



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

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

Carcinoma de mama triple negativo. Manejo clínico y factores pronósticos en nuestra población.

Egilea / Autor:
Andrea Calvo Pariente
Zuzendaria / Director/a:
Julio Ángel Moreno Domingo

© 2019, Andrea Calvo Pariente

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 OBJETIVOS.....	5
2. MATERIAL Y MÉTODOS	5
3. RESULTADOS	7
4. DISCUSIÓN	19
5. CONCLUSIONES	23
6. BIBLIOGRAFÍA	25

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el segundo tumor más diagnosticado a nivel mundial con 2.088.849 casos, siendo también el segundo en España con 32.825 casos nuevos diagnosticados en 2018. Contabilizando únicamente los casos en mujeres, es el cáncer que más se diagnostica a nivel nacional, suponiendo un 29% del total y casi doblando los diagnósticos anuales del siguiente en frecuencia, el cáncer colorectal. Si hablamos de mortalidad, el cáncer es la segunda causa de muerte en España tras las enfermedades cardiovasculares, y dentro de los diferentes tipos de cáncer, el de mama es que causa más mortalidad en números absolutos. (1,2).

En España es el tipo de cáncer más prevalente, a los 5 años 129.928 casos, un 16,8% de todos los tumores. Se estima que 1 de cada 8 mujeres será diagnosticada de este tipo de tumor a lo largo de su vida, realizándose la mayoría de diagnósticos en mayores de 50 años (3).

En España fallecen unas 6000 mujeres al año por cáncer de mama, un 16,7% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en nuestro país. Mientras los casos e incidencias aumentan, el número de muertes está estabilizado en nuestro país, y las tasas de mortalidad descienden, debido principalmente a mejores resultados de los tratamientos y a la detección precoz de esta neoplasia (1).

Se han identificado múltiples factores que incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama. El principal factor de riesgo es la edad (edades más avanzadas), como en el caso de la gran mayoría de los tumores malignos. También hay relación con procesos relacionados con la exposición a hormonas sexuales, aumenta el riesgo una menarquía precoz o una menopausia tardía, la nuliparidad o el tratamiento hormonal en la postmenopausia. Otro factor de riesgo importante es tener antecedentes familiares, sobre todo si son de primer grado (madre, padre, hermanas/os o hijas/os), estén o no relacionados con mutaciones genéticas. La edad premenopáusica o la bilateralidad al diagnóstico en el antecedente familiar es otra causa que incrementa el riesgo. Tener una alta densidad mamaria, presentar algunas lesiones benignas o premalignas e historial personal de carcinoma de mama también se consideran factores de riesgo. Sumado a todo esto, entran en juego factores ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes, la obesidad y el alcohol (3).

Hay que tener en cuenta que el aumento de incidencia del cáncer en general, y del cáncer de mama en concreto, se debe al aumento poblacional y de la esperanza de vida, a las técnicas de prevención, la detección precoz y los avances terapéuticos (1,3).

El tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado mucho en las últimas décadas, a medida que se ha ido conociendo que el cáncer de mama está formado por un grupo muy heterogéneo de tumores a nivel histológico y molecular (4). Inicialmente el tratamiento principal era la mastectomía radical propuesta por Halsted en 1894 (5). A partir de los años 80, se fueron realizando cirugías más conservadoras sin diferencias en tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni de supervivencia global (SG). Tanto el avance en tratamientos quimioterápicos activos frente al cáncer de mama como el avance en terapias hormonales asociado al incremento del diagnóstico precoz ha incrementado la supervivencia. En los siguientes años se encuentra la implicación de los genes BRCA1 y BRCA2 en el cáncer de mama hereditario y la eficacia de Trastuzumab en el tipo HER2+. Junto con todos los avances terapéuticos se comienza a realizar la Técnica del Ganglio Centinela, disminuyendo en gran medida las linfadenectomias axilares (5,6).

El cribado del cáncer de mama en el País Vasco comenzó en 1995 y en 1997 ya se había instaurado en la Comunidad Autónoma del País Vasco al completo. El screening se basa en la realización de una mamografía bianual y tiene actualmente una población diana de más de 320.000 mujeres en la CAPV. Se comenzó por incluir a mujeres entre 50 y 64 años y a partir del 2006 se amplió a mujeres entre 50 y 69 años. Además, las mujeres con antecedentes familiares de primer grado entran en el cribado a los 40 años y el único motivo de exclusión es el estar diagnosticada de cáncer de mama (7).

Desde el inicio del programa de cribado hasta el 30 de junio del 2018 se han diagnosticado 9.290 cánceres, consiguiendo un tratamiento conservador en más del 80% de los casos (8).

La supervivencia del cáncer de mama ha mejorado un 20% desde los años 80, situándose en torno a una supervivencia de 90% a los 5 años del diagnóstico. Estos datos también están influidos por el estadio (tamaño, grado de diferenciación,

afectación axilar) del tumor al diagnóstico, variando los números desde un 98% de supervivencia en el estadio I a un 24% en estadio III (3), la expresión de receptores hormonales, la amplificación del gen HER2, el tipo histológico y el subtipo molecular del tumor (3,6).

Atendiendo al estudio molecular de estos tumores podemos dividirlos en cuatro grupos, diferenciándolos mejor de manera pronóstica; Luminal A, Luminal B, HER2+ y Basal-like.

El Luminal A es el subtipo más frecuente. Tienen receptores hormonales, de estrógeno y/o progesterona, positivos, no hay sobreexpresión de HER2 y tiene un índice de proliferación bajo ($Ki67 < 14\%$). Este perfil molecular les dota de una menor agresividad y mejor pronóstico. El luminal B también tiene receptores hormonales positivos (RH+), la sobreexpresión de HER2 es variable y el índice de proliferación es más alto ($Ki67 > 14\%$). Tiene un perfil molecular más agresivo que el luminal A pero sigue teniendo un buen pronóstico. Los carcinomas luminales presentan generalmente un menor tamaño al diagnóstico que los otros dos subtipos, se asocian a tumores mejor diferenciados (9) y son más fáciles de diagnosticar mediante el sistema de cribado por su crecimiento más lento (10). En el tercer subgrupo están los HER2 puros, con receptores hormonales negativos y amplificación del HER2, un protooncogen que codifica el receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano (11). Tienen un peor pronóstico que los luminales, pero mejor que los triples negativos. Por último, están los basal-like, dentro de los cuales se encuentran los tumores triples negativos (TN), el subgrupo a estudio en este trabajo. Los TN se definen como un estado inmunohistoquímico, que no presentan receptores hormonales ni sobreexpresión del HER2, con biología y conducta clínica heterogénea (12,13).

Los tumores triple negativos (TN) constituyen aproximadamente el 15% de todos los tumores mamarios en España (14). Tienen mayor incidencia en mujeres jóvenes, alrededor de los 50 años y de raza afroamericana o latina (4,6,12,15). Se ha descrito una asociación con la mutación del gen BRCA1, sobre todo en las mujeres más jóvenes (9,15) y con las mutación del gen supresor de tumores p53(4). Al diagnóstico

suelen ser tumores de gran tamaño, de alto grado histológico y poco diferenciados, con un elevado índice mitótico (Ki-67) y afectación ganglionar.

El TN tiene un comportamiento clínico y biológico diferente, presentan una elevada tasa de recurrencias precoces con un patrón propio. Tiene un riesgo mayor de recidiva a distancia que de recidiva a nivel local, contrariamente al resto de subtipos, suele darse de forma precoz en los primeros 3-4 años al diagnóstico y demostrando predilección por metástasis viscerales en pulmón, hígado y el SNC, raramente afectando al hueso (clásico lugar de asiento de metástasis en el cáncer mamario) (4,12,13,15,16).

Los TN se suelen presentar como “tumores de intervalo”, crecen más rápido, acortando su fase preclínica y haciéndose sintomáticos antes del intervalo de 2 años establecido en los programas de screening (12,13,17). Por lo que son tumores que presentan una limitación diagnóstica mediante las pruebas convencionales del cribado, mamografías y ecografías, dando lugar a una alta tasas de falsos negativo (15) y siendo el subtipo histológico menos representado. Esto es relevante debido a que diversos estudios hablan de como los tumores diagnosticados mediante el cribado tienen mejor pronóstico, ya que tienden a ser más pequeños y con perfiles biológicos menos agresivos (10,15).

Además, los TN son tumores con un perfil molecular más agresivo que no permite la utilización de tratamientos dirigidos contra una diana específica, por la ausencia de receptores hormonales y expresión HER2, dejando como únicas armas terapéuticas la radioterapia y quimioterapia (QM). En la Conferencia del Consejo de Expertos Internacional de St. Gallen (2017) sobre el tratamiento del cáncer de mama (11) se acordó que en los tumores con perfil TN es beneficioso el empleo de quimioterapia adyuvante a partir del estadio T1bN0, inclusive (tamaño > 5 mm).

Aunque presenten una buena respuesta a la QM, ésta no es prolongada y teniendo en cuenta su perfil molecular y su patrón de recidiva son tumores agresivos que asocian peor pronóstico, con una reducción del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia global (13,16).

1.1. OBJETIVOS

1. Identificar la evolución del modelo de tratamiento del carcinoma de mama triple negativo en los casos diagnosticados en nuestra Unidad entre enero del 2011 y 31 de enero del 2019 (n: 165 casos).
2. Definir los subgrupos con factores pronósticos más adversos.
3. Definir la secuencia idónea en el tratamiento del carcinoma de mama TN e identificar que pacientes se pueden beneficiar del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en términos de remisión patológica o conservación mamaria.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal y retrospectivo, realizado en pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama con subtipo molecular triple negativo entre el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de enero de 2019 en la Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario de Basurto (HUB).

Los criterios de inclusión son tumores con subtipo histológico triple negativo. Se incluyen todos los casos diagnosticados (N=165), independientemente de su estadio tumoral y del manejo terapéutico que se haya llevado a cabo.

Los criterios de exclusión son el resto de tipos tumorales clasificados mediante IHQ, los luminales A, los luminales B y los HER2 positivos.

Se ha recogido la edad de las pacientes como único dato demográfico.

La estadificación de las pacientes se ha hecho de acuerdo a la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los tumores T1 se definen con un tamaño menor o igual a 2 cm, los T2 con un tamaño entre 2 y 5 cm, en el grupo T3 entrarían los de tamaño mayor a 5 cm y en el T4 los carcinomas localmente avanzados. Atendiendo a la afectación ganglionar se han dividido en N0 y N1, entre los segundos se distinguen los que presentan afectación micrometastásica pN1mic. La afectación metastásica, M1, se define como la afectación de órganos a distancia.

Para definir los triples negativos se han analizado las características anatomopatológicas de los tumores. Mediante el estudio molecular de las biopsias o

de las piezas quirúrgicas utilizando la inmunohistoquímica (IHQ) se busca la expresión de receptores hormonales y con esta misma técnica o con citogenética FISH (hibridación fluorescente in situ) la amplificación del gen HER2. Todos los tumores con resultados negativos para estas dos pruebas son los que se han incluido en el trabajo.

Los tratamientos utilizados son diferentes combinaciones de cirugía con radioterapia y quimioterapia, de acuerdo al protocolo de tratamiento del HUB. En los casos que se cumplieran criterios de tamaño, permitiendo una resección con ≥ 2 mm de márgenes libres (11), se ha realizado cirugía conservadora (CC) de la mama. Por otro lado, en los tumores localmente avanzados, multicéntricos, con márgenes positivos tras varias cirugías de ampliación, con una relación mama/tumor no adecuada o una localización que no permite un buen resultado estético, donde la mama ha sido radiada previamente o la radioterapia está contraindicada se ha llevado a cabo una mastectomía. En los casos de pacientes con BRCA1 positivo, al completar el tratamiento se ha ofrecido una mastectomía profiláctica contralateral (14). Independientemente de la cirugía de elección en la mama la axila se ha tratado de dos formas. Las pacientes que presentaban una axila negativa para infiltración tumoral clínica y radiológica se ha llevado a cabo una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) de forma intraoperatoria. Cuando el ganglio centinela (GC) resulta positivo o se encuentra afectación axilar previa a la cirugía, comprobada mediante biopsia, se realiza una linfadenectomía axilar (LA). De acuerdo a las recomendaciones del Estudio ACOSOG - Z0011, en casos de micrometástasis o macrometástasis de solo 1-2 ganglios centinela, siempre y cuando la cirugía se complemente de radioterapia y quimioterapia, se puede prescindir de la LA sin que se afecte la supervivencia (18).

En un grupo de tumores avanzados al diagnóstico se ha optado por iniciar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTN). Los criterios para comenzar con esta terapia han ido ampliándose y cambiando a medida que se ha comprobado que la respuesta patológica completa (RPC) al tratamiento neoadyuvante es el factor pronóstico más importante. Actualmente, la recomendación es iniciar con QTN en todos los estadios II y III. En el grupo, se ha evaluado el estadio patológico una vez finalizado el tratamiento, dividiendo a las pacientes entre las que han presentado una RPC en la mama y las que no. Entre los casos que no se ha alcanzado esa remisión

tumoral en la mama se valora la remisión de la axila. La finalidad de esta separación radica en el impacto positivo de una RPC en la morbilidad y la supervivencia.

Finalmente se han estudiado a las pacientes que al diagnóstico han presentados metástasis o son inoperables. En este grupo hay dos vertientes en cuanto al tratamiento empleado. Por una parte, está el grupo en el que se ha llevado a cabo un tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia con intención paliativa. Y por otra parte están el resto de pacientes, en las que por las características del tumor o de la propia paciente, como la edad o la comorbilidad asociada, se ha decidido una abstención terapéutica.

Se ha realizado una estadística descriptiva, utilizando media y desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas. Para analizar la asociación de factores clínicos y moleculares con la edad se han comparado las medias en las diferentes categorías de estas variables con la T de Student o el análisis de varianza. En muestras pequeñas, la comparación de medias se ha realizado mediante la prueba no paramétrica para muestras independientes de datos no apareados de Mann Whitney. Se ha considerado diferencias estadísticamente significativas con valores $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS v.23.

3. RESULTADOS

En este trabajo se estudian 165 casos de mujer diagnosticadas de cáncer de mama triple negativo en un periodo de 8 años en la Unidad de Patología de Mama del HUB. Los tumores TN se definen por la ausencia de expresión de receptores hormonales y la no amplificación del gen HER2.

Las pacientes se dividen principalmente en cuatro grupos, atendiendo al tratamiento recibido. En un 47,9% de los casos se ha realizado una cirugía conservadora de la mama, una tumorectomía, asociada a BSGC (n=79), este tratamiento ha sido el más frecuente. En un 23,6% de los casos se ha llevado a cabo una mastectomía (n=39). Como técnica quirúrgica de inicio, la menos frecuente (6 %) ha sido la combinación de cirugía conservadora con linfadenectomía axilar, que se ha llevado a cabo en 10 casos. En un 12,7 % de los casos la aproximación terapéutica de elección ha sido la

quimioterapia neoadyuvante (n=21). En un 9,7% de los casos el tumor ha sido metastásico al diagnóstico, limitando el tratamiento a técnicas paliativas o a una abstención de este (**Figura 1**).

Con los casos metastásicos que se han recogido, se ha formado un grupo muy heterogéneo. Hay casos en los que la afectación axilar es desconocida y hay casos en los que solamente se documenta una recidiva axilar sin conocer las características del primario, por esta razón, este grupo se ha dejado fuera de las comparaciones intergrupo que se van a llevar cabo.

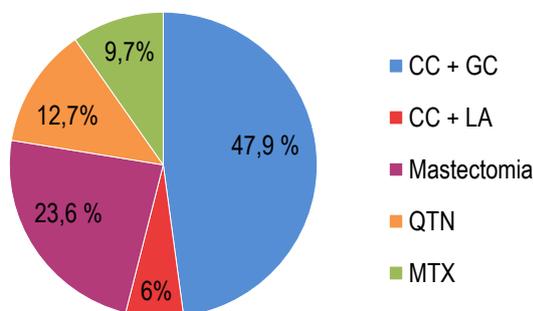


Figura 1. Porcentaje de casos de cada tratamiento utilizado.

La edad media de la muestra total (n=165) es de 60,6 años, si desde esta base se analiza la edad en cada uno de estos grupos se encuentran diferencias sobre todo, entre distintos tratamientos quirúrgicos y de estos con una terapia quimioterápica primaria. Las edades medias de los grupos tratados de forma conservadora son similares, las CC+CG presentan una media de 57,63 años y las CC + LA una media de 56,66. La media conjunta de las cirugías conservadoras es de 57,49 años (IC 95% 54,7-60,3). En cambio, en la grupo de pacientes mastectomizadas, la media de edad crece considerablemente, se obtiene una edad media de 69 años (IC 95% 63,9-74,1). Por otro lado, en las mujeres subsidiarias de QTN la media de edad es de 47,38 años (IC 95% 39,9-54,9) y en el grupo de pacientes con carcinomas metastásicos desde el inicio la media de edad es de 74,75 años (**Figura 2**) (**Tabla 1**).

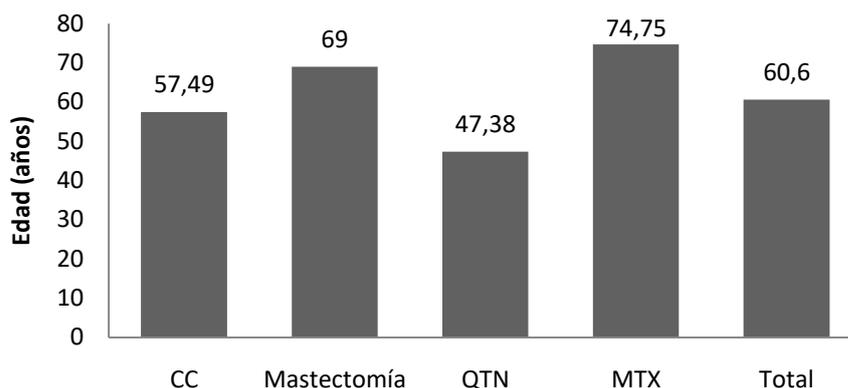


Figura 2. Edad media recogida dependiendo del grupo de manejo.

Al comparar las edades entre grupos, se ve que la edad media de las mujeres con conservación mamaria es menor que la edad media de las mujeres con mastectomía, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p: 0,000$). Asimismo, la edad en el grupo tratado con QTN es significativamente menor que la edad que presenta el grupo de mujeres tratadas con cirugía, ya sea conservadora ($p: 0,018$) o radical ($p: 0,000$) (**Tabla 2**).

Tabla 1. Valores medios de la edad en cada grupo de tratamiento

Datos descriptivos	Media (años)	Desviación típica	IC de la media al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
C. Conservadora (n=89)	57,49	13,43	54,67	60,32
Mastectomía (n=39)	69	15,715	63,91	74,09
QT Neoadyuvante (n=21)	47,38	16,448	39,89	54,87
Metastásicas (n=16)	74,75	-	-	-
Total (n=165=)	60,6	-	-	-

Tabla 2. Comparación estadística de la media de edad intergrupos.

Datos comparativos	Diferencia de medias	Error típico	Significación (p)	IC al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Edad CC vs Mastectomía	-11,506	2,783	0	-18,39	-4,62
Edad CC vs QTN	10,113	3,516	0,018	1,42	18,81
Edad Mastectomía vs QTN	21,619	3,923	0	11,92	31,32

De los 165 casos de carcinomas triple negativos de este estudio, los estadios T más representados son los T1, con un 43,6% de los casos (n=72), y los T2 con un 40%, (n=66). Los siguientes en frecuencia son los T4, en un 8,5% de los casos (n=14) la lesión ha debutado como tumor invasivo. Por último, los T3 son los menos frecuentes con un 6% de los casos (n=10). En un % de los casos no se conocía el tamaño de la lesión tumoral (n=3) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Carcinomas TN divididos por tamaño

Muestra a estudio (n=165)		
Estadio T	Nº casos	Porcentaje casos
T1 (<2 cm)	72	43,6%
T2 (2-5 cm)	66	40%
T3 (>5 cm)	10	6,1%
T4 (Invasivos)	14	8,5%
Tx	3	1,8%

Teniendo en cuenta toda la muestra en conjunto, los ganglios están libres de enfermedad en un 55,75% de los casos, frente a un 37,6% en los que hay invasión axilar. En el 6,7% restante no se ha podido conocer el estado ganglionar.

En los casos quirúrgicos de inicio con conservación mamaria, en un 72,5% de los casos los ganglios no están afectados (n=69) y un 25,5% se ve infiltración ganglionar

(n=20). De los casos de axila positiva, en un 10,1% de los casos la invasión ha sido micrometastásica (N1mic=9) y en el resto, 12,4%, macrometastásica (N+ = 11).

Cuando la técnica quirúrgica de inicio es la mastectomía los porcentajes se invierten, en un 33,3% la axila está libre (n=13) y en un 41% hay invasión ganglionar (n=16). La afectación es micrometastásica en un 7,8% y macrometastásica en un 33,3%. En un 25% de los casos ha habido un recidiva axilar o se ha desestimado la cirugía de la axila por la edad (n=10) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Afectación ganglionar en la muestra a estudio y clasificación dependiendo del tipo de cirugía empleada.

Afectación ganglionar	Muestra total (n=165)		Cirugía conservadora (n=89)		Cirugía radical: mastectomía (n=39)	
	nº	%	nº	%	nº	%
N0	92	55,75%	69	72,5%	13	33,3%
N1	N1mic	62	9	10,1%	3	7,8%
	N+		11	12,4%	13	33,3%
Nx	11	6,7%			10	25%

El marcador de proliferación celular Ki-67 se correlaciona con una mayor agresividad del cáncer mamario (11), por lo que interesa comparar si los índices de este marcador tienen alguna correlación con tipo de cirugía empleado.

El índice mitótico medio en los tumores intervenidos con cirugía conservadora ha sido de 62,8% (IC 95% 57,8 – 67,9). En el ki-67 de las mastectomías se ha observado una media de 48,9% (IC 95% 40,2 – 57,5). En el tercer grupo, las tratadas con QTN, el valor media del ki-67 es de 75,8% (IC 95% 65,5 – 86,2). En los casos metastásicos el ki-67 ha tenido una media de 64,6% (**Tabla 5**).

Tabla 5. Valores medios del marcador de proliferación ki-67% dependiendo del grupo terapéutico.

Datos descriptivos	Ki-67 (%)	Desviación típica	IC de la media al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
C. Conservadora (n=89)	62,8 %	24,1	57,8	67,9
Mastectomía (n=39)	48,9%	26,5	40,2	57,5
QT Neoadyuvante (n=21)	75,8%	22,7	65,5	85,2
Metastásicas (n=16)	64,6%	-	-	-

Al comparar estos valores, encontramos que tanto en las CC como en las QTN el ki-67 presenta unos valores más elevados que en los casos de cirugía radical con mastectomía, puesto que un índice mitótico alto se asocia a una buena respuesta a la quimioterapia y a más posibilidad de cirugía conservadora. El valor p es de un 0,014 para la comparación de la CC con las mastectomía y de un 0,000 si comparamos las QTN con las mastectomías. Por otra parte, al enfrentar los valores de las cirugías conservadoras con los de las neoadyuvancias, no se encuentra significación estadística en la diferencia. Aun así, se puede decir que la tendencia es que los porcentajes del ki-67 sean más altos en las QTN.

Tabla 6. Comparación estadística de los valores de Ki-67 dependiendo del grupo de tratamiento.

Datos comparativos	Diferencia de medias	Error típico	Significación (p)	IC al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Ki-67% CC vs Mastectomía	-11,506	2,783	0	-18,39	-4,62
Ki-67% Mastectomía vs QTN	10,113	3,516	0,018	1,42	18,81
Ki-67% QTN vs CC	21,619	3,923	0	11,92	31,32

En el grupo de pacientes en los que se ha dado quimioterapia neoadyuvante, una vez finalizado el tratamiento se vuelve a valorar el estadio tumoral en la mama y la afectación axilar. La finalidad es comprobar en que pacientes la lesión tumoral ha desaparecido, consiguiéndose una respuesta patológica completa (RPC), ya sea en tejido mamario o axilar, y una mejora del pronóstico.

Si analizamos el estadio T es este grupo individualmente, el estadio con más casos es el T2 con 10 casos (47,6%) seguido del T3 con 6 casos (28,6). Contrariamente a cuando se analiza la muestra en conjunto, los T4 y los T1 son con que tienen menos casos con 3 y 2 respectivamente (**Tabla 7**).

Al estudiar la afectación ganglionar los números también se invierten, siendo lo más frecuente que haya afectación ganglionar. En un 57,14 % de los casos las pacientes presentaban invasión axilar (n=12) y en el 42,86% restante la axila se encontraba libre (n=9) (**Tabla 7**).

Tabla 7. Clasificación por estadio T y N del grupo de pacientes tratadas con QTN

Muestra a estudio (n=21)		
Estadio T	Nº casos	Porcentaje casos
T1 (<2 cm)	2	9,5 %
T2 (2-5 cm)	10	47,6 %
T3 (>5 cm)	6	28,6 %
T4 (Invasivos)	3	14,3 %
Estadio N	Nº casos	Porcentaje casos
N0	9	42,9 %
N1	12	57,1 %

De los 21 casos de neoadyuvancia que se registran, 4 están pendientes de completar el tratamiento y 2 fallecieron antes de terminarlo. De los 15 restantes, 8 han presentado una respuesta patológica completa en la mama (53,3%). De los cuales, 3 no tenían afectación ganglionar clínica (N0), y los 5 que al diagnóstico tenían un

estadio ganglionar N1, han hecho un RPC en la axila también (100%). El resto de las pacientes (n=7) no han hecho una respuesta completa en la mama (46,7%). En este segundo grupo la afectación axilar al inicio del tratamiento era positiva en 3 pacientes y negativa en 4; de los 3 pacientes con N+ al final el tratamiento, 2 han alcanzado un RPC de la axila (66,6%) mientras que el tercero sigue con afectación ganglionar post-QTN (**Figura 3**).

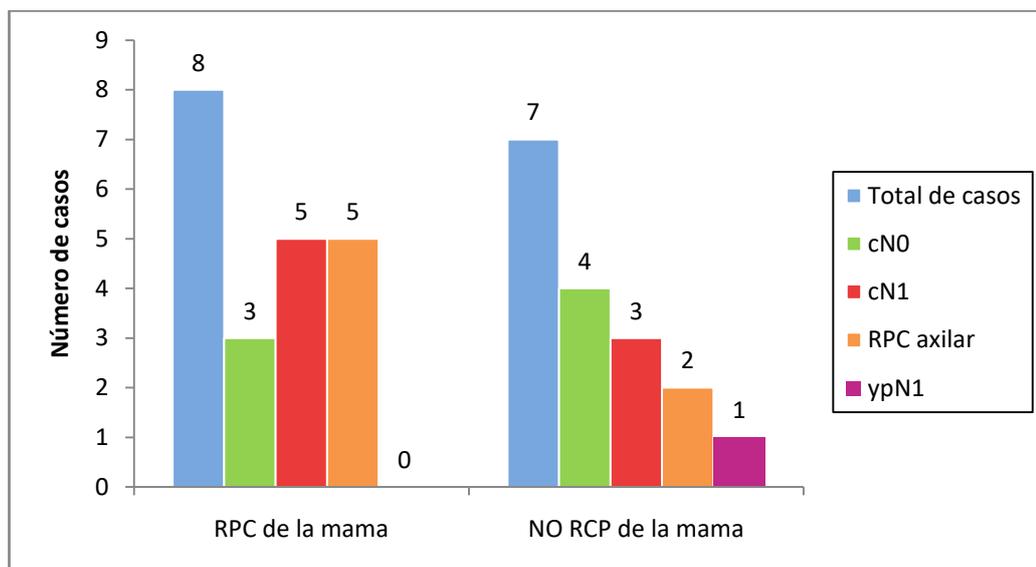


Figura 3. Desglose de la evolución de los casos con respuesta patológica completa (RPC) en la mama y de los casos con enfermedad residual. Se especifica el estadio axilar previo a la quimioterapia, como no afecto (cN0) o afecto (cN1), si ha habido una RPC en la axila y el número de casos en los que la axila sigue infiltrada (ypN1).

De las 15 pacientes sometidas a QNT en un 40% (n=6) se ha conservado la mama en la cirugía posterior y en el 60% la técnica quirúrgica de elección ha sido la mastectomía (n=9) (**Figura 4**).

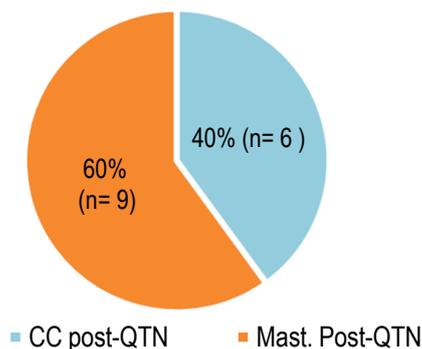


Figura 4. Número de casos tratados con cirugía conservadora de la mama (CC) y mastectomía tras la quimioterapia neoadyuvante.

En este trabajo se han comparado las tasas de RPC y de conservación mamaria con la edad de las pacientes y el Ki-67 que presentaban los tumores. La edad media de las mujeres que han presentado una RPC en la mama es de 41,1 años, frente a 47,85 años de edad media de las pacientes con tumor residual. Al relacionar la edad media con la conservación mamaria obtenemos medias de 48,33 y 41,55 años, que corresponden al grupo que se ha beneficiado de CC post-QTN y al grupo con tratamiento radical de la mama, respectivamente (**Figura 5**). En ninguno de los dos casos las medias de edad presentan una diferencia estadísticamente significativa; p: 0,4634 para la RPC y p: 0,3276 para la conservación de la mama (**Tabla 8**).

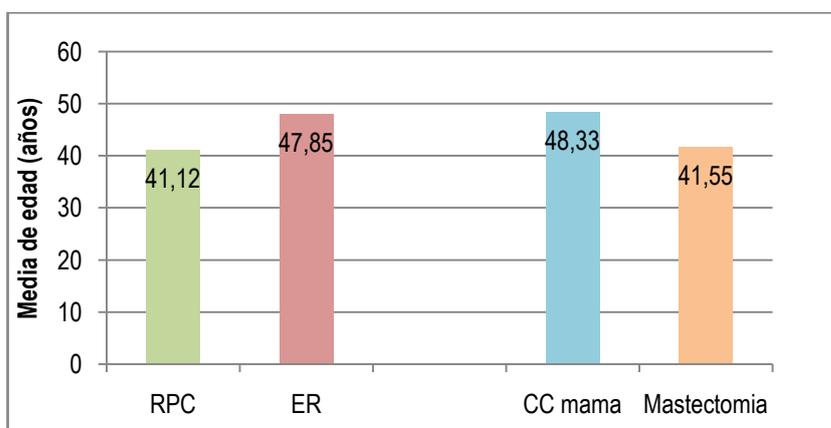


Figura 5. Edad media de las pacientes tratadas con QTN; agrupando las respuestas patológicas completas (RPC) con enfermedad residual (ER) y la cirugía de mama conservadora (CC) con la mastectomía.

Tabla 8. Comparación estadística de la edad en la respuesta patológica completa (RPC) frente a la enfermedad residual (ER) en la mama y de la conservación post-quimioterapia frente a la mastectomía.

Edad media (años)	Media edad	Desviación estándar	Significación (p)
RPC	41,12	13,2	0,4634
ER	47,85	18,3	
CC post-QTN	48,33	14,5	0,3276
Mastectomía post-QTN	41,55	16,5	

Cotejando las cifras del ki-67 con la RPC (**figura 6**), tenemos cifras medias de tasa de proliferación de 70,6% para los casos sin enfermedad residual y de 82,6% cuando la respuesta no ha sido completa. Estas diferencias, con una p: 0,3356, tampoco son estadísticamente significativas. En cambio, al enfrentar los porcentajes de ki-67 a la conservación de la mama, encontramos que la media del índice mitótico en las pacientes subsidiarias de CC es de 89,66 y de las pacientes tratadas con mastectomía de 67,22. Esta diferencia si es estadísticamente significativa con un valor para p de 0,035 (**Tabla 9**).

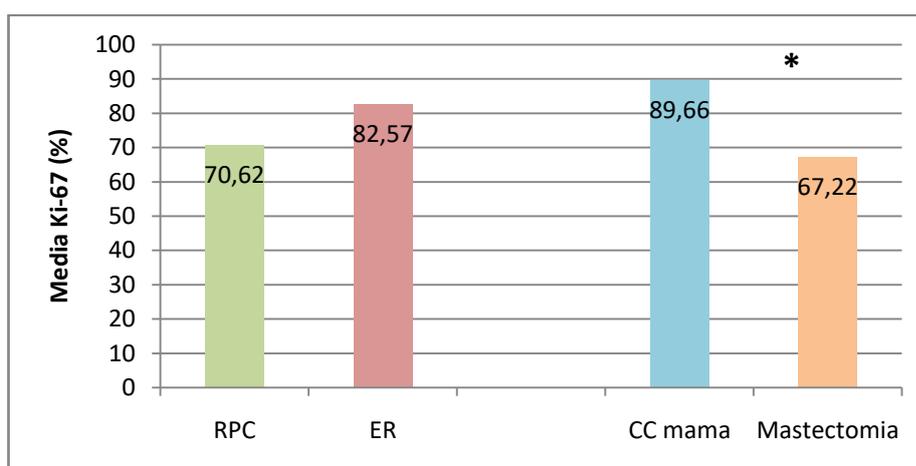


Figura 6. Valor medio del Ki-67 (%) en las pacientes tratadas con QTN; agrupando las respuestas patológicas completas (RPC) con enfermedad residual (ER) y la cirugía de mama conservadora (CC) con la mastectomía.

Tabla 9. Comparación estadística de la media del valor Ki-67 (%) de la respuesta patológica completa (RPC) frente a la enfermedad residual (ER) en la mama y de la conservación post-quimioterapia frente a la mastectomía.

Ki - 67 (%)	Media ki-67	Desviación estándar	Significación (p)
RPC	70,62 %	23,8	0,3356
ER	82,57 %	16,9	
CC post-QTN	89,66%	10,13	0,0359
Mastectomía post-QTN	67,22 %	22,1	

Si se analiza cual es la frecuencia de cada tratamiento o manejo de los carcinomas triple negativo a lo largo de los años se ve que cada uno sigue una tendencia (**figura 7**).

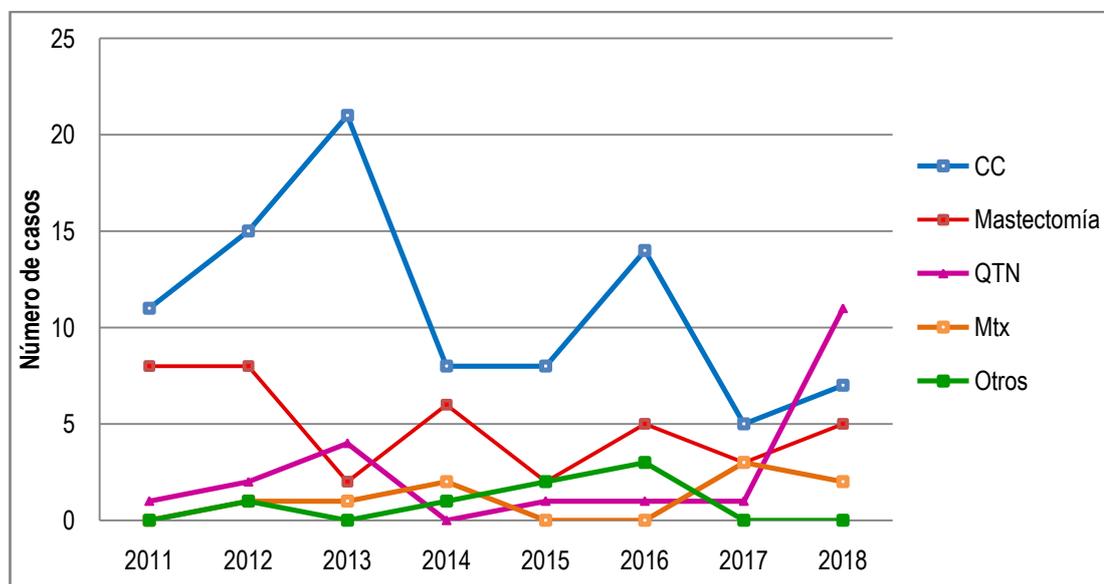


Figura 7. Evolución del número de casos comprendido dentro de cada manejo clínico de los tumores TN en el tiempo.

Los casos de cirugía conservadora, aun siendo los más numerosos, con el paso de los años tienen una tendencia negativa. Las mastectomías, más discretamente que los casos de CC, pero también se han ido reduciendo en número a medida que va pasando el tiempo. Los casos metastásicos y el grupo comprendido por el resto de casos (abstención terapéutica, tratamiento paliativo...) se mantienen bastante invariables a medida que avanzan en el gráfico, con pocos casos pero mantenidos. Finalmente están los casos de QTN, que han sufrido un gran aumento en los últimos dos años (2017-2018). Los casos que pertenecen al 2019, como solo correspondían al mes de enero, están incluidos en el año 2018.

Los estudios recientes hablan del peso que tiene una RPC en la supervivencia de subtipo molecular, y esto se ve reflejado cuando se aíslan los dos grandes grupos de tratamiento de los TN (**figura 8**), la cirugía conservadora y la neoadyuvancia.

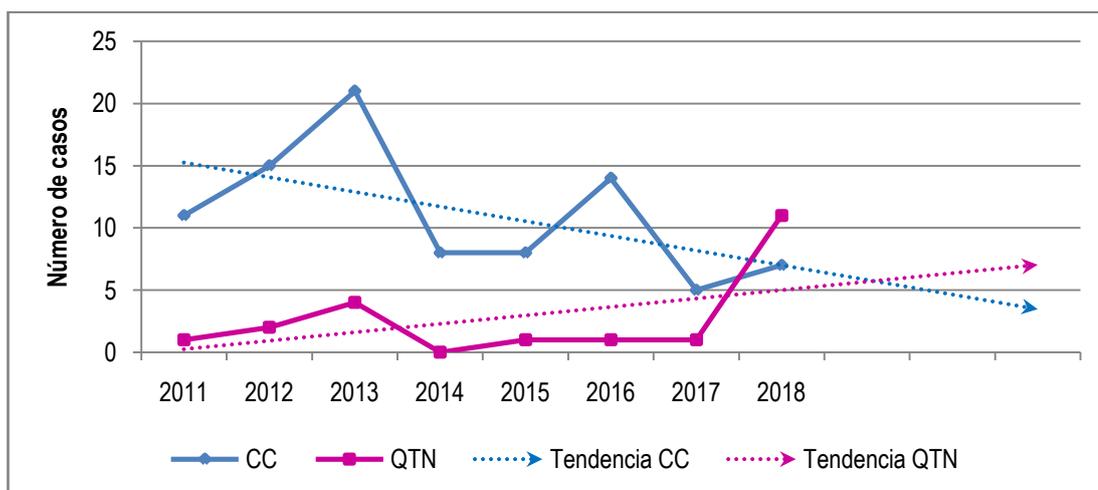


Figura 8. Tendencia del manejo inicial de los tumores triple negativo.

La línea punteada refleja, siguiendo una tendencia lineal, como en los próximos años lo más seguro es que la frecuencia de ambas técnicas se invierta, dejando como arma terapéutica principal para los tumores triple negativos la quimioterapia neoadyuvante.

4. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad tumoral relacionada con las hormonas sexuales y que como norma general su pronóstico presenta una relación directa con el tamaño del tumor, el grado histológico, índice de proliferación (Ki-67%) y la afectación ganglionar al diagnóstico. Estas características son las que se utilizan para estadiar la enfermedad neoplásica y tratar de predecir su evolución y pronóstico, así como determinar los factores predictivos de respuesta al tratamiento. Cuando hablamos del subtipo molecular triple negativo estas afirmaciones no son tan consistentes, lo que nos sugiere un comportamiento diferente (19).

Este cáncer suele ser más frecuente en mujeres postmenopáusicas, pero el TN es un subtipo más agresivo que se relaciona con afectación a mujeres más jóvenes comprendidas entre 41-55 años (13,16,17). Esta edad disminuye aun más si aparece en el contexto de la mutación del gen BRCA1.

Como se ha comentado previamente, los TN se suelen presentar como tumores de intervalo, haciendo más difícil un diagnóstico precoz, llevando a que el tamaño tumoral sea mayor que en otros subtipos. Al diagnóstico se habla de una media de 2-5cm de tamaño, siendo el grupo más frecuente los T2 (9,13,17,20). Por otra parte, el índice de proliferación, Ki-67%, si se suele correlacionar mejor con la agresividad de este tumor. El estudio de Orban et. al (13) describe una media de un 70% de expresión de este marcador, reflejando su peor pronóstico.

En este trabajo, estas características se han visto reflejadas principalmente en el grupo tratado con quimioterapia neoadyuvante. Este conjunto de pacientes presenta de forma más frecuente los rasgos que separan a este subtipo tumoral del resto de cánceres de mama. Son pacientes más jóvenes con una media de edad inferior a 50 años, al diagnóstico suelen presentar tumores más grandes incluidos en los estadios T2 y T3 y presentan el porcentaje del marcador de proliferación Ki-67 más elevados, una media de 75,8%.

Hay autores que hablan de que en el TN no existe una correlación entre el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, ni de éstas dos con el pronóstico (19,21). Esto puede tener su base en la creencia de la diseminación hematológica del TN,

independientemente de que los ganglios estén o no afectados al diagnóstico. Esto no descarta la asociación del cáncer de mama con la diseminación linfática, ya que los TN negativos también se caracterizan por una gran invasión ganglionar (4). Los estudios describen que más de 50% de los casos al diagnóstico presentan ganglios afectados (9,13,17). Los resultados de este estudio no presentan de forma global unas tasas de afectación ganglionar tan elevadas, siendo estas de alrededor del 40%. En cambio, al analizar los casos tratados con mastectomía o QTN esos porcentajes se invierten, llegando a cifras del 60%. Independientemente de la diseminación hematogena que puedan tener, si parece que a más invasión local o multifocalidad más afectación axilar.

La BSGC es la técnica de elección para la valoración y estadificación axilar en el cáncer de mama, permitiendo seleccionar a los pacientes que no obtendría ningún beneficio adicional de la linfadenectomía axilar. El Estudio ACOSOG - Z0011 demostró que la BSGC no es inferior a la LA en cuanto a supervivencia, además de disminuirse las complicaciones que tiene esta segunda como, linfedema, infección o seroma. Este beneficio no lo obtienen solo las pacientes con axila negativa, tanto en el Estudio Z0011 (18), en la Guía Clínica de la ESMO (22) y en la Guía Terapéutica de St. Gallen (11), la recomendación es evitar la LA en casos con micrometástasis o afectación macrometastásica de 1 o 2 GC que se traten con tumorectomía, radioterapia y quimioterapia adyuvante. Se ha visto que en estos casos se evita una cirugía sobre la axila sin un aumento de las tasas de recaída locorregional ni un impacto negativo en el SLE o en la SG.

La eficacia y utilidad de la BSGC está probada cuando se realiza previa a la administración de una terapia sistémica, pero hay cierta controversia sobre su exactitud post-QTN (20,23,24).

Recientemente, el Estudio Sentina (Kuehn et. al., 2013) avala la eficacia de esta técnica en pacientes con axila clínica y patológicamente negativa (pN0) de inicio, tanto antes como después del tratamiento sistémico neoadyuvante.(20)

En cambio, sobre los pacientes con afectación ganglionar inicial (N1) que posterior a la quimioterapia neoadyuvante se negativizan (N0), hay resultados dispares. Los datos de los primeros trabajos sobre este tema, aportan una tasa de detección

demasiado baja (80%) y una alta tasa de falsos negativos (FN 12-20%) en pacientes con conversión del estado ganglionar a N0 (20,24,25). La tasa de FN se reducía si se quitaban más de 2 ganglios centinelas y se utilizaba una técnica combinada en su detección. Estudios posteriores apoyándose en esa base, afirman que es posible realizar la BSGC en pacientes seleccionados con buena respuesta a la QTN, obteniendo los mismos resultados que en el resto de grupos, siempre y cuando se cumplan unas premisas: realizar una buena selección de los pacientes (T1-T3 y N1), marcar con un clip el ganglio patológico a extirpar posterior a la QTN, realizar una buena valoración clínica y ecográfica de la axila que descarte la afectación, utilizar de forma combinada un radiotrazador y un colorante en la BSGC y extirpar 2 o más ganglios. Así se concluye que protocolizando el manejo axilar se descende la tasa de FN (7-10%) y afirmando que la BSGC se puede realizar en todos los pacientes y antes o después del tratamiento sistémico de forma segura y eficaz (14,20,24-26).

Previo a esto hasta en un 34% (26) de las pacientes con enfermedad metastásica axilar y con buena respuesta mamaria a la quimioterapia se realizaba un vaciamiento axilar, con las complicaciones y morbilidad asociada. El poder realizar la BSGC post-QTN supone un gran avance, ya que muchas pacientes con ganglios afectados al diagnóstico y buena respuesta pueden beneficiarse de un tratamiento conservador de la axila (25,26).

La importancia de esta técnica radica en que en el tratamiento de los TN la quimioterapia neoadyuvante se indica cada vez más como tratamiento primario. La actual recomendación basada en la Guía de St. Gallen (2017) y en la Guía Clínica de la SEOM (14) es la utilización de QTN en todos los estadios II y III como primera técnica terapéutica. Esto engloba a todas las pacientes exceptuando a las que presentan un tumor in situ (Tis, N0, M0), un tumor menor de 20mm con o sin micrometástasis ganglionar (T0-T1, Nmic, M0) y a las que presentan metástasis a distancia (M1) (11,23).

Los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante son posibilitar un tratamiento quirúrgico conservador de la mama cuando de entrada no está indicado, bien por el tamaño tumoral, por la relación mama/tumor o por la localización, también es

importante porque sirve para valorar la quimiosensibilidad del tumor in vivo mientras se tratan precozmente las posibles micrometástasis (20,25,27).

Respecto al tratamiento global de los TN, la Guía Clínica de la ESMO y de la SEOM indican la quimioterapia como arma fundamental en el tratamiento de este subtipo tumoral, ya sea de forma previa o posterior a la cirugía. Al igual que en el caso de la QTN, los tumores pequeños (en este caso $\leq 5\text{mm}$) tienen un buen pronóstico sin tratamiento sistémico adyuvante a la cirugía. También se podrían excluir del tratamiento sistémico los subtipos histológicos especiales (medular, adenoideo quístico y apocrino), ya que independientemente de su tipo molecular, su histología les confiere un buen pronóstico (14,22).

En nuestro estudio vemos que más del 50% de los casos tratados con QTN han presentado una RPC de la mama y que en estos casos la respuesta patológica completa en la axila ha sido del 100%. En los casos en los que ha quedado enfermedad residual en la mama (ER) después del tratamiento sistémico, la respuesta en la axila también ha sido peor. Después del tratamiento neoadyuvante se han conservado un 40% de las mamas, disminuyendo las morbilidades de las mastectomías. La RPC no se ha visto que tenga relación con la edad de las pacientes ni con el índice proliferativo (Ki-67) del tumor. En cambio, la cirugía conservadora de la mama después de la quimioterapia si se ha visto relacionada con el ki-67, a más porcentaje más tasa de conservación mamaria. La conservación de la mama es un resultado indirecto de la RCP, por lo que se puede asumir que un ki-67 elevado favorece una buena respuesta tumoral a la quimioterapia.

La principal importancia de la QTN en el triple negativo es que una respuesta patológica completa (RPC) es un buen indicador pronóstico independiente presentando un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de la supervivencia global (SG). La evidencia científica cada vez le está dando más peso a este valor debido a las altas tasas de respuesta completa que presenta, siendo el subtipo tumoral con las mayores cifras de RPC (35-55%) seguido del HER2 puro (14,25–27).

Las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante frente a las tratadas con quimioterapia adyuvante no presentan mejoras significativas en cuanto al SLE y SG.

En cambio, al comparar, entre las tratadas con QTN, las que presentan una RPC con las que tienen enfermedad residual si se observa un mayor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global (6,13,27). La enfermedad residual tras la QTN es un indicador de recidiva precoz (11).

Como resumen, se podría decir que las características propias de los TN se cumplen de forma más llamativa en el grupo tratado con QTN. En el resto de los grupos tratados con el algoritmo clásico del cáncer de mama, iniciando el tratamiento con cirugía, se aprecian unos rasgos pronósticos que recuerdan más a los del carcinoma de mama como grupo general: pacientes postmenopáusicas, tumores más pequeños y con menos afectación ganglionar en fases precoces.

Viendo la agresividad del cáncer de mama TN y que su pronóstico mejora con una buena respuesta a la quimioterapia, independientemente de la edad, del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar, la tendencia actual con estos tumores es a realizar más QTN como manejo inicial buscando una RPC tanto en la mama como en la axila y de esta forma conseguir hacer más cirugía conservadora a la vez que se mejora el pronóstico, aumentando el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia.

La inclusión de la indicación de realizar la BSGC posterior a la QTN en pacientes que al diagnóstico inicial presentaban afectación metastásica ganglionar, que se negativiza clínica y radiológicamente, es un dato a tener en cuenta con el objetivo de disminuir la morbilidad postquirúrgica en esta población.

5. CONCLUSIONES

El manejo del carcinoma de mama triple negativo ha ido evolucionando a lo largo del tiempo a medida que los nuevos estudios arrojaban pautas sobre cómo tratar los rasgos propios de este subtipo tumoral.

Se caracteriza por afectar a mujeres más jóvenes y premenopáusicas, por presentar al diagnóstico un tamaño medio mayor, con tendencia a la infiltración axilar y con un índice de proliferación elevado. Presentan unas tasas elevadas de recidiva precoz y un patrón metastásico propio con tendencia a la diseminación hematogena. Estas características son de vital importancia para realizar una adecuada secuencia médico-

quirúrgica con el objetivo de realizar menos cirugías mutilantes a la vez que se mejora la SLE y la SG.

El arma terapéutica más eficaz contra los cánceres de mama triple negativos es el tratamiento sistémico con quimioterapia. Esta terapia administrada previa al tratamiento quirúrgico convierte tumores inoperables en operables y aumenta el número de cirugías conservadoras disminuyendo las mastectomías. Permite la realización de una BSGC post-QNT y evitar la linfadenectomía axilar en los casos en los que no haya afectación ganglionar, independientemente de la situación axilar al diagnóstico y disminuir así la morbilidad. Además es una forma de tratar de manera precoz las posibles micrometástasis y de probar la quimiosensibilidad del tumor in vivo.

Al margen de todo esto, el principal beneficio de la QTN es que las pacientes que hagan una respuesta patológica completa (RPC) en la mama van a obtener un gran beneficio pronóstico. La RPC uno de los factores pronósticos más importantes en este subtipo tumoral, aumentando SLE y la SG.

Teniendo en cuenta esto, se explica la tendencia al cambio que está sufriendo el tratamiento del TN en la práctica clínica. Actualmente la estrategia que más se usa es iniciar el tratamiento con cirugía, pero esta práctica se está invirtiendo a favor del tratamiento quimioterápico primario.

Quedan muchas incógnitas sobre este agresivo subtipo tumoral y su manejo, pero el futuro apunta a que el pronóstico va a mejorar gracias a la utilización de la quimioterapia neoadyuvante como nueva primera línea terapéutica.

En nuestra población, las pacientes que se benefician del tratamiento neoadyuvante son aquellas con un índice de proliferación (ki-67) elevado en término de incremento en la tasa de cirugía conservadora. Estos hallazgos asociados a la evidencia científica actual, han hecho considerar el protocolo del HUB, considerando la QTN en todos aquellos TN con un tamaño superior al estadio clínico T1c o superior (>10mm).

6. BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2019 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica; 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. Cancer today [Internet]. [citado 8 de abril de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>
4. Jitariu A-A, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: the kiss of death. *Oncotarget* [Internet]. 11 de julio de 2017 [citado 1 de abril de 2019];8(28). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/16938>
5. Los avances en Cáncer de Mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-mama>
6. Mendoza-del Solar G, Cervantes-Pacheco F. Cáncer de mama triple negativo. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2014;27(2):75-7875.
7. Osakidetza. PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA (PDPCM) ORGANIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD, POBLACIÓN DIANA Y RECURSOS. [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/enfermedades_cancer_mama_funcionamiento/es_def/adjuntos/2017_SEPTIEMBRE_PDPCM_FUNCIONAMIENTO.pdf
8. Osakidetza. Información programa de detección precoz del cáncer de mama. Evaluación a 30-06-2018 [Internet]. p. 2. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckenfe11/es/contenidos/informacion/enfermedades_cancer_mama/es_def/adjuntos/2018_octubre_hoja_informativa_evaluacion_30_06_2018.pdf
9. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar*. agosto de 2011;34(2):219-33.

10. Farshid G, Walters D. Molecular subtypes of screen-detected breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* noviembre de 2018;172(1):191-9.
11. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 de agosto de 2017;28(8):1700-12.
12. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet].* 11 de marzo de 2014 [citado 5 de abril de 2019];30(4). Disponible en: <https://rpmpesp.ins.gob.pe/index.php/rpmpesp/article/view/247>
13. Orban Frontini MS, Bevacqua LU, Gon C, Carrasco M, Horton G, Garbovesky C, et al. Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores. 2017;14.
14. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* enero de 2019;21(1):18-30.
15. Sentís Crivellé M, Tortajada Giménez L. Características de imagen del carcinoma triple negativo. *Rev Senol Patol Mamar.* 1 de enero de 2012;25(1):22-31.
16. Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Iturbide CO. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. 2017;(4):6.
17. Hernandez Paz DJR, Villaseñor Navarro DY, Pérez Zuñiga DI. CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO. EXPERIENCIA EN PACIENTES DEL INCAN. Instituto Nacional de Cancerología. Departamento de Radiología e Imagen;
18. Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 9 de febrero de 2011;305(6):569.
19. Sebastián Sebastián C, Cruz Ciria S, García Mur C, Gros Bañeres B, Muel Guerrero C, Rosero Cuesta DS, et al. Análisis de los factores radio-patológicos y terapéuticos del cáncer de mama triple negativo y su influencia en la recidiva y supervivencia libre de enfermedad. *Rev Senol Patol Mamar.* julio de 2017;30(3):103-9.

20. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* junio de 2013;14(7):609-18.
21. Arranz F. ENFERMEDAD TRIPLE NEGATIVA. Sesión IV. Abordaje Individualizado del Cáncer de Mama; Complejo Asistencial Universitario de Palencia.
22. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* septiembre de 2015;26(suppl 5):v8-30.
23. Bernet L, Pinero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Senol Patol Mamar.* 2013;11.
24. Piñero-Madrona A, Escudero-Barea MJ, Fernández-Robayna F, Alberro-Adúriz JA, García-Fernández A, Vicente-García F, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama: resultados del estudio GEICAM 2005-07. *Cir Esp.* enero de 2015;93(1):23-9.
25. Tamayo Carabaño D, Álvarez Pérez R, De Bonilla Damiá Á, Acevedo Bañez I, Pachón Garrudo VM, Jiménez-Hoyuela García JM. Biopsia selectiva de ganglio centinela en carcinomas de mama N+ convertidos a N0 después de quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 5 de abril de 2019]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2253654X18301641>
26. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* enero de 2018;37(1):63-70.
27. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernández D, de Santiago García FJ, Sánchez Méndez JI. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar.* julio de 2016;29(3):120-4.