entre 10.000 y 15.000 copias/uL (4 pacientes).

Los resultados de la **Tabla 20** indican que en los tres grupos de pacientes hay mayor afectación de mujeres de más de 50 años, doblando en número a las mujeres menores de 50. Por otra parte, el tamaño tumoral predominante es de 1-2 cm (pT1c), seguido de cerca por tumores de 0,5 cm (pT1b) y de 2-5 cm (pT2), estos en igual proporción. En cuanto al subtipo molecular, en pacientes con cargas tumorales de menos de 10.000 copias/uL el subtipo más frecuente es el Luminal B con Her2 negativo (43 de las 97 pacientes, lo que equivale a un 44,32 %), mientras que en los pacientes de más de 15.000 copias/uL este subtipo también es el más frecuente, pero se encuentra en mayor proporción (30 de las 59 pacientes, un 50,85 % aproximadamente). A su vez, las 4 pacientes que tienen una carga tumoral comprendida entre 10.000 y 15.000 copias/uL presentan una proporción similar de las variables comentadas.

Tabla 20. Carga tumoral ganglionar en función de la edad, el tamaño tumoral y el subtipo molecular

		Grupo de estudio (n=160)		
		Carga tumoral total		
		< 10.000	10.000 - 15.000	≥ 15.000
Edad	< 50 años	25	1	13
	≥ 50 años	72	3	46
Estadio T	pT1a	1	0	0
	pT1b	29	1	15
	pT1c	39	2	29
	pT2	28	1	15
Subtipo molecular	Luminal A	41	1	20
	Luminal B -	43	3	30
	Luminal B +	6	0	2
	Her2 +	1	0	1
	Triple N	6	0	6

La indicación de la linfadenectomía complementaria tras GC positivo difiere según los criterios del estudio ACOSOG Z0011 o según la carga tumoral obtenida mediante la técnica OSNA. En Basurto en la actualidad se siguen los criterios del ACOSOG Z0011 para decidir si se realiza LA o no. En este estudio se analiza cuántas LA estarían indicadas si en vez de los criterios del estudio ACOSOG Z0011, se siguieran los de la carga tumoral.

La **Tabla 21** aporta la indicación de LA en función de si tomamos la cifra de corte en 10.000 copias/uL o en 15.000 copias/uL. En el caso de considerar la cifra umbral para realizar la LA más de 10.000 copias/uL, estaría indicada la realización de LA en 63 de las 160 pacientes con GC positivo analizado con OSNA. En cambio, si se considera indicación de LA una cifra superior a 15.000 copias/uL, se realizarían 4 linfadenectomías menos.

Tabla 21. Indicación de LA según la carga tumoral total

		Grupo de estudio n=160	
		CT ≥ 10.000 copias/uL	CT ≥ 15.000 copias/uL
LA	Sí	63	59
	No	97	101

Tomando como corte la carga tumoral total de 10.000 copias/uL, de las 63 LA que estarían indicadas, 14 serían en pacientes de menos de 50 años, y 49 en pacientes de más de 50. Además, 54 de las LA se llevarían a cabo en subtipos de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B sin sobreexpresión de Her2), mientras que solo 9 se harían

en subtipos de alto riesgo (Luminal B con sobreexpresión de Her2, Her2 + puro y Triple Negativo). Tomando como cifra umbral una carga tumoral de 15.000 copias/uL, estarían indicadas 59 LA, de las cuales 13 serían en mujeres menores de 50 años y 46 en mayores de 50. En cuanto al subtipo tumoral, se llevarían a cabo 50 LA en subtipos de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B Her2 -) y 9 en subtipos de alto riesgo (Luminal B Her2+, Her2 + puro y Triple Negativo).

**Tabla 22. Indicación de LA según la carga tumoral total en función de la edad y el subtipo molecular**

		LA indicada en pacientes con GC+	
		Carga tumoral total	
		CT $\geq$ 10.000 copias/uL (n=63)	CT $\geq$ 15.000 copias/uL (n=59)
Edad	< 50 años	14	13
	$\geq$ 50 años	49	46
Subtipo molecular	Luminal A	21	20
	Luminal B -	33	30
	Luminal B +	2	2
	Her2 +	1	1
	Triple N	6	6

En la **Tabla 23** se muestra la comparación entre el número de LA que se realizaron de las 160 mujeres con OSNA positivo en Basurto siguiendo los criterios de indicación del estudio ACOSOG Z0011, y las LA que se habrían realizado si se hubieran seguido los criterios de la carga tumoral total.

**Tabla 23. Comparación de indicación de LA según ACOSOG Z011 y Carga Tumoral**

		Grupo de estudio n=160		ACOSOG Z011
		CARGA TUMORAL		
		CT $\geq$ 10.000 copias/uL	CT $\geq$ 15.000 copias/uL	
LA	Sí	63	59	30

Tomando como cifra de corte 10.000 copias/uL, de las 30 LA que se realizaron, 7 de ellas no cumplirían los criterios de indicación de LA según la carga tumoral debido a que tienen menos de 10.000 copias/uL. 23 de las 30 LA cumplen tanto los criterios de ACOSOG Z0011 como de la carga tumoral, estando de acuerdo en la indicación de LA. Sin embargo, hay 40 casos con carga tumoral total de más de 10.000 copias/uL en los que no se realizó la LA complementaria por no estar indicada según

el ACOSOG Z0011, pero sí lo estaría según la carga tumoral. Por tanto, con la carga tumoral se habrían ahorrado hacer la LA en 7 pacientes, pero se habrían hecho la LA en otras 40 pacientes.

A su vez, tomando como cifra umbral de indicación de LA 15.000 copias/uL, el número de LA que no cumplen los criterios de la carga tumoral sube a 11 casos. 19 son los casos que estarían indicados tanto en ACOSOG Z0011 como según la carga tumoral, y también habría 40 pacientes que cumplirían criterios de LA según la carga tumoral y a las que no se les ha hecho la LA complementaria (**Tabla 24**).

**Tabla 24. Comparación de indicación de LA según ACOSOG Z011 y Carga Tumoral (2)**

LA realizada n=30	CT $\geq$ 10.000 copias/uL	CT $\geq$ 15.000 copias/uL
Indicada en ACOSOG y en CT	23	19
Indicada en ACOSOG y no en CT	7	11
Indicada en CT y no en ACOSOG	40	40

En la **Tabla 25** se representan las características de los carcinomas con indicación de LA complementaria tanto si se toma como umbral una carga tumoral total mayor de 10.000 copias/uL o una mayor de 15.000 copias/uL. El 50% de los estadios T de los tumores de este grupo de pacientes corresponde a pT1c (1-2 cm), un 25 % eran pT1b (0,5-1 cm) y otro 25 % eran pT2 (2-5 cm). A su vez, casi la totalidad de las pacientes con indicación de LA presentaban afectación macrometastásica de los ganglios centinela, es decir, más de 5.000 copias/uL en cada ganglio. 15 de los casos presentaban también algún ganglio centinela adicional con micrometástasis (entre 250 y 5.000 copias/uL). Más del 80 % de los carcinomas presentaban subtipos moleculares de bajo riesgo, siendo un poco mayor el número de Luminales B sin sobreexpresión de Her2 que el de Luminales A. Les siguen en número el subtipo Triple negativo (Basal-like), el Luminal B con sobreexpresión de Her2 y, por último, el subtipo Her2 positivo puro.

Tabla 25. Características de los carcinomas con indicación de LA según la carga tumoral

		Grupo de estudio n=63	Grupo de estudio n=59
		CT $\geq$ 10.000 copias/uL	CT $\geq$ 15.000 copias/uL
Estadio T	pT1b	16	15
	pT1c	31	29
	pT2	16	15
Afectación ganglionar	Macro mtx	63	59
Subtipo molecular	Luminal A	21	20
	Luminal B -	33	30
	Luminal B +	2	2
	Her2 +	1	1
	Triple N	6	6

#### 4. DISCUSIÓN

Con el paso del tiempo, gracias a los avances en la investigación y en el tratamiento sistémico, el abordaje quirúrgico del cáncer de mama se ha ido modificando de más a menos radical, adquiriendo más relevancia la cirugía conservadora de mama asociada a radioterapia sobre la mastectomía radical.

En el tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama ha jugado un papel muy importante la linfadenectomía axilar (LA), por ser considerada tanto como un factor pronóstico (permite la estadificación ganglionar del tumor) como un factor terapéutico (la extirpación de los ganglios metastásicos mejora el control local y sistémico, aumentando la supervivencia de las pacientes). Sin embargo, en los últimos años la LA ha sido reemplazada en muchos casos por la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), lo que ha supuesto una mejora en la calidad de vida de las pacientes sin afectación axilar al disminuir las secuelas secundarias al vaciamiento ganglionar.<sup>9,10</sup>

Clásicamente se realizaba el vaciamiento ganglionar de la axila ante un solo ganglio centinela positivo. Sin embargo, en aproximadamente la mitad de los casos no se observaban otros ganglios metastásicos adicionales, lo que hacía cuestionarse si la linfadenectomía era necesaria para todos los pacientes con un ganglio centinela positivo. Si se pudiera identificar qué pacientes con GC positivo tienen más riesgo de presentar más ganglios metastásicos y cuáles no, se podría evitar la LA en un gran número de pacientes, y por tanto el riesgo y morbilidad que ésta conlleva.

La planificación quirúrgica de la axila en pacientes con carcinoma de mama sometidas a cirugía conservadora con ganglio centinela y afectación del mismo difiere en las diferentes guías clínicas. A día de hoy en los diferentes centros la recomendación de vaciamiento axilar es heterogénea. En unas guías se recomienda hacer LA en el caso de más de 2 adenopatías con afectación macrometastásica o afectación extracapsular (ensayo ACOSOG Z0011), mientras que en otras guías la indicación de vaciamiento ganglionar solo se recomienda ante una alta carga tumoral (10.000 o 15.000 copias/uL) según el método OSNA e independientemente del número de adenopatías afectadas.

En 2011, el estudio ACOSOG Z0011 revolucionó el manejo quirúrgico de la axila. Este estudio propone que ante pacientes con tumores menores de 5 cm y afectación metastásica de hasta 2 ganglios centinelas no está indicada la realización de vaciamiento axilar, ya que presentan una incidencia de recaídas axilares similares a aquellas en las que se realiza la linfadenectomía.<sup>9,10</sup>

A pesar de que este estudio tuvo una gran repercusión, también ha sido muy criticado. Los opositores a la implantación de los criterios de este estudio en la indicación de la LA argumentaban que el ensayo ACOSOG Z0011 no concluyó el reclutamiento de pacientes previstas (se incluyeron 891 enfermas de las 1.900 previstas) y que se excluyeron mujeres con más de 2 GC afectados y afectación extracapsular. Además, la mayoría de pacientes incluidas eran postmenopáusicas y de bajo riesgo, ya que no se concretaron los subtipos moleculares porque no se realizaron los estudios de Her2 ni el índice de proliferación celular Ki-67. Estas limitaciones, junto con otras, han hecho que la comunidad científica haya adoptado con cautela las indicaciones del estudio ACOSOG Z0011 y se hayan ido modificando los protocolos de manejo quirúrgico de la axila en los diferentes hospitales.<sup>7,12</sup>

En el Hospital Universitario de Basurto el protocolo también se ha ido modificando con el tiempo. Desde diciembre de 2012 no se realiza linfadenectomía axilar en las pacientes con afectación micrometastásica del GC. Desde abril del 2014, no se realiza en pacientes con afectación macrometastásica de carcinomas de subtipos moleculares Luminal A y Luminal B Her2 negativo, y desde enero de 2016 no se

realiza LA en ningún subtipo molecular si tienen afectación ganglionar en hasta 2 GC.

La Sociedad española de Senología en su documento de consenso incluye la medida de la carga tumoral como criterio de corte según el número de copias. Estaría indicada la linfadenectomía axilar si la suma de las cargas tumorales de los ganglios centinelas es mayor de 10.000 o de 15.000, según las guías.

En el estudio realizado evaluamos si los diferentes criterios establecidos para indicar la linfadenectomía axilar en pacientes con ganglio centinela afecto son equivalentes o nos harían cambiar nuestra actitud en algún subgrupo en función de la edad, el tamaño tumoral o el subtipo molecular. La discordancia de indicación pudiera generar dudas en cuanto a la idoneidad del empleo de uno u otro criterio.

El presente estudio incluye una muestra de 860 pacientes sin pérdidas en el seguimiento, 69 con linfadenectomía directa realizada, y 791 con cuadrantectomía de mama asociada a BSGC. Casi el 80% de las pacientes eran postmenopáusicas, y aproximadamente el 60% tenían entre 50 y 69 años, siendo éste el rango de edad de indicación del screening precoz de cáncer de mama. 367 de las 791 pacientes con BSGC (casi el 50%) presentaban un tumor de 1-2 cm al diagnóstico (pT1c), mientras que las pacientes con LA directa tenían más tumores de 2-5 cm al diagnóstico (pT2). Del total de pacientes con BSGC (n=791), el 26,8 % de los casos presentaban afectación tumoral del GC (n=212). Del total de pacientes con afectación tumoral del GC, el 51,89 % presentaron afectación micrometastásica y el 48,11 % macrometastásica. Se realizó LA tras GC positivo únicamente en 67 casos, lo que supone un 31,60% de las pacientes con afectación del GC. De estas 67 linfadenectomías, solo 19 mostraron ganglios metastásicos adicionales (28,36 %), 1 con micrometástasis del GC y 18 con macrometástasis.

En nuestra población de estudio (n=860), el 80 % de las pacientes presentaban un subtipo molecular de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B Her2 negativo). A su vez, se detecta una distribución similar en el status hormonal, con un 21% de premenopáusicas y un 79% de postmenopáusicas. Hay significativamente más tumores de bajo riesgo en pacientes postmenopáusicas ( $p < 0,008$ ). Se detectan

diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral según el subtipo molecular, siendo los tumores de bajo riesgo molecular más grandes ( $p < 0,00001$ ).

La tasa de afectación metastásica del GC es similar en tumores de bajo y alto riesgo pero con tendencia a una mayor afectación metastásica en tumores de bajo riesgo ( $p = 0,059$ ), siendo un 28,23% frente a un 20,67%. Por tanto, en tumores de alto riesgo probablemente la afectación ganglionar axilar ya se detecta en la ecografía axilar de estadiaje y por ello hay más linfadenectomías de inicio en tumores de alto riesgo y más ganglio centinela en tumores de bajo riesgo.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas en la tasa de linfadenectomías axilares metastásicas en tumores de alto y bajo riesgo con GC positivo ( $p = 0,98$ ). Estos resultados pueden deberse a que aunque la LA en tumores de alto riesgo se ha realizado durante un tiempo más prolongado y por ello ha habido posibilidad de incluir más casos, en la mayoría de estos tumores la afectación ganglionar se ha diagnosticado en el estadiaje y se ha realizado la LA directamente.

No hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de afectación metastásica del GC según el status menopáusico ( $p = 0,1535$ ), aunque sí se ve una tendencia a una mayor afectación en pacientes postmenopáusicas. Los estadios tumorales más avanzados (mayores de 2 cm) tienen mayor probabilidad estadísticamente significativa de afectación metastásica del GC ( $p = 0,012$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la afectación del GC entre los subtipos moleculares ( $p = 0,423$ ), aunque si los dividimos en tumores de alto y bajo riesgo, casi se obtiene significación estadística en cuanto a una mayor afectación metastásica en los de bajo riesgo ( $p = 0,052$ ).

En las 69 pacientes con linfadenectomía de primera intención por BAG axilar de estadiaje positiva, se produjo un 47,83% de sobret ratamiento por afectación metastásica de 2 o menos ganglios. En todos los subtipos moleculares hay aproximadamente un 50% con LA realizadas y no más de 2 ganglios afectados. Por tanto, se han realizado un 50% de linfadenectomías innecesarias por obtener una BAG previa positiva. Esto nos plantea la idea de incluir en el protocolo de neoadyuvancia con quimioterapia previa a la cirugía a aquellas pacientes con ganglio

positivo por BAG, y si se negativiza la axila con la quimio plantear un GC para así evitar sobretratamientos axilares.

A su vez, en las 67 pacientes en las que hemos realizado LA tras GC positivo se produjo sobretratamiento en el 80,95% de los casos, por afectación metastásica total (GC + LA) de no más de 2 ganglios. Desglosado por subtipos moleculares, se produjo sobretratamiento en el 78,12% de Luminales A, en el 88,24% de Luminales B Her2 negativo, en el 50% de Luminales B Her2 positivo, en el 100% de Her2 puros y en el 87,5% de Triple Negativos. Se intuye una mayor tendencia a realizar LA tras GC positivo en subtipos moleculares de alto riesgo.

En cuanto a la técnica OSNA implantada en 2012, se realizó en 160 casos de los 212 con GC metastásico, lo que supone un 75,47% de las pacientes. Con esta técnica podemos evaluar la carga tumoral de los ganglios centinela afectos y de esta forma evaluar en función de la edad y subtipos moleculares los casos en los que deberíamos indicar linfadenectomía axilar por presentar un nivel de corte de copias de RNAm de CK-19 de más de 10.000 o 15.000.

Tomando como corte 10.000 copias/uL, en las pacientes menores de 50 años se indicaría LA en un total de 14 de 39 casos, y en las pacientes mayores de 50 se indicaría en 49 de 121 casos. En cuanto al tamaño tumoral, se indicaría LA en 47 de los 116 tumores menores de 2 cm y en 16 de los 44 mayores de 2 cm. A su vez, agrupándolos por subtipos moleculares, se haría en 21 de los 62 Luminales A, 33 de los 76 Luminales B Her2 negativo, 2 de los 8 Luminales B Her2 positivo, 1 de los 2 Her2 puros y 6 de los 12 Triple Negativos. Estos datos se traducen en que en tumores de alto riesgo la carga tumoral es alta cuando hay afectación metastásica. Por tanto, coincidiendo con lo expuesto anteriormente, la tasa de afectación del GC roza la significación estadística a favor de los tumores de bajo riesgo, pero en caso de afectación metastásica del GC en los tumores de alto riesgo, la carga tumoral es mayor.

La indicación de linfadenectomía axilar sería, por tanto, similar si la cifra de corte se sitúa en 10.000 copias/uL o en 15.000 copias/uL, estando indicada en un 39,37% y en un 36,87% de las pacientes, respectivamente.

De las 160 pacientes con afectación metastásica del GC detectada mediante OSNA se hicieron un total de 30 linfadenectomías siguiendo los criterios del estudio ACOSOG Z0011. Si se tomara como criterio de indicación de LA la carga tumoral por OSNA, estarían indicadas 63 LA (si la cifra de corte es de 10.000 copias/uL) o 59 LA (si la cifra de corte es de 15.000 copias/uL). Por tanto, considerando como criterio de linfadenectomía la carga tumoral por OSNA del GC afecto se realizarían más linfadenectomías, habiendo un posible sobretratamiento en relación a los criterios ACOSOG Z0011.

Para reflejar la dimensión del incremento de las linfadenectomías empleando la carga tumoral se tomaron las 30 pacientes con LA hecha según los criterios ACOSOG Z0011 y se aplicaron los criterios de la carga tumoral por OSNA. Se obtuvo que la indicación de LA según ambos criterios coincidía en 23 (si cifra de corte 10.000 copias/uL) o en 19 (si cifra de corte 15.000 copias/uL) casos. Por tanto, 7 u 11 pacientes, según la cifra de corte, se habrían ahorrado la LA por no estar indicada según la carga tumoral. A su vez, del resto de pacientes con GC positivo obtenido con OSNA (n=130), aplicando los criterios de la carga tumoral, se obtuvo indicación de LA en 40 casos. Es decir, que tomando como criterio de indicación la carga tumoral por OSNA se habrían realizado 40 linfadenectomías más.

## **5. CONCLUSIONES**

El análisis de los datos de la muestra poblacional ha dado varios resultados. Tanto en el grupo de pacientes con LA de entrada por BAG previo positivo como en el grupo en el que se hizo la BSGC la cantidad de mujeres postmenopáusicas supera a la de premenopáusicas. La mayoría de los tumores tenían un tamaño de 0,5 a 2 cm, habiendo en mayor proporción estadio pT2 en el grupo con LA directa hecha y estadio pT1b en el grupo con BSGC.

Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes sometidas a BSGC presentaba afectación tumoral de mismo. En este grupo de pacientes con GC positivo, en un 51,89 % la afectación era micrometástasis y en un 48,11 % macrometástasis.

Los subtipos moleculares más frecuentes, en casi el 80% de las pacientes, eran los de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B Her2 negativo). Hubo significativamente más

tumores de bajo riesgo en pacientes postmenopáusicas. A su vez, los tumores de alto riesgo (Luminal B Her2 positivo, Her2 puro y Triple Negativo) eran significativamente más grandes.

No hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de afectación metastásica del GC según el status menopáusico y el subtipo molecular, pero hay tendencia a una mayor afectación en postmenopáusicas y en tumores de bajo riesgo. Esta mayor afectación ganglionar en tumores de bajo riesgo podría deberse a que en los tumores de alto riesgo la positividad ganglionar se detecta en la ecografía axilar de estadiaje, y por ello pasan directamente a hacerse linfadenectomía sin una BSGC previa.

Por otro lado sí se detectan diferencias estadísticamente significativas en la afectación del GC en el estadio tumoral, siendo los tumores más grandes los que presentan mayor afectación del GC.

Del total de pacientes sometidas a BSGC (n=212), se realizó linfadenectomía axilar únicamente en el 8,47% de ellas (n=67), obteniendo resultados positivos en el 28,36% de las LA (1 solo caso de micrometástasis y 18 casos de macrometástasis).

Se realizó la técnica OSNA para obtener la carga tumoral en 160 de las 212 pacientes con GC positivo (75,47%). Según la carga tumoral se indicaría la LA en 63 o 59 pacientes, en función de si la cifra de corte se sitúa en 10.000 copias/uL o en 15.000 copias/uL. Analizando los casos con indicación de LA en función de los subtipos moleculares, casi se obtiene significación estadística en la tasa de afectación del GC a favor de los tumores de bajo riesgo. Esto es, hay más afectación del GC en tumores de bajo riesgo, pero cuando se afectan los tumores de alto riesgo, estos presentan una mayor carga tumoral.

Considerando como criterio de linfadenectomía la carga tumoral por OSNA del GC afecto en vez de los criterios del ensayo ACOSG Z0011, se realizarían más linfadenectomías, habiendo un probable sobretratamiento. Tomando como indicación de vaciamiento ganglionar la carga tumoral, se incrementaría la tasa de LA en tumores de alto riesgo, y tomando los criterios del estudio ACOSOG Z0011, se incrementaría la tasa en tumores de bajo riesgo.

Esto nos lleva a plantearnos si el mejor método a seguir sería individualizar según el subtipo molecular para afinar más el tratamiento y evitar la morbilidad y las secuelas de la LA, y servirnos de los criterios ACOSOG Z0011 en pacientes con subtipos de bajo riesgo, y de la carga tumoral por OSNA en subtipos de alto riesgo.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Seom.org. (2018). *Las cifras del cáncer en España 2018*. [online] Available at: <https://www.seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.
2. Seom.org. (2018). *Cáncer de mama*. [online] Available at: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2#content>.
3. Vasco, E. (2018). *Funcionamiento del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama y participación en el mismo - Cáncer de mama-Enfermedades-Ciudadanía-Osakidetza-Euskadi.eus*. [online] Osakidetza.euskadi.eus. Available at: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/ccm\\_ir/es/](http://www.osakidetza.euskadi.eus/ccm_ir/es/).
4. Osakidetza.euskadi.eus. (2018). *Protocolo de tratamiento. Cáncer de mama. Versión 2011. Hospital Universitario Donostia*. [online] Available at: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd\\_publicaciones/es\\_hd\\_on/adjuntos/Protocolo48\\_Cancer\\_Mama.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hd_on/adjuntos/Protocolo48_Cancer_Mama.pdf)
5. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R., Deutsch, M., Fisher, E., Jeong, J. and Wolmark, N. (2002). Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), pp.1233-1241.
6. Giuliano, A. (2011). Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*, 305(6), p.569.
7. Bernet, L., Piñero, A., Vidal-Sicart, S., Peg, V., Giménez, J., Algara, M., Dueñas, B., Tresserra, F., Cano, R., Cordero, J., Navarro, B., Torró, J., Pardo, R., Martínez Ramos, D., Moreno Elola, A., Vallejos, V., Vázquez, C., Alvarez Benito, M., Raya Povedano, J., Carreira Gómez, C., Galobardes Monge, J., Iglesias, E., Fuster, C., Lluch, A. and Martínez Agulló, A. (2014). Consenso sobre la biopsia selectiva del

ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 27(1), pp.43-53.

8. Giuliano, A. (2011). Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*, 305(6), p.569.

9. Acea Nebril, B., García Novoa, A., Garea, C., Villar, R., Freijanes, P., Martínez, L., Novoa, S., Silva, C., Candal, I., Calviño, B. And Oses, J. (2015). Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 28(3), pp.105-112.

10. Acea, B., Calvo Martínez, L., Antolín Novoa, S., Albaina Latorre, L., Juaneda Magdalena, M., Santiago Freijanes, P., Silva Rodríguez, C., Mosquera Osés, J., Varela Romero, J., Soler Fernández, R., Facio Villanueva, I., Candal Casado, I. and Cereijo Garea, C. (2012). Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. *Cirugía Española*, 90(10), pp.626-633.

11. Arrechea Irigoyen, M., Vicente García, F., Córdoba Iturriagoitia, A., Ibáñez Beroiz, B., Santamaría Martínez, M. and Guillén Grima, F. (2018). *Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas*.

12. Piñero, A., Algara, M., Bernet, L., Camps, J., Moreno, A., Urruticoechea, A., Vicente, F. and Vidal-Sicart, S. (2012). Encuesta nacional sobre la actitud ante el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela por cáncer de mama en distintas unidades hospitalarias. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 25(3), pp.89-95.

13. Cuezva, J. (2014). Análisis de la biopsia del ganglio centinela en el control de la axila y el tratamiento del cáncer de mama. Servicio de Cirugía del Complejo Hospitalario de Soria. *Rev Acircal*, 1 (1):1.

14. Peg Cámara V, Ramón y Cajal Agüeras, Rubio Rodríguez, Parra Palau. Carga tumoral total en el ganglio centinela de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales [Internet]. Ddd.uab.cat. 2018 [cited 11 April 2018]. Available from: <https://ddd.uab.cat/record/132363?ln=es>
15. Panal Cusati M. Relación entre los biomarcadores del cáncer de mama con la carga tumoral OSNA del ganglio centinela [Internet]. Bing.com. 2018 [cited 11 April 2018]. Available from: [https://www.bing.com/cr?IG=BB2B2FAABF9E4D23AF11802066AD18A5&CID=3D7648CB140062043970430515AF63D0&rd=1&h=wnQqgnSRQ2alNHqzNULtvCQxa9t2Mn0TETkg0E5\\_0Uc&v=1&r=https%3a%2f%2frepositorio.uam.es%2fhandl e%2f10486%2f681262&p=DevEx,5067.1](https://www.bing.com/cr?IG=BB2B2FAABF9E4D23AF11802066AD18A5&CID=3D7648CB140062043970430515AF63D0&rd=1&h=wnQqgnSRQ2alNHqzNULtvCQxa9t2Mn0TETkg0E5_0Uc&v=1&r=https%3a%2f%2frepositorio.uam.es%2fhandl e%2f10486%2f681262&p=DevEx,5067.1)
16. Vasco E. Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama - Cancer de mama- Enfermedades-Ciudadanía-Osakidetza-Euskadi.eus[Internet]. Osakidetza.euskadi.eus. 2018 [cited 15 April 2018]. Available from: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/informacion/programa-de-deteccion-precoz-del-cancer-de-mama/r85-ckenfel1/es/>
17. Jagsi R. Multidisciplinary Considerations in the Implementation of the Findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 Study: A Practice-Changing Trial. Breast Diseases: A Year Book Quarterly. 2012;23(2):172-174.
18. Güth U, Myrick M, Viehl C, Schmid S, Obermann E, Weber W. The post ACOSOG Z0011 era: Does our new understanding of breast cancer really change clinical practice?. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2012;38(8):645-650.