

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

Implicaciones clínicas y pronósticas del tratamiento sistémico prequirúrgico en pacientes con carcinoma de mama con afectación ganglionar axilar.

Egilea/Autora:
Andrea de la Torre González
Zuzendaria / Director:
Julio Ángel Moreno Domingo

© 2022, Andrea de la Torre González

Leioa, 2022ko apirilaren 26a / Leioa, 26 de abril de 2022

RESUMEN

Clásicamente, el tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama con afectación ganglionar incluía la linfadenectomía axilar. La utilización de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) se comienza a considerar una herramienta muy ventajosa en la estadificación del cáncer de mama tras tratamiento quimioterápico neoadyuvante (QTNA) a la hora de detectar enfermedad ganglionar. La negatividad de los ganglios en la BSGC, se considera una remisión axilar completa y se acepta evitar la disección axilar completa, disminuyendo de este modo la morbilidad asociada a la misma. En nuestra población hemos detectado una disminución en el número de linfadenectomías axilares desde que en el 2020 se introdujese la BSGC en el protocolo de nuestro centro.

Objetivos: Objetivo principal: Evaluar la tasa de reducción de disección axilar en pacientes con afectación axilar conocida previamente al tratamiento quimioterápico neoadyuvante, y con respuesta axilar radiológica tras el mismo, tras la realización de BSGC. **Objetivos secundarios: a)** Identificar la tasa de linfadenectomías axilares en pacientes con remisión patológica completa en el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. **b)** Identificar la tasa de fallos de técnica de GC tras tratamiento sistémico primario y respuesta axilar radiológica completa.

Metodología: Estudio observacional con reclutamiento retrospectivo. Realizado en pacientes con carcinoma de mama con afectación axilar tratadas con QTNA desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2021 en la Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario de Basurto. La principal variable dependiente es la respuesta ganglionar según la clasificación anatomopatológica de Miller & Payne. Además, se recogen las variables: año del diagnóstico, estatus menopáusico, Ki67, subtipo molecular e histológico, tamaño (T) pre y post QTNA, afectación axilar (N) pre y postQTNA, cirugía realizada, respuesta tumoral y resultados de la Biopsia Ganglio Centinela pre/postQTNA. El análisis estadístico ha consistido en estadística descriptiva y comparación de medias mediante la T de Student y la comparación de las variables cualitativas con la Chi cuadrado.

Resultados: Se analizan 230 mujeres con una edad media de 50,7 años. En 111 pacientes se informó de respuesta axilar completa (Estadio D M&P). Durante los años 2020-2021 se registraron 13 pacientes en las que la BSGC permitió ahorrar la linfadenectomía axilar, así como 4 casos de fallo de técnica de GC. Se observa también en este segundo periodo que el 42,59% de linfadenectomías realizadas son informadas como negativas tras el estudio anatomopatológico.

Conclusiones: Con la introducción de la BSGC como técnica de estadificación axilar tras la QTNA se ha producido un ahorro de linfadenectomías axilares del 19,40% (13 de 67) entre los dos periodos del estudio. En relación con el primer periodo, se podría haber llegado a alcanzar un ahorro en linfadenectomías del 55,22% (37 de 67), de haberse indicado la realización de BSGC en todos los casos con remisión axilar clínica y radiológica tras finalizar la QTNA. Además, se ha detectado una tasa de fallo de técnica de GC en el 20% (4 de 20) de las pacientes en las que se realizó BSGC. Independientemente de la respuesta patológica, queda pendiente aclarar las controversias acerca del manejo axilar de aquellas pacientes N+ preQTNA que se negativizan clínica y radiológicamente tras la misma para disminuir así la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	1
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSIÓN	27
6. CONCLUSIONES	38
7. BIBLIOGRAFÍA.....	40

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres en España, seguido del cáncer de colon, pulmón, útero, recto, tiroides, LNH y páncreas (1). Se estima que 1 de cada 8 mujeres tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida, lo que supone un 12,5% de la población femenina (2). Aunque la mortalidad por cáncer de mama en los últimos años ha descendido gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres.

Según los datos del año 2021, en España, se diagnosticaron aproximadamente 33.400 casos nuevos de cáncer de mama, lo que supone el 28% de los tumores diagnosticados en mujeres. De ellos, un 49% fueron mujeres con una edad comprendida entre los 45 y 65 años, un 40% fueron mayores de 65 años, y el 11% restante correspondió a mujeres menores de 44 años (3). La mortalidad a nivel nacional fue de un total de 6616 fallecidas (4), 307 en el País Vasco y 175 en Bizkaia, siendo la mayoría mayores de 70 años.

A nivel mundial, el cáncer de mama ha superado al cáncer de pulmón convirtiéndose en el cáncer diagnosticado con más frecuencia. Sin embargo, gracias a los avances en su manejo terapéutico, el porcentaje de muertes por cáncer de mama se ha reducido al 7,2% (5).

La supervivencia del cáncer de mama y su historia natural varía en función del estadio en el que se diagnostica, la heterogeneidad de la enfermedad, el tratamiento empleado y la situación basal de la mujer. Para una adecuada orientación terapéutica, se dispone de una serie de factores pronóstico y/o predictivos que permiten valorar las posibilidades de supervivencia, así como la respuesta a los posibles tratamientos. Entre los factores pronóstico se encuentran aquellos dependientes del paciente (edad, raza, estado general, comorbilidades y hábitos) y aquellos dependientes del tumor (estadiaje TNM, receptores hormonales, HER2, Ki67, subtipos moleculares, perfiles genéticos, uPA/PAI-1). Respecto a los factores predictivos, los más destacables son los receptores hormonales y el receptor HER2.

- Receptores hormonales: La expresión de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) suele determinarse de forma conjunta y su positividad está relacionada con un mejor factor predictivo de respuesta a terapia endocrina. A su vez, su positividad está relacionada con mejor pronóstico, con una menor tasa de recaídas en los primeros 5-10 años. A partir de entonces, el riesgo de recaída tiende a ser mayor en los tumores RE positivos que en los RE negativos.
- Ki67: se trata de un marcador de proliferación cuya elevación está relacionada con peor pronóstico. Aunque no hay un punto de corte definido, se considera que por encima de 25% el tumor se trataría de alto riesgo mientras que por debajo del 10% se consideraría de bajo riesgo. Su valor como factor predictivo ha sido reconocido por varios estudios en los que se ha visto que altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento quimioterápico (6). En nuestra serie consideramos un bajo riesgo en tumores con un índice de proliferación Ki-67 menor o igual a un 14%.
- HER2: su expresión está ligada a proliferación, invasión y metástasis, por lo que la presencia del receptor HER2 se ha relacionado con peor pronóstico y gracias a la buena respuesta de estos tumores a las terapias anti-HER2, su expresión se considera un importante factor predictivo de respuesta al tratamiento (7).

El perfil inmunohistoquímico permite clasificar las lesiones según la sobreexpresión de receptores hormonales (RE, y RP), HER2 y su índice mitótico (ki67). De este modo, el cáncer de mama se divide en cinco subtipos moleculares con distintas implicaciones pronósticas y terapéuticas:

- Luminal A: Carcinoma de mama RE+/HER2- con $Ki67 \leq 14\%$.
- Luminal B (HER2-): Carcinoma de mama RE+/HER2- con $Ki67 > 14\%$.
- Luminal B (HER 2+): Carcinoma de mama RE+/HER2+ con $Ki67 > 14\%$.

- HER 2+ puro o no luminal: Carcinoma de mama HER2+, que no expresa RE ni RP, independientemente del valor del Ki67.
- Triple negativo o Basal-like: Carcinoma de mama RE-, RP-, HER2-, independientemente del Ki67.

El subtipo Luminal A representa el 40% de los tumores, es el más frecuente y se trata del fenotipo de mejor pronóstico. La afectación ganglionar linfática en este subtipo normalmente es menos frecuente y extensa. Además, el estado positivo del receptor hormonal es tanto un factor pronóstico favorable como predictivo de la respuesta a la terapia endocrina. El Luminal B representa el 20% de los tumores y se asocia con un pronóstico intermedio en comparación con el subtipo molecular luminal A. Tal como se describe en la literatura, el riesgo de recurrencia local-regional del subtipo Luminal B oscila entre el 1,5 y el 8,7 %, con un máximo de incidencia en los primeros 5 años después del diagnóstico (8). Los HER2+ puro representan un 10-15% de todos los cánceres de mama. Se caracterizan por una alta expresión de los genes relacionados con HER2/neu y ausencia de expresión de receptores hormonales. Presentan peor pronóstico que los luminal A y luminal B sin terapias dirigidas a HER2. Los triple negativo constituyen un 10-15% de los cánceres de mama y se caracterizan por presentar negatividad a los receptores hormonales (RE y RP) y ausencia de amplificación de HER2. Se asocia con un pronóstico desfavorable en comparación con los otros subtipos de cáncer de mama debido a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

La herramienta de referencia para estimar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama es el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC). La vigésima octava edición aún los factores pronósticos mencionados (receptores hormonales, Ki67 y HER2) con las características anatómicas del tumor. El sistema se basa en datos referentes al tumor (T), al estado de los ganglios axilares (N), y a la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). Se considera una clasificación TNM preoperatoria según la clínica y los hallazgos radiológicos (cTNM) y una clasificación patológica basada en los hallazgos patológicos postoperatorios (pTNM) (9).

El tratamiento del carcinoma de mama es multidisciplinar. Incluye cirugía, radioterapia, y tratamientos adyuvantes complementarios (quimioterapia y/o hormonoterapia así como anticuerpos monoclonales (Trastuzumab/Pertuzumab) en tumores Her2+).

Respecto a la cirugía, la decisión entre una mastectomía y una cirugía conservadora de mama depende de la relación entre el tamaño tumoral y el tamaño mamario, número y ubicación de las lesiones, los resultados estéticos previstos, así como de la candidatura de la paciente para el tratamiento radioterápico. Múltiples estudios han demostrado la no inferioridad de la cirugía conservadora frente a mastectomía en relación a supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en estadios I y II (10).

La mastectomía queda reservada para aquellas pacientes que no cumplen con los criterios de cirugía conservadora:

- Tamaño tumoral grande en relación con el tamaño de la mama.
- Multicentricidad tumoral.
- Incapacidad para lograr márgenes quirúrgicos negativos después de múltiples resecciones.
- Radiación previa a la pared torácica/mama u otras contraindicaciones a la RT.
- Inadecuación para la conservación mamaria oncoplástica.
- Elección de la paciente.

En aquellas pacientes que requieran mastectomía debe ofrecerse reconstrucción mamaria posterior. La única razón para desaconsejar la reconstrucción inmediata es el caso del cáncer de mama inflamatorio.

El tratamiento quirúrgico de mama engloba la resección del tumor con márgenes libres de lesión asociado a linfadenectomía axilar o biopsia selectiva de ganglio centinela. El manejo quirúrgico axilar en el cáncer de mama ha sufrido cambios importantes en los últimos 20 años. La introducción de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) al tratamiento ha permitido obviar la linfadenectomía en

muchas pacientes, así como disminuir la morbilidad que conlleva su realización. La linfadenectomía axilar se asocia con linfedema que afecta a la extremidad superior en hasta el 25 % de las mujeres después de la cirugía. La incidencia de linfedema aumenta significativamente (hasta el 40 %) cuando la linfadenectomía axilar se combina con radioterapia axilar. La BSGC produce, además, menos morbilidad en términos de rigidez en los hombros e hinchazón de los brazos y permite reducir la estancia hospitalaria (11).

En un principio, la técnica del ganglio centinela se limitaba a los tumores mamarios diagnosticados en estadio temprano con axila clínicamente negativa, mientras que el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos incluía de manera rutinaria linfadenectomía axilar (con o sin tratamiento neoadyuvante). En la actualidad, con los avances en el conocimiento de la biología tumoral y con el uso de mejores tratamientos sistémicos neoadyuvantes se han logrado aumentar los porcentajes de respuesta patológica completa en la mama y axila. Por todo ello, la BSGC se ha incluido en el manejo quirúrgico de pacientes con cáncer de mama con axila positiva al diagnóstico. En la literatura se ha descrito la posibilidad de realizar la BSGC antes o después de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) con sus ventajas e inconvenientes. Se ha informado de que la estadificación axilar después de la QTNA es más significativa en la predicción de la recurrencia locorregional que la estadificación axilar antes de la QTNA, pudiendo ser utilizada para guiar el tratamiento locorregional adyuvante. La aplicación de BSGC después de QTNA permite reducir la extensión de la cirugía axilar sin comprometer su valor pronóstico y predictivo (12). La realización de BSGC antes de comenzar el tratamiento quimioterápico neoadyuvante presenta como inconvenientes el tener que realizar dos intervenciones quirúrgicas, una para localizar el GC y otra para la cirugía definitiva de la mama y axila, y la posible asociación a retrasos en el comienzo del tratamiento quimioterápico. Además, la BSGC preneoadyuvancia no permite establecer si la enfermedad metastásica inicial estaba limitada a el/los GC extirpados (el GC es el único ganglio axilar afectado en el 40-60% de los casos), o si se ha producido una respuesta al tratamiento. En cuanto a la BSGC postneoadyuvancia, esta ha sido motivo de controversia en pacientes cuya axila es positiva al diagnóstico ya que la regresión del tumor provocada por la quimioterapia puede modificar el

drenaje linfático normal de la mama y distorsionar el mapeo de migración linfática, ocasionando de ese modo una mayor tasa de falsos negativos y menor tasa de detección del GC (13). La disección de la axila y la detección de los ganglios centinela también resulta más dificultosa después de la quimioterapia neoadyuvante debido a la respuesta inflamatoria producida (14). En la última década, múltiples estudios han analizado la validez de la BSGC en este subgrupo de pacientes con resultados contradictorios, ya que varios estudios publicados han descrito tasas de falsos negativos (TFN) de hasta un 15%. Varios ensayos clínicos (ASCOSOG Z10714, SENTINA5 y SN FNAC6) han explorado la precisión de la BSGC en pacientes sometidas a neoadyuvancia, demostrando TFN aceptablemente buenas, pero aun así superiores al 10%, el máximo aceptado para la BSGC. Sin embargo, cuando se extraían más de dos ganglios centinelas y se utilizaba doble trazador (coloide radioactivo más azul de metileno) , la TFN descendía hasta un 4-5%, similar a la TFN de la técnica en axila no metastásica (15).

Otro enfoque para disminuir las tasas de falsos negativos de la biopsia del ganglio linfático centinela después del tratamiento sistémico primario es la disección axilar dirigida. La disección axilar dirigida implica la eliminación de los ganglios linfáticos centinela, así como la extirpación del ganglio linfático marcado (ganglio biopsiado previamente con resultado metastásico y marcado con un testigo metálico) previamente señalizados con semillas radiactivas de yodo-125. La capacidad de eliminar selectivamente los ganglios marcados además de los ganglios linfáticos centinela tiene un potencial clínico significativo para mejorar la evaluación de la enfermedad ganglionar residual después de la quimioterapia (16).

La radioterapia es el tratamiento estándar después de la cirugía conservadora de mama. Hasta hace poco, esto significaba ciclos de tratamiento de 25 fracciones de radioterapia. No obstante, según la Conferencia Internacional sobre el Cáncer de Mama de St. Gallen 2021, se recomienda la terapia de radiación hipofraccionada, con 15-16 ciclos, independientemente del subtipo tumoral o la edad del paciente. También se recomienda el uso de irradiación ganglionar regional en aquellas pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos, incluso tras lograr respuesta completa patológica con terapia neoadyuvante. El tratamiento radioterápico en estos

casos se realiza posterior al tratamiento quirúrgico. Los criterios empleados están basados en el estadio pretratamiento original, aunque la respuesta patológica a la quimioterapia adyuvante también puede influir en la decisión de aplicar el tratamiento radioterápico (17).

La terapia neoadyuvante ha sido ampliamente aceptada como tratamiento estándar especialmente en cáncer de mama HER2 positivo y triple negativo, incluso cuando la enfermedad es operable. Se basa en utilizar la misma terapia sistémica que se administraría en el posoperatorio antes de la cirugía, seguida de cirugía e irradiación y más terapia sistémica postneoadyuvante, si fuera necesario. La terapia endocrina primaria se utiliza en el cáncer de mama RE positivo cuando la cirugía primaria está contraindicada debido a comorbilidades, o en pacientes con tumores que responden al sistema endocrino que desean una reducción del estadio para la conservación de la mama.

Históricamente, la terapia sistémica neoadyuvante (TSN) comenzó utilizándose para convertir a las pacientes con cáncer de mama inoperable en operables. Actualmente, la terapia neoadyuvante es el tratamiento estándar en mujeres con cánceres en estadios II o III, HER2 positivos o triple negativo. El uso de TSN en el cáncer de mama en estadio temprano permite convertir aproximadamente el 40% de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y triple negativo que inicialmente requieren mastectomía en candidatas a cirugía conservadora de mama (18). Se ha demostrado que la cirugía conservadora de mama después de TSN tiene tasas de recurrencia y supervivencia locorregionales equivalentes en comparación con la cirugía conservadora de mama realizada antes del tratamiento sistémico adyuvante (19). La TSN permite la personalización de la terapia en función del alcance de la respuesta al tratamiento, afectando de ese modo sobre las opciones quirúrgicas en la mama o la axila. Además, dicha respuesta sirve como marcador pronóstico y sirve para identificar a aquellas mujeres con cáncer residual candidatas a recibir terapia sistémica adyuvante adicional. Los determinantes clínicos y patológicos más importantes para estratificar el riesgo e identificar aquellas pacientes candidatas a quimioterapia adicional son: enfermedad en estadio avanzado con afectación ganglionar, tamaño del tumor, enfermedad con menor respuesta endocrina (baja

expresión de RE, PR o ambas), alto grado o índice proliferativo alto, edad del paciente e invasión linfovascular. Para estratificar mejor el riesgo e identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la quimioterapia, existe la posibilidad de ofertar plataformas multigénicas validadas como Oncotype DX cuya población diana incluye pacientes RE+, HER2- y ganglios linfáticos negativos, así como tumores tipo Luminal con ≤ 3 ganglios metastásicos en pacientes postmenopáusicas. Esta prueba evalúa la expresión de 21 genes a nivel de ARNm, mediante RT-PCR.

Posteriormente, se calcula la puntuación de recurrencia (RS) según la expresión relativa de los genes evaluados. Según la guía clínica de la ASCO (20), las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y ganglios axilares negativos cuyos tumores tienen RS Oncotype DX de menos de 26, hay poco o ningún beneficio de la quimioterapia, especialmente en aquellas pacientes mayores de 50 años. Para pacientes de 50 años o menores con RS de 16 a 25, se recomienda ofrecer terapia quimioendocrina. Las pacientes con RS superiores a 30 deben considerarse candidatos para la terapia quimioendocrina (21)

Una estrategia para optimizar el tratamiento postneoadyuvante es la estratificación del riesgo basada en la Respuesta Patológica completa (RPc). Una de las formas aceptadas para evaluar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante es la clasificación de Miller & Payne (MyP) (22). Consiste en una escala que se divide cinco categorías teniendo en cuenta el porcentaje de reducción de celularidad tumoral y una valoración de la respuesta ganglionar que consta de 4 categorías, explicadas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Valoración de la respuesta patológica tumoral según clasificación de Miller & Payne.

Grado	Definición
1	Sin cambios o cambios mínimos en la celularidad global (pNR)
2	Mínima disminución de la celularidad <30% (pPR)
3	Reducción de células tumorales entre 30-90% (pPR)

4	Marcada disminución de la celularidad. Reducción de células tumorales >90% (casi pPR)
5	Puede persistir Ca in situ (pCR)
	Valoración de la respuesta patológica ganglionar según clasificación de Miller & Payne.
Grado	Definición
A	Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia
B	Ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a quimioterapia
C	Ganglios linfáticos positivos, pero con evidencia de respuesta parcial
D	Ganglios linfáticos negativos con cambios postquimioterapia

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la tasa de reducción de disección axilar (linfadenectomía axilar) en pacientes con afectación axilar conocida previamente al tratamiento quimioterápico neoadyuvante, y con respuesta axilar radiológica tras el mismo, tras la realización de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la tasa de linfadenectomías axilares en pacientes con remisión patológica completa en el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica.
- Identificar la tasa de fallos de técnica de GC tras tratamiento sistémico primario y respuesta axilar radiológica completa.

2.3. OBJETIVO EXPLORATORIO

Evaluar el impacto del tratamiento sistémico prequirúrgico en pacientes con carcinoma de mama con afectación axilar ganglionar en cuanto a respuesta patológica completa axilar.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE DISEÑO

Estudio observacional y retrospectivo.

Lugar de estudio: Unidad Funcional de Mama. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. España.

Periodo de estudio: Desde enero de 2011 hasta diciembre 2021.

Población a estudio: 230 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama con afectación ganglionar axilar tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Esta población se divide en dos grupos de comparación, uno que incluye la población diagnosticada entre los años 2011 y 2019 y un segundo grupo entre la población diagnosticada entre 2020 y 2021, cuando se inició en nuestro centro la realización de la técnica de biopsia selectiva de GC en pacientes a los que se negativiza la axila tanto clínica como radiológicamente tras el tratamiento quimioterápico primario.

Criterios de inclusión: Se contemplan en el estudio todas las mujeres que acuden a consulta entre las fechas comentadas y son diagnosticadas de carcinoma de mama con afectación ganglionar axilar y han sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historias clínicas incompletas.
- Pacientes fallecidas durante el tratamiento.
- Pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante y/o realizaron cirugía en otro hospital.
- Pacientes que están pendientes de completar tratamiento quirúrgico.

Fuente de Información:

- Revisión de historias clínicas.
- Registro de pacientes que recibieron QTNA facilitado por el Dr. Julio Moreno de la Unidad Funcional de Mama del H.U. de Basurto.
- Revisión de informes anatomopatológicos de las biopsias percutáneas a la QTNA para informar el subtipo molecular, histológico y Ki67.
- Revisión del informe del procedimiento quirúrgico realizado.
- Revisión del informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica y de la Respuesta Patológica según el Sistema de Miller y Payne.

Recogida de información

Se realizó una tabla Excel en donde se reflejaron todas las variables sujetas a estudio. Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes e impedir su identificación por terceros, dichos datos han sido pseudonimizados mediante el procedimiento siguiente. Es el tutor quien ha accedido a los datos identificativos y de salud del paciente y quien ha asignado un código propio del estudio a cada uno de ellos. La correspondencia entre los datos identificativos del paciente y el código propio del mismo en el estudio se ha mantenido en fichero aparte y bajo contraseña sólo accesible al tutor. La alumna sólo ha tenido acceso al fichero con el código pseudonimizado, de tal forma que no ha podido identificar a paciente alguno.

A continuación, se detallan las variables:

3.2 VARIABLES A ESTUDIO

- Año en el que se realizó el diagnóstico
(2011/2012/2013/2014/2015/2016/2017/2018/2019/2020/2021)
- Edad
- Estado Menstrual (pre/postmenopáusico)
- Subtipo histológico (CDI/CLI)
- Subtipo molecular (luminal A/luminal B/Luminal B Her 2/HER2 puro/triple negativo)

- Índice de proliferación celular Ki67 (menor de 14, de 15 a 30 y más de 30%)
- Estadío tumoral de acuerdo a la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). (tanto pre como postoperatorio)

- T

- T1: Tamaño menor o igual a 2 cm
- T2: Entre 2 y 5 cm
- T3: Mayor a 5 cm
- T4: Carcinomas localmente avanzados

- N (afectación ganglionar positiva/ negativa)

- Tratamiento quirúrgico:
 - Cuadrantectomía + ganglio centinela (CC + GC)
 - Cuadrantectomía + linfadenectomía axilar (CC + LA)
 - Mastectomía + GC
 - Mastectomía + LA

- Biopsia Ganglio Centinela (si/no).

- Respuesta Patológica Tumoral según Sistema Miller y Payne (G1,G2,G3,G4,G5)

- Respuesta Patológica Ganglionar según Sistema Miller y Payne (A,B,C,D)

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado una estadística descriptiva, utilizando la media y la desviación media para variables continuas y el porcentaje para variables categóricas. La comparación de las variables cuantitativas se ha realizado con la T de Student (o prueba de los rangos de Mann-Whitney) y la comparación de las variables cualitativas con la Chi cuadrado (o el test exacto de Fisher, cuando ha sido necesario).

Una vez recopilados todos los datos se han procesado mediante el programa estadístico Stata versión 14.0. Se han obtenido tablas de frecuencia y tablas cruzadas según el tipo de variables y objetivos del estudio; además, se ha procedido a la realización de gráficos y tablas de los parámetros a interés.

3.4 SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En cuanto a los sesgos y limitaciones, solo se han analizado los últimos 10 años, pudiendo esto considerarse un corto periodo de tiempo. Igualmente, cabe destacar que no se consideran ni especifican en el estudio las diferentes pautas de tratamiento quimioterápico prequirúrgico, porque son cambiantes a lo largo del tiempo de reclutamiento de las pacientes, aunque en general están basadas en antraciclinas y taxanos en tumores luminales, además de carboplatino en tumores triple negativos y trastuzumab/pertuzumab en tumores que sobreexpresan Her 2.

4. RESULTADOS

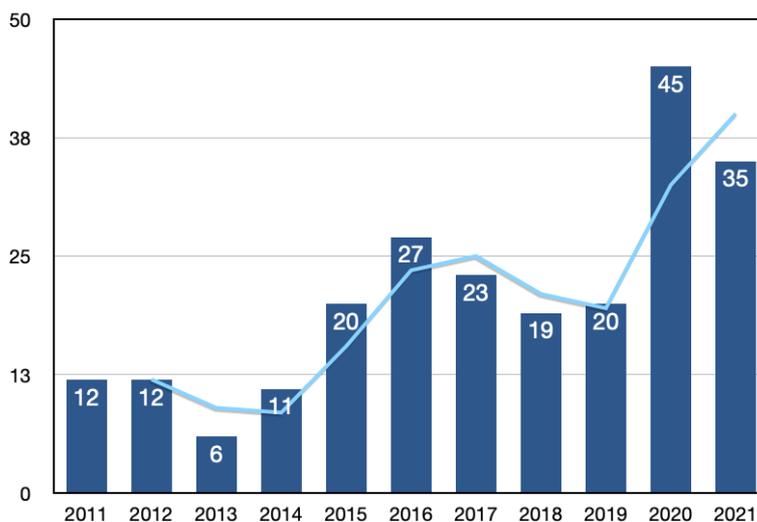
En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021, en la Unidad Funcional de mama del Hospital Universitario de Basurto, 230 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama con afectación ganglionar axilar mediante biopsia percutánea fueron propuestas a un protocolo de tratamiento inicial con quimioterapia neoadyuvante.

Las pacientes se dividen en dos grupos, uno que comprende las 150 pacientes que fueron diagnosticadas entre los años 2011 y 2019, y otro grupo con las 80 pacientes diagnosticadas entre 2020 y 2021, cuando se inició en nuestro centro la realización de la técnica de biopsia selectiva de GC en pacientes a los que se negativiza la axila tanto clínica como radiológicamente tras el tratamiento quimioterápico primario.

De las 230 pacientes, 217 se incluyen en el estudio de comparación de variables. Se excluyen 13 casos pendientes de finalizar tratamiento quimioterápico o completar el proceso quirúrgico por lo que se desconoce su estadificación patológica.

Como muestra la **figura 1** se objetiva un aumento en el número de pacientes con axila patológica al diagnóstico que han recibido QTNA en el segundo periodo del estudio, respecto a las pacientes diagnosticadas y tratadas en el primer periodo.

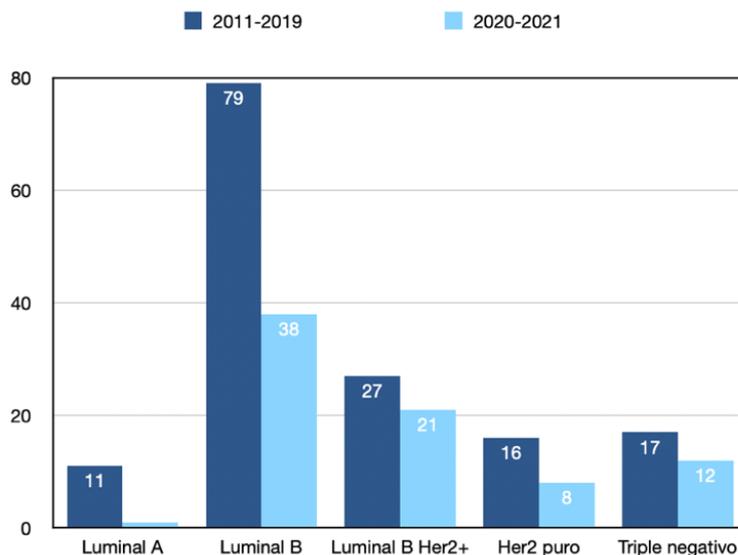
Figura 1. Número de pacientes tratadas con QTNA por año en el hospital de Basurto.



Con relación al estado hormonal, predominan las pacientes premenopáusicas, un total de 135 pacientes, correspondiente a un 58,7 % de la población a estudio. Las pacientes postmenopáusicas suponen un 41,30% del total (95 casos). La muestra de pacientes premenopáusicas presenta una media de edad de 42,6 años, con un rango entre 25 años la más joven y 51 la de mayor edad. En cuanto a la muestra de pacientes postmenopáusicas, la media de edad se sitúa en 62,3 años, con un rango entre 52 años la más joven y 88 años la de mayor edad. La mediana de toda la población del estudio se sitúa en 48 años.

El subtipo molecular que más casos registró fue el Luminal B her2- con un total de 117 pacientes, seguido de Luminal B Her2+ (48 pacientes), Triple negativo (29 pacientes), Her2 puro (24 pacientes) y Luminal A (12 pacientes). Al analizar los casos registrados en cada periodo del estudio se observa que se mantiene el mismo orden de frecuencia en lo que respecta al subtipo molecular (**Figura 2**).

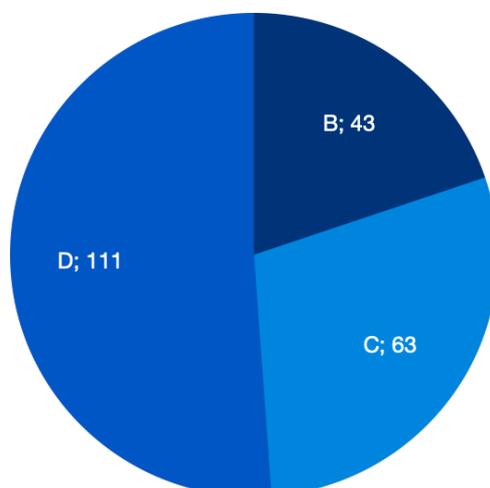
Figura 2. Casos registrados por subtipo molecular en ambos periodos del estudio.



En cuanto al índice de proliferación Ki67, revisado mediante los informes de anatomía patológica de la pieza de biopsia percutánea, 102 pacientes presentaban un $Ki67 \leq 30\%$; mientras que 128 presentaban un $Ki67 > 30\%$.

Para evaluar la Respuesta Patológica Ganglionar, las muestras axilares se analizaron por el Servicio de Anatomía Patológica. De las 217 pacientes, 111 pacientes (51,15%) presentaban una respuesta ganglionar tipo D (Ganglios linfáticos negativos con cambios postquimioterapia), 63 pacientes (29,03%) mostraban una respuesta tipo C y 43 pacientes (19,82%) mostraban una respuesta tipo B. En nuestro estudio no se registran respuesta tipo A ya que esta sirve para clasificar aquellas axilas previamente negativas que siguen siendo negativas tras la QTNA.

Figura 3. Respuesta Patológica Ganglionar (Clasificación Miller & Payne) en la muestra.



Todas las características anatómo-clínicas quedan recogidas a continuación en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Características clínicas y moleculares de la muestra.

	N	%
Edad media		
Premenopáusicas	42,6	58,7%
Postmenopáusicas	62,3	41,30%
Tipo histológico		88,70%
CDI	204	
CLI	26	11,30%
Subtipo molecular		
Luminal A	12	5,22%
Luminal B	117	50,87%
Luminal B Her2+	48	20,87%
Her2 puro	24	10,43%
Triple negativo	29	12,61
Ki67%		
Bajo ($\leq 30\%$)	102	44,35%
Alto ($>30\%$)	128	55,65%
T pre		
T1	22	9,56%
T2	103	44,78%
T3	87	37,83%
T4	18	7,83%

4.1. ANALISIS DE RESULTADOS CON RESPUESTA MAMARIA Y AXILAR COMPLETA

De la muestra de población analizada, un total de 58 pacientes han mostrado respuesta completa tanto mamaria como axilar (G5 y D), siendo estas el 26,73% del total.

Analizando dicha respuesta por subtipos moleculares (**Tabla 3**), el 60,87% de las pacientes Her2 puro obtuvieron ambas respuestas, seguido del 40% de las pacientes Triple negativo y el 39,13% de las Luminal B Her2+. Dicha respuesta también se observó en el 14,41% de las Luminal B, mientras que entre las Luminal A ninguna paciente obtuvo las dos respuestas.

Tabla 3. Relación de casos con respuesta mamaria G5+D en función del subtipo molecular.

SUBTIPO MOLECULAR		Respuesta mamaria G5 + respuesta axilar D	
		N	%
Luminal A	Bajo riesgo (13%)	0/12	0%
Luminal B		16/111	14,41%
Luminal B Her2+		18/46	39,13%
Her2 puro	Alto riesgo (44,21%)	14/23	60,87%
Triple negativo		10/25	40%
TOTAL		58/217	26,73%

Para el análisis estadístico se realizaron dos grupos de estudio; los subtipos moleculares de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B Her2 -) por un lado, y los de alto riesgo (Luminal B Her2+, Triple Negativo y Her2 puro) por otro. Se obtiene un valor p menor de 0.01 por lo que podemos afirmar que la asociación es estadísticamente significativa. El grupo de subtipos moleculares de alto riesgo está ligado una mayor Respuesta Patológica Tumoral y axilar.

4.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SEGÚN PACIENTE PREMENOPÁUSICA O POSTMENOPÁUSICA

De las 135 pacientes premenopáusicas incluidas inicialmente en nuestra muestra, se excluyen 6 por estar pendientes de completar el tratamiento (n=129). De las 129 pacientes, se informó de una respuesta ganglionar completa (D) en el 55,04%. Un 27,13% mostró una respuesta parcial (C) mientras que en el 17,83% restante no se obtuvo respuesta axilar a la QTNA.

Respecto a las pacientes postmenopáusicas, se analiza la respuesta axilar en 88 pacientes, ya que 7 están pendientes de completar el tratamiento. En este grupo un 45,45% presentó una respuesta ganglionar completa (D), un 31,82% tuvo como resultado una respuesta parcial (C) y 22,73% no obtuvo respuesta axilar.

Del total de respuestas axilares completas (D), el 63,96% fueron en pacientes premenopáusicas mientras que el 36,04% restante se produjo en pacientes postmenopáusicas (**Tabla 4**). Al analizar la asociación entre el estado hormonal y la respuesta ganglionar completa, el valor de la Chi Cuadrado confirma que no existe asociación estadísticamente significativa pero sí una mayor tendencia a una remisión completa axilar en las pacientes premenopáusicas.

Tabla 4. Respuesta patológica ganglionar en función del estado hormonal.

	Respuesta ganglionar completa (Estadio D Miller y Payne)		Respuesta ganglionar parcial o no respuesta (Estadio C y B Miller y Payne)	
	N=	%	N=	%
Postmenopáusicas	40	36,04%	48	45,28%
Premenopáusicas	71	63,96%	58	54,72%
Total	111	100%	106	100%

4.3. ANÁLISIS DE RESPUESTA GANGLIONAR COMPLETA TIPO D SEGÚN PRE/POSTMENOPAUSIA Y SUBTIPO MOLECULAR

Se analiza la respuesta patológica ganglionar en función de si la paciente es pre o postmenopáusicas y según si los subtipos moleculares son de bajo o alto riesgo.

Los resultados revelan mayor tendencia a una respuesta mayor entre las premenopáusicas de los subtipos moleculares de bajo riesgo (43,06% en premenopáusicas frente al 25,49% en postmenopáusicas), aunque este resultado no llega a ser significativo (significación estadística entre 90 y 95%) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Respuesta ganglionar completa en función de pre/postmenopausia en tumores de bajo riesgo.

Luminal A + Luminal B Her2-	Premenopáusicas	Postmenopáusicas
Respuesta Ganglionar Tumoral (M&P)	N (%)	N (%)
Completa (Estadio D)	31 (43,06%)	13 (25,49%)
Parcial (C)+No respuesta (B)	41 (56,94%)	38 (74,51%)
TOTAL	72	51

Respecto a los tumores con subtipo molecular de alto riesgo, se obtiene una p mayor de 0,05 por lo que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (con un 70 % en premenopáusicas frente a un 73% en postmenopáusicas) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Respuesta ganglionar completa en función de pre/postmenopausia en tumores de alto riesgo.

Luminal B Her2+ + Her2 puro + Triple negativo	Premenopáusicas	Postmenopáusicas
Respuesta Ganglionar Tumoral (M&P)	N (%)	N (%)
Completa (Estadio D)	40 (70,18%)	27 (72,98%)
Parcial (C)+No respuesta (B)	17 (29,82%)	10 (27,03%)

TOTAL	57	37
-------	----	----

4.4. ANALISIS DE RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL KI67

En la **Tabla 7** se presenta la distribución del Ki67 en función del estado hormonal y subtipo molecular. De las 135 pacientes premenopáusicas el 45,18% presentan Ki67 bajo y el 54,82% presentan Ki67 alto. En cuanto a las pacientes postmenopáusicas, el 43,16% presentan Ki67 bajo mientras que el 56,84% presentan un Ki67 alto. El test Chi Cuadrado resultante del análisis en función de si el Ki67 era bajo o alto presentó un valor $p > 0,05$. Por lo tanto, el índice de proliferación Ki67 no presenta en la muestra una asociación estadísticamente significativa según la paciente sea premenopáusica o postmenopáusica.

En cuanto al Ki67 que presentan los distintos subtipos moleculares, se observa que el 75,25% de los tumores de alto riesgo (Luminal B Her2+, Her2 puro y Triple negativo) presentan un Ki67 alto (>30), mientras que entre los subtipos moleculares de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B Her2-) hay mayor número de pacientes con Ki67 bajo, correspondiéndose al 59,69% de los casos. Tras el análisis se observa que la asociación entre tumores de alto riesgo y Ki67 elevado (>30) presenta una significación estadística superior al 99% ($p < 0,01$).

Tabla 7. Distribución de Ki67 en función de estado hormonal y subtipo molecular.

Estado hormonal	Ki67 (N)	
	Bajo ($\leq 30\%$)	Alto (>30)
Premenopausia	61 (45,18%)	74 (54,82%)
Postmenopausia	41 (43,16%)	54 (56,84%)
Subtipo Molecular		
Luminal A + Luminal B	77 (59,69%)	52 (40,31%)
Luminal B Her2+ + Her2 puro + Triple negativo	25 (24,75%)	76 (75,25%)

Se analiza la respuesta axilar según Miller & Payne en función del Ki67 (**Tabla 8**). El 32,43% de las respuestas tipo D mostraron un Ki67 bajo ($\leq 30\%$) mientras que el 67,57% restante de las respuestas D tenían un Ki67 alto ($>30\%$). Se ha observado que esta diferencia también tiene una significación estadística superior al 99% ($p < 0,01$).

Tabla 8. Distribución del índice de proliferación tumoral ki67 en función de la Respuesta Patológica Ganglionar Completa (estadio D M&P) y Respuesta Patológica Parcial (C) + ausencia de respuesta (B).

	Respuesta axilar según M&P					
	D		C		B	
Ki67	N	%	N	%	N	%
Bajo ($\leq 30\%$)	36	32,43%	26	41,27%	34	79,07%
Alto ($>30\%$)	75	67,57%	37	58,73%	9	20,93%

4.5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA BSGC EN EL PERIODO DE ESTUDIO 2020-2021 Y DE LINFADENECTOMÍAS REALIZADAS EN EL PERIODO DE ESTUDIO 2011-2019

Durante el periodo de tiempo que comprende la segunda fase del estudio (2020-2021) se registran 80 casos, de los cuales se excluyen 13 por estar pendientes de completar el tratamiento ($n=67$). De las 67 pacientes, 34 son premenopáusicas y 33 postmenopáusicas.

Tabla 9. Relación entre los tipos de intervenciones llevadas a cabo, así como los resultados de las BSGC, y las respuestas patológicas ganglionares D encontradas en las linfadenectomías realizadas.

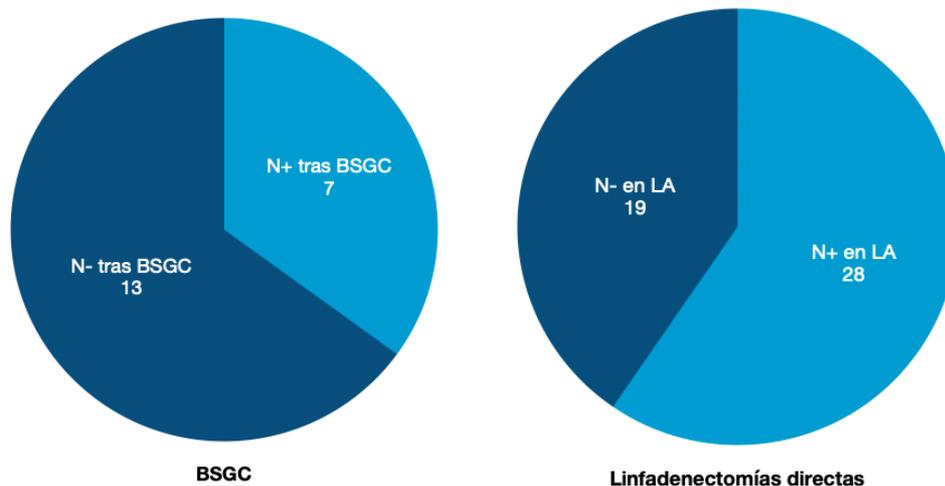
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		N		%		Miller y Payne D	
						N	%
CC/M+LA		47		70,15%		19/47	40,43%
BSGC+ M/CC +/- L	Negativa	20	13	29,85%	19,40%	No linfadenectomía	
	CTA		1		1,49%	1/1	100%

	Micro		2		2,99%	0/2	0
	FT		4		5,97%	4/4	100%
TOTAL		67		100%			

A 47 pacientes se les realizó mastectomía o cuadrantectomía y linfadenectomía ya que no cumplían los criterios para BSGC (o bien no se colocó clip metálico en axila o bien presentaban radiológicamente sospecha de 4 o más adenopatías metastásicas). Tras analizar la pieza quirúrgica, 19 (40,43%) presentaron una axila negativa (**Figura 5**).

Se realizó BSGC postQTNA en 20 pacientes, obteniéndose un resultado negativo en 13 casos. En consecuencia, se evitó la linfadenectomía en el 65% de todas las BSGC realizadas (**Figura 4**).

Figuras 4 y 5. Estadio ganglionar tras manejo axilar postQTNA, BSGC y linfadenectomías directas, respectivamente.



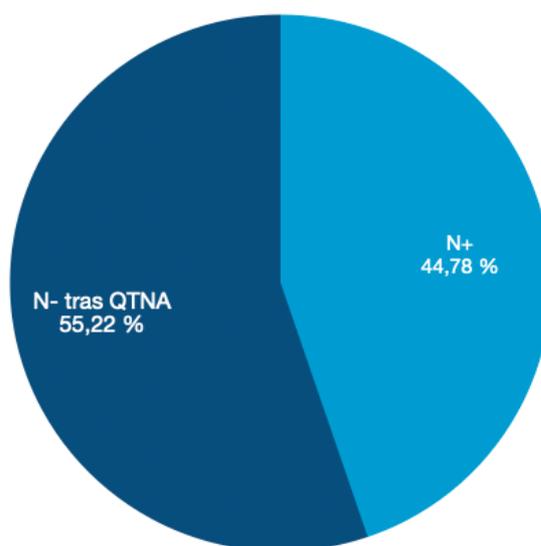
Un total de 3 pacientes (15%) fueron sometidas a linfadenectomía posterior a BSGC, 2 casos por presencia de micrometástasis, y un caso por informar presencia de células tumorales aisladas.

En otros 4 casos (20%) se produjo fallo de técnica (detección inferior a 3 GC) y se realizó linfadenectomía, resultando ser N0 en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Solo en un caso en el que la BSGC fue positiva, la linfadenectomía posterior mostró más ganglios positivos que los que había identificado la técnica de BSGC.

Analizando la negativización axilar tras la QTNA en este segundo periodo, los resultados revelan que **tras el tratamiento quimioterápico se negativiza un 55,22 % de la muestra (37 pacientes) (Figura 6)**. Es decir, teniendo en cuenta la estadificación axilar postQTNA en análisis anatomopatológico (N0), se podría haber conservado la axila en el 55,22% de las pacientes y el porcentaje de linfadenectomías realizadas en el segundo periodo del estudio se habría situado en el 44,78%.

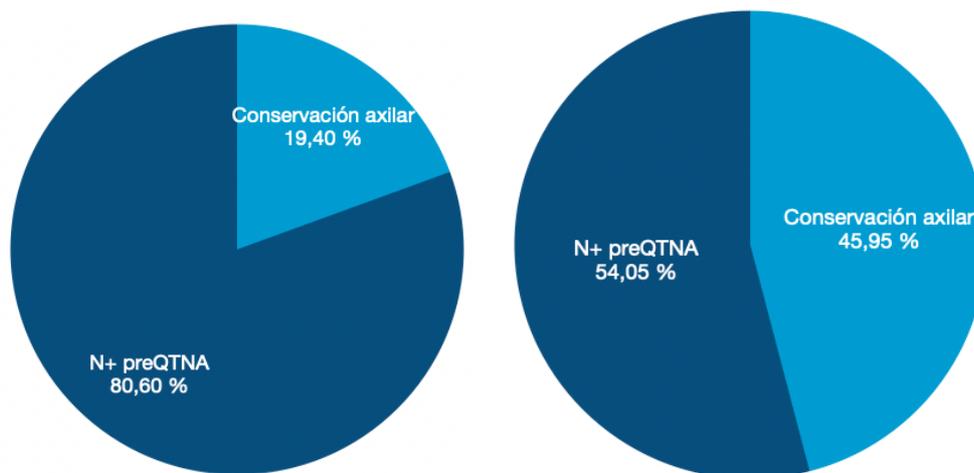
Figura 6. Negativización axilar tras QTNA en la muestra del periodo 2020-2021.



De las 37 pacientes en las que el estudio anatomopatológico informó respuesta axilar completa (D), se consigue evitar la linfadenectomía en 13 pacientes, lo cual supone la **conservación axilar del 35,14% de aquellas pacientes que consiguen negativización axilar tras la QTNA**. A su vez, la no realización de la linfadenectomía en 13 pacientes a las que se realiza BSGC y esta resulta negativa supone la **conservación del 19,40% de las axilas positivas en el momento del diagnóstico (Figura 7)**. Si se contabilizan los 4 casos en los que no se consigue

detectar 3 GC, serían 17 pacientes en las que se habría evitado la linfadenectomía axilar. En caso de haber podido evitar la linfadenectomía en estas pacientes, **supondría haber conservado la axila en el 45,95% de los casos con negativización axilar tras la QTNA (Figura 8).**

Figuras 7 y 8. Conservación axilar tras resultados BSGC(-) y tras BSGC (-)+ FT , respectivamente.



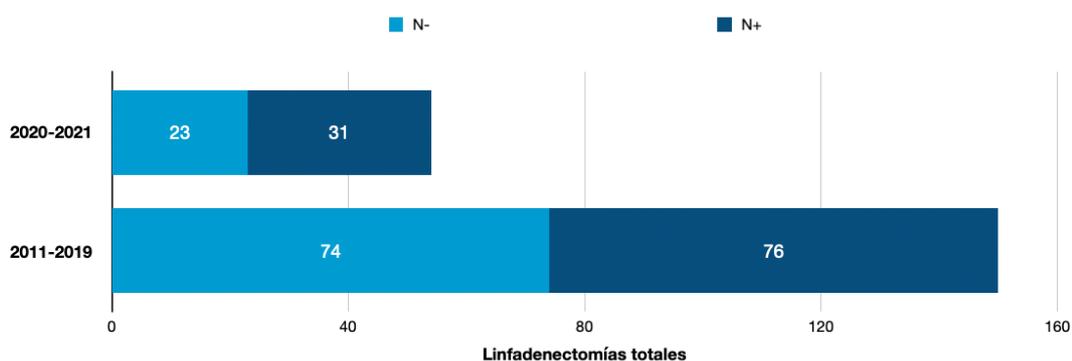
En cuanto a las linfadenectomías realizadas este periodo de estudio, se realizan un total de 54 (47 de forma directa, 3 que se realizan tras el resultado positivo de la BSGC y 4 por fallo de técnica), lo cual corresponde al 80,60% de la población comprendida en este segundo periodo. En el primer periodo, sin embargo, se realizó linfadenectomía al 100% de las pacientes con axila ganglionar positiva al diagnóstico. Por lo tanto, **la tasa de reducción de linfadenectomías realizadas en el periodo de estudio 2020-2021 se ha reducido un 19,40%.**

Del total de linfadenectomías realizadas en este periodo (54 casos) en las cuales se incluyen las realizadas de forma directa y las que se indicaron tras la BSGC, **resultaron ser negativas el 42,59% (23 casos).** Es decir, realmente presentaban axila positiva el 57,41% de las linfadenectomías realizadas.

Comparando el porcentaje de linfadenectomías negativas del segundo periodo del estudio con el primer periodo, se observa que este se reduce un 6,74% (42,59% frente al 49,33% de linfadenectomías negativas que se objetivan en el primer periodo

(n=74). La relación de linfadenectomías negativas en ambos periodos del estudio queda reflejada en la **Figura 9**.

Figura 9. Relación de resultados (N-/N+) de las linfadenectomías realizadas en ambos periodos del estudio.



Se analizan los resultados de las BSGC realizadas en función del subtipo molecular. Los 3 casos en los que tuvo que realizarse linfadenectomía tras la BSGC por presencia de micrometástasis y CTA fueron Luminal B Her2 -. En cuanto a los casos en los que se produjo fallo de técnica por no detección de al menos 3 GC, los 4 se produjeron en pacientes con subtipo molecular Luminal B Her2+. En lo que respecta a las 13 pacientes en las que se evita linfadenectomía axilar tras la BSGC, se obtienen los siguientes resultados: 15,38% correspondió a Her2 puro (n=2), 46,15% a Luminal B (n=6), el 23,09% a triple negativo(n=3), y el 15,38% restante a Luminal B Her2+ (n=2).

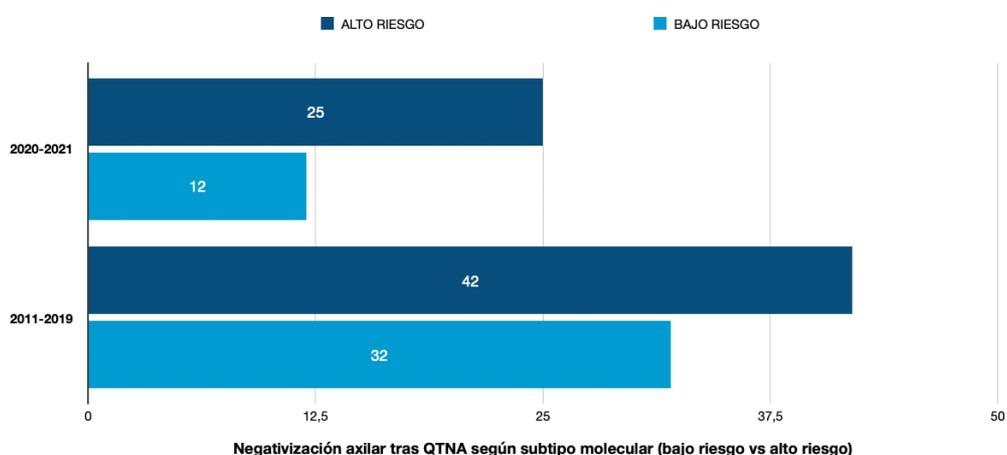
La distribución del manejo axilar recibido según el subtipo molecular queda reflejada en la **tabla 10**.

Tabla 10. Relación del manejo axilar por subtipo molecular.

Subtipo molecular	Estadio axilar tras QTNA		Linfaenectomía directa		BSGC	
	N+	N-	N+	N-	3 ganglios -	Linfadenectomía
Luminal A	1	0	1	0	0	0
Luminal B	20	12	18	5	6	2 micro +1 CTA
Luminal B Her 2+	5	14	5	8	2	4 por FT (N-)
Triple negativo	1	7	1	4	3	0
Her 2 puro	3	4	3	2	2	0
TOTAL	67		28	19	13	7

Tras analizar la muestra de pacientes del 2020-2021 que obtienen negativización axilar tras la QTNA en función de si pertenecen a un subtipo molecular de bajo o alto riesgo, se observa que el 67,57% fueron pacientes con subtipo molecular de alto riesgo (n=25) mientras que el 32,43% restante fueron pacientes con tumores de bajo riesgo (n=12). Estos datos se asemejan a lo observado en las linfadenectomías que resultaron ser negativas realizadas en el primer periodo del estudio, durante el cual el 21,33% (n=32) de los casos correspondieron a tumores de bajo riesgo, mientras que el 78,67% fueron tumores de subtipo molecular de alto riesgo (n=42).

Figura 10. Negativización axilar en ambos periodos del estudio en función del subtipo molecular (bajo o alto riesgo).



Analizando el estado hormonal de las pacientes que consiguen negativización axilar tras QTNA, se observan porcentajes similares respecto a si la paciente es pre o postmenopáusica (48,65% frente a 51,35% respectivamente). Entre las pacientes en las que el uso de BSGC evitó la linfadenectomía axilar, 6 pacientes eran premenopáusicas, mientras que las 9 pacientes restantes eran postmenopáusicas.

Al analizar el Ki67% de las pacientes de la muestra con negativización axilar tras la QTNA durante los años 2020-2021, se obtiene que el 69,44% presentó un Ki67 alto (25 pacientes), mientras que el 30,56% presentó un Ki67 bajo, observando la misma tendencia que la previamente estudiada sobre la muestra total del estudio (apartado 4.4). Entre las pacientes en las que se logra evitar la linfadenectomía tras la BSGC por resultado negativo, se observa que 4 pacientes presentaban un Ki67 bajo ($\leq 30\%$) mientras que las 9 restantes presentaban un Ki67 alto ($>30\%$).

5. DISCUSIÓN

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en el cáncer de mama consiste en administrar terapia sistémica previa a la cirugía. El uso de la QTNA en manejo del cáncer de mama ha cambiado radicalmente en las últimas décadas. Inicialmente, la QTNA se utilizaba para disminuir el estadio en pacientes con cáncer localmente avanzado e inflamatorio con el objetivo de reducir el volumen de la enfermedad y optimizar la resección quirúrgica. Hoy en día, esta herramienta terapéutica se ha extendido a pacientes con enfermedad inicialmente operable, permitiendo personalizar el tratamiento posterior mediante la evaluación de la respuesta tumoral a la quimioterapia. El efecto reductor sobre el tumor primario favorece la realización de cirugía conservadora en vez de mastectomía así como la disminución de la carga de enfermedad axilar (15,23). El hecho de que se haya evidenciado una alta tasa de respuesta completa patológica (RCp) en algunos subtipos del cáncer de mama menos avanzados inicialmente y operables, hace que la QTNA sea también una opción para tumores en estadio más precoz, especialmente en tumores HER-2 positivos y Triple negativos.

El momento óptimo para la terapia sistémica en el tratamiento del cáncer de mama también se ha estudiado durante mucho tiempo. Varios ensayos clínicos

aleatorizados no han demostrado diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global entre aquellas pacientes que reciben QTNA y aquellas pacientes que reciben terapia adyuvante (24). Sin embargo, la QTNA presenta ventajas y persigue los siguientes objetivos:

- Reducción del tamaño tumoral, conllevando a un aumento en el número de cirugías conservadoras.
- Predicción del pronóstico de la enfermedad según la respuesta tumoral a la quimioterapia.
- Disminución o eliminación de las micrometástasis a distancia.
- Monitorización in vivo de la respuesta al tratamiento (25).

Las pautas más empleadas de tratamiento quimioterápico neoadyuvante incluyen regímenes con antraciclinas y taxanos en tumores luminales, a los que en caso de sobreexpresar Her2 se añade trastuzumab-pertuzumab, y carboplatino en caso de ser triple negativo. Pueden ser los mismos regímenes que se emplean en tratamiento adyuvante (26).

El intervalo de tiempo transcurrido entre la QTNA y la cirugía es variable. Ciertas consideraciones que se tienen en cuenta a la hora de decidir el momento de la cirugía incluyen la preferencia de la paciente, el régimen de quimioterapia y la dosis administrada, el momento de la última dosis de quimioterapia y las complicaciones observadas durante el tratamiento con la QTNA, aunque se recomienda programar la cirugía entre 4 y 6 semanas tras el último ciclo de quimioterapia. Las complicaciones durante el tratamiento de quimioterapia son factores clave que pueden aumentar el intervalo desde el tratamiento quimioterápico hasta la cirugía, y tales complicaciones pueden incluir sepsis, infecciones, necesidad de transfusión o mala respuesta al tratamiento (23).

Los criterios RECIST son una herramienta para evaluar la eficacia de la quimioterapia en las células tumorales. Clasifican la respuesta dividiéndola en respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o enfermedad progresiva:

- La respuesta completa es la pérdida de toda la lesión tumoral.

- La respuesta parcial es un tumor que se vuelve al menos un 30 % más pequeño que el diámetro más largo del tumor.
- La enfermedad estable consiste en la disminución del tamaño del tumor menor al 30% de su diámetro máximo.
- La enfermedad progresiva es cuando un tumor aumenta al menos un 20 % del diámetro máximo de la lesión (27).

La respuesta tumoral óptima a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es la respuesta clínica completa (RCc) en la cual no hay evidencia palpable ni por imagen de tumor residual. Para evaluar la respuesta patológica a la QTNA una de las formas más aceptadas es la Clasificación de Miller & Payne (MyP) (28). El sistema de MyP consta de una escala de 5 categorías que tienen en cuenta el porcentaje de reducción de la celularidad tumoral. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta y el grado 5 a la respuesta patológica completa, en la que puede haber carcinoma *in situ* (29). Los grados intermedios (del 2 al 4) reflejan una respuesta parcial (**tabla 1**).

La evaluación de la respuesta patológica axilar se divide en cuatro grados (A, B, C y D), correspondiendo la letra D a la mayor respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante (**Tabla 1**).

Según la literatura, las tasas de negativización de los ganglios axilares se produce en hasta el 30-50% de los casos , con una tasa de respuesta superior en los tumores HER-2 positivo y en los triple negativo (30). Conocida la alta tasa de respuesta patológica a nivel tanto tumoral como axilar en pacientes con subtipos moleculares desfavorables, se ha considerado que la QTNA en el cáncer de mama es una opción de terapia inicial con beneficios tanto en pronóstico, como en disminución de morbilidad quirúrgica.

Es importante definir bien la extensión clínica de la enfermedad previa a la QTNA, para valorar el pronóstico, así como para poder diseñar la estrategia de tratamiento local. El estudio locorregional del cáncer de mama debe incluir mamografía, ecografía mamaria y siempre que sea posible resonancia magnética (RM) mamaria. La ecografía es la técnica de imagen de elección en el momento del diagnóstico inicial para detectar enfermedad axilar, sirviendo además de guía para la punción o

biopsia de los ganglios sospechosos de malignidad. Por otro lado, en la misma exploración ecográfica es factible colocar un marcador que permita localizar posteriormente dicho ganglio para valorar el grado de respuesta a la QTNA (31). La RM, por su parte, es una herramienta que aporta información para una planificación quirúrgica adecuada, permitiendo distinguir si la masa es unifocal, multifocal, multicéntrica o bilateral (32). Además, permite valorar los ganglios axilares incrementando la sensibilidad de la ecografía del 50 al 62% (31).

La estadificación de las pacientes después de recibir QTNA refleja la respuesta del tumor al tratamiento. Los tumores que tienen buena respuesta se asocian con un mejor pronóstico que los que presentan lesión residual (33). Por otro lado, el uso de QTNA también permite identificar a las pacientes que no logran una RCc para ser tratadas con terapia sistémica adicional.

La RM de mama es la modalidad más precisa para evaluar el alcance de la enfermedad residual tras la QTNA. Como se ha mencionado anteriormente, la RM de mama también debe realizarse antes del inicio de la terapia sistémica primaria para una evaluación comparativa adecuada (11). Las guías europeas consideran la RM como método de elección para evaluar la respuesta a la QTNA, ya que permite evaluar si dicha respuesta ha sido concéntrica o dispersa (32). Las reducciones tumorales concéntricas suelen ser mejores a la hora de lograr márgenes libres que las formas dispersas, en las que no suele existir variación real en la extensión inicial del tumor dentro de la mama. En tumores con un patrón de contracción dispersa, si hay una respuesta, puede que no sea evidente simplemente midiendo el tamaño del tumor, ya que estos focos dispersos individuales no se pueden medir de forma independiente en la RM (34). Aunque se han propuesto, y se utilizan varias ediciones de los criterios RECIST para conocer el grado de respuesta a la QTNA, existe aun controversia sobre los criterios para distinguir los tumores respondedores de los no respondedores, qué parámetros de la RM son más útiles para ello, o en qué ciclo de la QTNA se ha de realizar la exploración para su valoración (7,35).

Clásicamente, el tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama con afectación ganglionar incluía la linfadenectomía axilar, lo que conlleva posibles secuelas en cuanto a posibilidad de linfedema, reducción de movilidad de la articulación del

hombro, secuelas neurológicas como parestesias, incremento de riesgo de celulitis e incremento del gasto sanitario en cuanto a días de ingreso hospitalario y gastos en programas de rehabilitación.

No obstante, es importante señalar que las siguientes situaciones son contraindicaciones para indicar una cirugía conservadora tras la QTNA:

- Tumor residual mayor a 5 cm de diámetro.
- Afectación directa de la piel, edema cutáneo o afectación parietal torácica.
- Carcinoma inflamatorio.
- Enfermedad multicéntrica.
- Contraindicación o imposibilidad de administrar radioterapia adyuvante (36).

En lo que se refiere al tratamiento con radioterapia adyuvante basada en la respuesta al tratamiento QTNA, hay falta de evidencia sobre su papel. Estudios en fase III como NSABP B-51/RTOG 1304 y el estudio Alliance A11202 pretenden esclarecer dicho manejo. A la espera de los resultados de los estudios prospectivos en marcha, las guías internacionales y nacionales recomiendan plantear el tratamiento radioterápico en función del estadio inicial, independientemente de la respuesta a la QTNA (37).

La utilización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en la estadificación del cáncer de mama, se ha convertido en una herramienta diagnóstica estándar de mayor sensibilidad a la hora de detectar enfermedad ganglionar, que ha ido ampliando sus indicaciones a situaciones en las que, inicialmente, no estaba considerada, como era tras el tratamiento sistémico primario. Actualmente, en pacientes sin afectación axilar conocida al diagnóstico y que requieran tratamiento sistémico primario, la BSGC puede realizarse antes o después del mismo. Cabe resaltar que en función del momento de la BSGC se presentan las siguientes ventajas y desventajas:

- La BSGC pre-neoadyuvancia refleja la estadificación real del tumor, permitiendo valorar la no indicación de linfadenectomía axilar si el GC es negativo. Además, el flujo linfático no se ve alterado por el tratamiento neoadyuvante. En contra, precisa una intervención quirúrgica adicional

(aumentando la demora y la ocupación de quirófano) y no permite evaluar la respuesta ganglionar post neoadyuvancia.

- La BSGC post-neoadyuvancia, por su parte, permite valorar la respuesta ganglionar en mujeres con afectación axilar, evita la linfadenectomía axilar en mujeres con afectación ganglionar con respuesta ganglionar completa y permite realizar una única intervención quirúrgica. Asimismo, se ha informado de que la estadificación axilar después del QTNA es más significativa para predecir la recurrencia locorregional que la estadificación axilar antes de la QTNA, y por tanto, puede usarse para guiar el tratamiento locorregional adyuvante (12). En contra, presenta mayor tasa de no identificación y de falsos negativos que la BSGC pre-neoadyuvancia debido a la posible alteración del drenaje linfático por el tratamiento quimioterápico previo.

Debido a esto, la guía ESMO apoya realizar la BSGC después de la terapia sistémica argumentando que de ese modo se evita realizar dos cirugías y se facilita evaluar la RCc final (38).

Se han llevado a cabo varios ensayos prospectivos con el objetivo de evaluar la tasa de falsos negativos de ganglios centinela (GC) después de la QTNA en pacientes con cáncer de mama ganglionar positivo al diagnóstico, entre los que destacan los ensayos SENTINA, ACOSOG Z1071 y FN SNAC.

El ensayo SENTINA fue un estudio prospectivo de cohortes multicéntrico de cuatro grupos diseñado para evaluar el momento de la BSGC en pacientes sometidos a QTNA. Se incluyó un grupo de pacientes con enfermedad clínicamente ganglionar positiva (cN1) que se convirtieron en enfermedad ganglionar negativa (cN0) tras el tratamiento y se sometieron a BSGC y linfadenectomía axilar. La tasa de identificación del GC en este grupo fue del 80,1 %, con una tasa de falsos negativos (TFN) del 14,2 % (24,3 % cuando se eliminó un solo ganglio y del 9,6 % cuando se eliminaron dos o más GC). El mapeo dual redujo la tasa de falsos negativos (8,6%).

El ensayo ACOSOG Z1071 incluyó mujeres con cáncer de mama en estadio clínico T0–T4, N1–N0, M0. De las pacientes elegibles, no se pudo identificar un GC en un

7,1% de pacientes, lo que dio una tasa de identificación del 92,9%. La TFN en la BSGC en pacientes con 2 o más ganglios resecados fue del 12,6 %, siendo significativamente menor cuando se utilizó una técnica de mapeo de agente dual (10,8%) frente a una técnica de mapeo de agente único (20,3%, $P=0,05$), al igual que se vio en el estudio SENTINA. Además, la TFN fue aún menor cuando se evaluaron 3 o más ganglios.

El estudio SN FNAC, por su parte, incluyó pacientes con cáncer de mama ganglionar positivo que se sometieron tanto a BSGC como a disección de ganglios linfáticos axilares después de QTNA. Las células tumorales aisladas (tamaño inferior a 0,2 mm) también se consideraron positivas, a diferencia de los estudios ACOSOF Z1071 y SENTINA en los que se definieron como GC aquellos con metástasis mayores de 0,2mm. La tasa de identificación del GC en el estudio fue del 87,6 % y la TFN fue del 8,4 %. Al igual que en ACOSOG Z1071 y SENTINA, la eliminación de solo un GC se asoció con una tasa de falsos negativos más alta (18,2%), en comparación a cuando se eliminaron dos o más ganglios (4,9%). Además, se posicionaron a favor del uso de doble trazador con radioisótopo y tinte azul, ya que también se asoció con una tasa de falsos negativos más baja (5,2%).

Teniendo en cuenta los resultados de los tres estudios, se considera razonable el uso de BSGC tras la QTNA para estadificación axilar de la enfermedad residual cuando se eliminan dos o más ganglios y es posible realizarla en el momento de la resección definitiva de la masa tumoral (23) .

Con el fin de garantizar la resección del ganglio positivo en la cirugía, se ha estudiado la posibilidad de marcar previamente los ganglios afectados mediante clips o técnicas de disección axilar dirigida (TAD). En el ensayo Z1071, se colocó un clip en el ganglio linfático en un subconjunto de pacientes en el momento de la biopsia inicial para confirmar la resección del ganglio en la cirugía (BSGC o linfadenectomía axilar). La TFN fue menor en aquellos casos en los que el GC coincidía con el ganglio marcado en comparación a los casos en los que el ganglio marcado estaba en la linfadenectomía en vez de ser identificado como GC (6,8% vs 19,0%). La NCCN se ha situado a favor de esta herramienta, defendiendo que marcar previamente los

ganglios linfáticos afectados es un método útil para disminuir la TFN en la BSGC en este entorno (39).

Algunos autores proponen como alternativa al clip metálico el uso de semillas radioactivas que permiten una localización radioguiada posterior. Consiste en una semilla de titanio marcada con I^{125} , que se implanta en la zona a marcar antes de iniciar la QTNA. El principal estudio que describe la técnica y demuestra su utilidad es el estudio MARI, en el cual los resultados mostraron una tasa de detección del 97% y una TFN del 7% (40). El estudio llevado a cabo por el grupo del MD Anderson también utilizó estas semillas yodadas como localizador, combinándolas con BSGC, presentando una TFN del 2% (15). No obstante, este último estudio tiene como limitación que se realizó en una muestra pequeña y en un solo centro, por lo que se ha realizado posteriormente el estudio multicéntrico RISAS, que también combina el marcaje con semillas de yodo radiactivo y BSGC, cuyos resultados en cuanto a TFN están aún pendientes (41)

Según una revisión llevada a cabo por la SEMNIM (Sociedad Española de la Medicina Nuclear e Imagen Molecular) sobre el uso de la BSGC en el contexto de la QTNA en los casos cN+ inicial, dada la posibilidad de conversión a pN0, esta se podría realizar después de la QTNA, contemplando una serie de requisitos para evitar los falsos negativos. Entre estos requisitos destacan:

- Una adecuada selección de los casos, con una estadificación inicial no mayor a cT1-3 cN1, es decir, con menos de 3 ganglios sospechosos o confirmados de estar afectados inicialmente.
- Un marcaje con clip(s) de referencia del/los ganglio(s) positivo(s), no más de dos, en el momento de la biopsia, ya que puede existir discrepancia entre estos y los ganglios centinelas. Se ha propuesto tanto el uso tanto de semillas radioactivas como marcadores ferromagnéticos para facilitar su identificación.
- Una valoración mediante técnicas de imagen posterior a la QTNA, con ecografía o con RM, confirmando una estadificación ycN0-1.
- La realización de la técnica de la BSGC con doble trazador (radiotrazador y colorante).

- Con la biopsia de, al menos, dos ganglios centinelas y, siempre, los marcados en el momento de la biopsia.
- Y descartando cualquier tipo de afectación residual (ni siquiera células tumorales aisladas o micrometástasis).

Ante el cumplimiento de todas estas premisas, la estadificación postQTNA sería considerada ypN0 y podría evitarse la linfadenectomía (31).

Las últimas guías europeas y americanas publicadas comienzan a protocolizar la cirugía conservadora de la mama en el subgrupo con cN+ de inicio con respuesta patológica completa, y defienden la BSGC como método seguro de reestadificación mínimamente invasivo. Coinciden con la propuesta efectuada por la SEMNIM en su realización con doble trazador así como en la necesidad de marcaje del ganglio patológico al diagnóstico, extirpación y evaluación del mismo. Del mismo modo, coinciden en el requisito de completar la linfadenectomía axilar ante cualquier carga tumoral. No obstante, en cuanto al número de ganglios centinela a extirpar destacan que sean más de dos GC. Otro requisito que mencionan es que el análisis del GC sea con método histológico, ya que el método *One-Step Nucleic Acid Amplification* (OSNA) es menos sensible para la detección de células tumorales aisladas (15).

Con estos argumentos se ha analizado en nuestra población el empleo de BSGC como herramienta de estadificación axilar tras la QTNA desde que en el año 2020 se introdujera el protocolo en nuestro centro.

Con la finalidad de identificar la tasa de linfadenectomías axilares en pacientes con remisión patológica completa en el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica, se ha detectado que se realizó en el 80,60% de nuestra población a estudio. Este dato supone un 19,40% menos respecto a las linfadenectomías realizadas en el primer periodo del estudio (100% de las pacientes), cuando el protocolo indicaba realizar linfadenectomía axilar en todas las pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico independientemente de que presentaran respuesta axilar completa tras la QTNA.

En el total de la serie de casos que se incluyen en la primera fase del estudio en el que no se contemplaba el uso de la BSGC, hemos visto que un 49,33% de las pacientes resultaron tener la axila libre de metástasis en el estudio anatomopatológico, definiendo dicho valor como la tasa de disecciones axilares potencialmente evitables si se hubiese realizado BSGC.

Si analizamos cuántas pacientes han respondido a quimioterapia y se les ha realizado el ganglio centinela evitando la linfadenectomía (13 de 20 pacientes), obtenemos como resultado una tasa de linfadenectomías evitadas del 65% entre las que se realizó BSGC, y un 35,14% del total de nuestra población que presentó negativización axilar tras la QTNA.

Para la introducción de la BSCG en el manejo axilar en el segundo periodo del estudio, se protocolizaron una serie de cambios en el procedimiento de BSGC, que incluían los arriba descritos aunque no en su totalidad: se colocó un clip en los ganglios sospechosos, se obtuvo siempre que fuera posible 3 GC y en caso contrario se indicó linfadenectomía axilar y se realizó estudio anatomopatológico intraoperatorio indicando linfadenectomía axilar en caso de encontrar cualquier tipo de célula positiva. Sin embargo, no se hizo uso del doble marcaje debido a la escasa aportación del mismo en la experiencia de nuestro centro.

Se denomina mapeo adecuado a la obtención de al menos 2 o 3 GC, dependiendo de los estudios. Esto no siempre es posible, ya que no depende de la técnica quirúrgica sino de la migración de los trazadores. Hemos denominado en nuestro estudio fallo de técnica la no identificación de al menos 3 GC y por consiguiente la necesidad de realizar linfadenectomía axilar según el protocolo, lo cual ha sucedido en el 20% de las BSGC realizadas. Una de las causas del fallo de técnica o mapeo es la infiltración del GC por células tumorales, que impide la adecuada migración del trazador a través de los vasos linfáticos. No obstante, en nuestro estudio los 4 casos en los que no se pudo detectar al menos 3 GC mostraron una linfadenectomía axilar negativa, por lo que el fallo de mapeo no pudo explicarse por dicho motivo. Sin embargo, como se ha expuesto previamente, algunos estudios defienden que tras el tratamiento neoadyuvante el drenaje linfático de la mama puede verse alterado y puede complicar la detección del GC, lo que podría haber sucedido en nuestra serie. Según

la literatura, el doble marcaje con radioisótopo y colorante azul permite optimizar el mapeo y mejorar la tasa de detección. Tras la inyección del colorante en la mama, este migra también por vía linfática, pero su menor peso molecular le haría progresar incluso por vasos linfáticos fibróticos o estenosados (42). Es posible que de haber asociado colorante azul en nuestro estudio se hubiera facilitado la detección de los GC. No obstante, esta no ha sido la experiencia recogida en nuestro centro cuando se ha utilizado doble trazador en pacientes con axila negativa, motivo por el cual no se ha empleado el azul de metileno. De haberse podido evitar la linfadenectomía axilar en estas 4 pacientes, la tasa de conservación axilar habría sido aun mayor que la obtenida en nuestro estudio.

Tras analizar nuestra población, que incluye tumores de características heterogéneas en cuanto a edad, subtipo molecular y Ki67, hemos podido detectar que los subgrupos moleculares de alto riesgo (Luminal B Her2+, Her2 puro y Triple negativo) y los de bajo riesgo (en nuestra serie solo Luminal B ya que no se realizó BSGC a ningún tumor Luminal A) mostraron un beneficio similar de la técnica de BSGC, evitándose la linfadenectomía axilar tras el uso de dicha técnica en un 53,85% y un 46,15% respectivamente.

También se ha estudiado el beneficio de la QTNA en cuanto a respuesta patológica (mamaria y axilar), observándose mayor respuesta tumoral y axilar en las pacientes con tumores de alto riesgo (44,21% de los subtipos de alto riesgo de nuestra serie) tal y como se menciona en la literatura. Respecto al estado hormonal y la respuesta axilar, nuestros resultados revelaron mayor tendencia a una remisión axilar completa en las pacientes premenopáusicas, concretamente en los subtipos moleculares de bajo riesgo.

Un mayor o menor índice de proliferación celular Ki67 no se vio asociado al estado hormonal de las pacientes. Sin embargo, es más alto en tumores con subtipo molecular de alto riesgo, y el Ki67 elevado se asocia con una mayor respuesta patológica axilar, coincidiendo con lo descrito en la literatura.

En nuestro estudio no fue posible valorar la TFN al ser de carácter retrospectivo y para valorar la TFN habría sido necesario realizar linfadenectomía axilar a todas las pacientes independientemente del resultado tras la QTNA.

Nuestra tendencia, como se refleja en la **figura 1** y en la **figura 2**, es ampliar el abanico de oferta de QTNA a pacientes con tumores locamente avanzados cuyo tratamiento hace años no contemplaba la conservación axilar. A la espera de que se aclaren las controversias sobre los criterios para el uso de BSGC tras la QTNA y el manejo axilar de aquellas pacientes con axila positiva previa a la QTNA que se negativicen clínica y radiológicamente tras la misma, la utilidad clínica de la BSGC está mostrando ser de utilidad quedando patente en el número de linfadenectomías evitadas y evitables.

6. CONCLUSIONES

La introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el manejo de pacientes con carcinoma de mama N+ con respuesta axilar a la QTNA ha permitido disminuir el número de linfadenectomías axilares y sus complicaciones.

En respuesta a nuestro objetivo principal, en las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama con afectación ganglionar axilar en la Unidad de mama del Hospital Universitario Basurto se ha producido un ahorro en cuanto a linfadenectomías axilares del 19,40% tras introducir la BSGC como técnica de estadificación axilar tras la QTNA. Si se considera el total de pacientes tratadas con QTNA que presentan negativización axilar durante el segundo periodo del estudio, se podría llegar a alcanzar un ahorro de linfadenectomías axilares de un 55,22% con relación al periodo previo.

Con la introducción de la BSGC para la estadificación de nuestra población de estudio, se consigue la conservación axilar en el 35,14% de las pacientes que consiguen la negativización axilar tras ser tratadas con QTNA durante los años 2020-2021. Si contabilizamos los casos en los que no se logró detectar al menos 3GC en la BSGC, se habría logrado la conservación axilar en el 45,95% de las pacientes.

Según los datos recogidos en nuestra serie, el 42,59% de las linfadenectomías que se realizaron en los años 2020-2021 resultaron ser negativas en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Esta cifra es menor a la registrada en durante los años 2011-2019 (49,33%), cuando todavía no se había incorporado la BSGC postQTNA en el manejo de estas pacientes. No obstante, sigue siendo considerable el número de linfadenectomías que podrían evitarse. Por ello, parece necesario que se sigan haciendo estudios con el objetivo de aclarar las controversias sobre el uso de BSGC en aquellas pacientes que presentan negativización axilar tras la QTNA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Internet]. [citado 7 de abril de 2022]. Disponible en:
https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Los avances en Cáncer de Mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 7 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-mama>
3. Registros de cáncer | Redecan [Internet]. [citado 7 de abril de 2022].
Disponible en: <https://redecana.org/es/registros-de-cancer>
4. Dimensiones del cáncer | AECC Observatorio [Internet]. [citado 7 de abril de 2022]. Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer>
5. Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 7 de abril de 2022]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
6. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;75:284-98.
7. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de práctica clínica en senología.[Internet]. 4ª edición. Madrid; 2019. [Consulta, 10/12/21]
Disponible en: <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2020/02/MANUAL-SESPM-2019-web-protegido.pdf>
8. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):95-120.
9. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 7 de abril de 2022]. p. 589-636.
Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3_48
10. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin*. 2018;13(3):339-54.
11. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT,

- et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
12. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, de Vries J, Schröder CP, de Vries EGE, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;123:83-94.
 13. Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer with axillary involvement. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed.* 2015;34(4):230-5.
 14. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(12):1541-52.
 15. Muñoz P, Ocaña J, García F, Corral S, Rivas S. Estadificación axilar post-neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama con metástasis ganglionares al diagnóstico. Nuestra experiencia preliminar con biopsia selectiva de ganglio centinela y disección axilar dirigida guiada con semilla de yodo-125. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* 2021;48(1):29-32.
 16. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.
 17. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-35.
 18. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10286):1750-69.
 19. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Carey LA, Berry DA, Overmoyer B, et al. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II–III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB

- 40601 (Alliance). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(2):297-304.
20. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, Cil T, Chavez Mac Gregor M, Dayes IS, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):3056-82.
21. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update—Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1956-64.
22. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast Edinb Scotl.* 2003;12(5):320-7.
23. Al-Hilli Z, Boughey JC. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2016;5(3):8-8.
24. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94.
25. Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* 2015;34(4):230-5.
26. 96678.pdf [Internet]. [citado 7 de abril de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/4553/1/96678.pdf>
27. Prihantono, Faruk M. Breast cancer resistance to chemotherapy: When should we suspect it and how can we prevent it? *Ann Med Surg.* 2021;70:102793.
28. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast Edinb Scotl.* 2003;12(5):320-7.
29. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene

expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.

30. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.

31. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre Á, 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*. 2018;37(1):63-70.

32. Campos DG, Salazar AUGD, Jiménez AC, Rodríguez JM, Bernal AT, Blan CE. Correlación radiopatológica post-quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. *Seram* [Internet]. 2018 [citado 7 de abril de 2022]; Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/88>

33. Puerto-Horta LJ, Lopez-Correa P, Cervera-Bonilla S, Guzman-Abisaab L, Garcia-Mora M, Lehmann-Mosquera C, et al. Ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2021;25:152-9.

34. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2423-33.

35. García-Vicente et al. - A MULTIDISCIPLINARY REVIEW OF THE IMAGING AND FUNC.pdf [Internet]. [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Neoadjuvant_Consensus_201221.pdf

36. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(4):689-95.

37. Krug D, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Individualization of post-mastectomy radiotherapy and regional nodal irradiation based on treatment response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(7):607-18.

38. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
39. Identification and resection of the clipped node decreases the false negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy – results from ACOSOG Z1071 (Alliance) - PMC [Internet]. [citado 9 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777661/>
40. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, et al. El problema de la estadificación axilar en el cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante. Papel de la disección axilar dirigida y tipos de marcadores ganglionares. *Cir Esp.* 2020;98(9):510-5.
41. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(5):399-402.
42. Lázaro V. Mejorando la biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Zaragoza: Servicio de Cirugía General del HCU Lozano Blesa. (2020)(p.30)[acceso, 24/03/2022]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111001/files/TAZ-TFM-2020-193.pdf>

ANEXO: INFORME CEI SOLICITUD DE REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS PARA ESTUDIO



DE: SECRETARÍA. CEI HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

A: **Dr. JULIO ANGEL MORENO**
HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO
OSI BILBAO BASURTO.
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Bilbao 21 de abril de 2022

Estimado Dr. MORENO,

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación (CEI) celebrada el día 20 de abril de 2022, analizada la documentación presentada y vistas las respuestas a las aclaraciones solicitadas, ha sido aprobado para su realización en la OSI BILBAO BASURTO el TRABAJO DE FIN DE GRADO que Ud. dirige y titulado:

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO PRE QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA CON AFECTACIÓN GANGLIONAR AXILAR

Código interno (58.22 CEIHUB)

INFORME FAVORABLE

INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. JULIO ANGEL MORENO tutelando a:
ANDREA DE LA TORRE
HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO. OSI BILBAO BASURTO
SERVICIO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

