



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

## Carcinoma de mama

Influencia del subtipo molecular en el manejo quirúrgico de la axila

Egilea /Autor:  
Josu Pradera Montalbán  
Zuzendaria / Director/a:  
Julio Ángel Moreno Domingo

© 2017, Josu Pradera Montalbán

Leioa, 2017ko martxoaren 25a / Leioa, 25 de marzo de 2017

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBJETIVOS .....	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
4. RESULTADOS .....	7
5. DISCUSIÓN .....	18
6. CONCLUSIONES .....	22
7. BIBLIOGRAFÍA.....	23

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer. En España se diagnostican unos 26.000 casos al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un pico de incidencia entre los 45 y los 65.

En España existe una distribución geográfica de incidencia variable según las provincias, situándose la incidencia media nacional en 50,9 casos por cada 100.000 habitantes<sup>1,2</sup>.

Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres, lo que supone un 12,5%. Tanto la generalización de los programas de screening como el incremento de la esperanza de vida hace que tanto la incidencia como la prevalencia esté en aumento.

El tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama ha ido evolucionando hacia técnicas más conservadoras sin detrimento del pronóstico. A finales del siglo XIX, Halsted consideró el cáncer de mama como una enfermedad locorregional; por tanto, la cirugía radical incluyendo la linfadenectomía axilar (LA) era el tratamiento quirúrgico más indicado. A mediados del siglo XX, Fisher propuso el concepto de cáncer de mama como una enfermedad sistémica, cambiando la idea de una cirugía radical hacia una cirugía más conservadora asociada a radioterapia y quimioterapia.

Al menos 6 ensayos prospectivos y randomizados (ERC) han comparado los resultados de la mastectomía frente a la cirugía conservadora seguida de radioterapia, para el tratamiento del cáncer de mama precoz. En dichos ensayos no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE)<sup>3,4,5</sup>. En el año 2002, se publicó una revisión tras 20 años de seguimiento, que ratifica a la cirugía conservadora asociada a radioterapia como tratamiento de elección en el carcinoma de mama precoz<sup>6</sup>.

Independientemente de la extensión local de la cirugía, la afectación ganglionar axilar se considera el factor pronóstico más importante. La disección axilar aporta información pronóstica, pero como contrapartida presenta una morbilidad considerable en cuanto a secuelas neurológicas (disestesias, parestesias...),

disminución del arco de movilidad acromio clavicular y riesgo de linfedema así como un incremento del coste económico (rehabilitación, complicaciones celulíticas...).

Inicialmente, se consideró que la LA era fundamental para seleccionar el tratamiento adyuvante en función del status ganglionar. Hoy en día, son múltiples los factores pronósticos y predictivos que influyen en la decisión de dar o no quimioterapia u hormonoterapia, independientemente de la afectación ganglionar axilar<sup>7</sup>.

Como consecuencia de los programas de screening poblacional, los carcinomas de mama se diagnostican en estadios muy precoces con una baja tasa de afectación ganglionar axilar. De hecho, en el informe del PDPCM de Osakidetza de marzo de 2017, consta que el 82,5% de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama han sido candidatas a cirugía de conservación mamaria y el 51,2% de las pacientes han sido diagnosticadas de carcinoma intraductal o infiltrante de un tamaño igual o menor a 1 cm<sup>8</sup>.

Con la finalidad de evitar la morbilidad axilar sin detrimento del pronóstico, se propuso la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en aquellas pacientes sin sospecha de afectación ganglionar. Basándose en la premisa de que el drenaje linfático es ordenado y previsible, si el ganglio centinela (GC) no presenta afectación tumoral el resto de la axila tampoco, por lo que se podría evitar el vaciamiento ganglionar minimizando así las secuelas.

En un inicio, la indicación de la BSGC era restrictiva en casos puntuales. Sin embargo, con el paso del tiempo el abanico de indicaciones se ha abierto, aceptándose su uso en cualquier tumor en estadio no avanzado sin afectación axilar comprobada. Las diferentes guías de consenso tanto nacionales como internacionales se han ido adaptando a este conservadurismo quirúrgico, teniendo en cuenta siempre la premisa de que ante un ganglio centinela con afectación tumoral se debe realizar la LA<sup>9,10,11</sup>.

No obstante, un grupo significativo de mujeres con afectación tumoral del GC no presentan otros ganglios afectados durante el estudio de la grasa axilar. Por ello, no se beneficiarán de este tratamiento para control de la enfermedad ni para optimizar la planificación de su tratamiento adyuvante.

La revolución del conservadurismo quirúrgico a nivel axilar, ha sido debida a la publicación del ensayo clínico ACOSOG Z0011 en la revista JAMA en el año 2011<sup>12</sup>. Este ensayo incluye pacientes que cumplen los siguientes criterios de inclusión: carcinoma de mama estadios T1-2 (menores de 5 cm), axila clínicamente negativa, tratadas con cirugía conservadora y BSGC, sometidas a irradiación de la mama con campos tangenciales optimizados a la axila y tratamiento adyuvante pertinente. Las pacientes con afectación metastásica de 1 o 2 GC se aleatorizaron a realización de LA o abstención quirúrgica, sin encontrarse diferencias significativas en la tasa de recidivas axilares ni cambios en la supervivencia global. De esta forma, se inició el asentamiento de la base de que ante la afectación tumoral de 1 o 2 GC no es necesaria la realización de LA, alcanzando el sumun del conservadurismo quirúrgico.

A pesar del impacto que ha tenido dicho ensayo clínico en los últimos 5 años, ha sufrido múltiples críticas y ha sido objeto de cartas al director en revistas de prestigio. Esto ha sido debido a múltiples argumentos: inclusión de pocas mujeres pre-menopáusicas, escasez de casos con subtipos moleculares de alto riesgo (receptores hormonales negativos solo en el 15% de las pacientes), y falta de determinación del status HER2 y del índice de proliferación Ki-67. Estos factores que no están representados de manera adecuada en el estudio ACOSOG Z0011, son fundamentales para la orientación tanto pronóstica como predictiva<sup>13,14</sup>.

Los carcinomas de mama se han subtipificado utilizando paneles inmunohistoquímicos, estableciendo el estado de los receptores hormonales (para estrógeno y progesterona), la presencia o ausencia de la sobreexpresión de HER2/neu, y el índice de proliferación Ki-67. Por un lado, los tumores con respuesta al tratamiento hormonoterápico (expresan receptores hormonales) se denominan Luminales. Estos tumores luminales se dividen en tres grupos: Luminal A (RE o RP positivos, HER2/neu negativo, y bajo índice de proliferación), Luminal B (RE o RP positivos, HER2/neu negativo e índice de proliferación alto), el tercer grupo fue denominado Luminal HER2/neu positivo. Se determinó que un punto de corte del Ki-67 de 14% o más podía discriminar entre los subtipos Luminal A y B<sup>15</sup>.

Por otro lado, los tumores que no responden a tratamiento hormonal (no expresan receptores hormonales) se dividen en dos grandes grupos: el subtipo Basal-like (también denominado Triple negativo) y el subtipo con sobreexpresión de HER2/neu. Estos tumores no luminales se consideran de peor pronóstico.

Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la guía americana National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la Conferencia de Consenso de St Gallen, han incluido desde 2011 la recomendación de no realizar LA bajo las indicaciones del ensayo ACOSOG Z0011 con hasta 2 GC metastásicos<sup>16,17,18,19</sup>.

En el año 2013, la Sociedad española de Senología y Patología Mamaria redactó el documento de *Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma de mama*. Este consenso es muy conservador, indicando que sólo las pacientes con “tumores de bajo riesgo” deberían ser excluidas de realizar LA ante la infiltración tumoral de hasta 2 GC. En dicho consenso, se han considerado “tumores de bajo riesgo” los que cumplen todas las características siguientes: pacientes postmenopáusicas sometidas a cirugía conservadora, tumores bien o moderadamente diferenciados, tamaño tumoral hasta 3 cm y subtipo molecular Luminal A<sup>11</sup>.

Dadas las controversias existentes entre las diferentes guías sobre las indicaciones de LA más o menos agresivas, a día de hoy no existe una homogeneidad en la aplicación del ensayo ACOSOG Z0011 en los diferentes centros hospitalarios tanto a nivel estatal como dentro de la Comunidad Autónoma del País Vasco. En el año 2012, se publicaron los resultados de una encuesta nacional sobre la actitud ante el hallazgo de metástasis en el GC en diferentes comunidades autónomas. En ella, se describe una diferencia notable entre centros, incluso de la misma comunidad autónoma en los siguientes aspectos: en la realización o no del estudio intraoperatorio del GC, en la técnica empleada para el estudio intraoperatorio en caso de realizarse (Citología por impronta/OSNA) y en el método de estudio diferido o definitivo (Inmunohistoquímica/OSNA)<sup>20</sup>.

El protocolo de la Unidad Funcional de Mama (UFM) del Hospital Universitario de Basurto (HUB) se ha ido adaptando y modificando con el paso del tiempo, desde actitudes conservadoras hasta acogerse de pleno a la abstención de LA en pacientes

que cumplan los criterios del ACOSOG Z0011 independientemente de la edad, tamaño lesional y subtipo molecular.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo primario del estudio es cuantificar la incidencia de afectación metastásica del GC en función de diferentes variables tanto personales como intrínsecas del tumor, y la adecuación del tratamiento quirúrgico axilar según las modificaciones en las recomendaciones de las guías clínicas a lo largo del tiempo.

El objetivo secundario del estudio es identificar grupos poblacionales de alto riesgo (según edad y subtipo molecular) en los que no sería adecuado adoptar las recomendaciones del ensayo ACOSOG Z0011 en cuanto a la abstención quirúrgica de la axila en casos con GC positivo.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional retrospectivo en mujeres diagnosticadas mediante biopsia percutánea de carcinoma infiltrante de mama y tratadas quirúrgicamente mediante cuadrantectomía asociada a BSGC, entre el 1 de julio de 2010 y el 28 de febrero de 2017, en el Hospital Universitario Basurto (HUB) de Bilbao. Todas las pacientes incluidas en el estudio cumplen los criterios del ensayo ACOSOG Z0011.

Los criterios de inclusión son los siguientes: pacientes con tumores T1/T2 (hasta 5 cm de tamaño) sometidas a cirugía conservadora de mama con biopsia selectiva de ganglio centinela (CCM + BSGC) y posterior irradiación de la mama con campos tangenciales optimizados a la axila.

Se excluyen del estudio las pacientes con LA como método inicial de estadiaje, pacientes con carcinoma intraductal (CDIS), pacientes con quimioterapia neoadyuvante, pacientes mastectomizadas y pacientes con realización de BSGC diferida por hallazgo anatomopatológico de carcinoma infiltrante tras biopsia quirúrgica por otro motivo.

El estudio incluye una población inicial de 690 casos intervenidas de forma subsecuente durante el periodo incluido en las fechas referidas. Se estudia la

afectación del GC tanto en forma de macrometástasis como de micrometástasis en función del tamaño tumoral, status hormonal de la paciente y subtipo molecular.

El método de estudio intraoperatorio del GC se inició mediante citología por impronta (baja sensibilidad en detección de micrometástasis) hasta marzo de 2012, cuando se instauró el método OSNA en el Hospital Universitario Basurto. Se ha considerado micrometástasis una lesión mayor de 0,2 mm pero inferior a 2 mm, y macrometástasis toda lesión mayor o igual a 2 mm en los casos en los que el GC se haya estudiado mediante estudio histológico. En caso de estudio mediante *one-step nucleic acid amplification* (OSNA) se considera micrometástasis con >250 copias pero <5000 en RNAm de citoqueratina 19 (CK-19) y macrometástasis con >5000 copias.

Se excluyen del estudio 29 casos por fallo de técnica (4,2% del total de casos), en los que se realizó vaciamiento ganglionar axilar.

Inicialmente, las pacientes con afectación del GC tanto con micrometástasis como con macrometástasis fueron sometidas a LA ipsilateral (inmediata o diferida). Desde diciembre de 2012, con adecuación a cambios en el protocolo de actuación, en casos con afectación micrometastásica no se realizó el vaciamiento ganglionar axilar. Desde abril de 2014, en casos de afectación macrometastásica en tumores subtipo Luminal A y Luminal B HER2 negativo tampoco se realizó el vaciamiento axilar, por lo que sólo se realizó estudio intraoperatorio del GC en tumores con subtipos moleculares de alto riesgo (HER2 positivo y Triple negativo). El estudio intraoperatorio del GC se ha eliminado como práctica estándar desde enero de 2016, en el HUB.

Se indicó LA en los casos con más de 2 GC afectados de lesión metastásica, casos con rotura extracapsular del GC y en tumores de más de 5 cm en el estudio anatomopatológico definitivo. En los demás casos, la indicación o no de vaciamiento ganglionar axilar ha estado en función de la adecuación al protocolo de actuación vigente en cada momento.

En el presente estudio, se realiza inicialmente un análisis descriptivo de la población a estudio (edad, tamaño tumoral, subtipos moleculares...) identificando la tasa y grado de afectación metastásica (micrometástasis y macrometástasis) en función de



diferentes parámetros. Con la adecuación del protocolo de actuación sobre la axila a la evolución de las guías clínicas, se evalúa la tasa de vaciamientos ganglionares axilares en función de diferentes parámetros así como el ahorro de cirugías axilares acogiéndonos a los criterios de inclusión del ensayo ACOSOG Z0011.

El estudio agrupa diferentes subtipos moleculares en función del status hormonal de la paciente (menopausia o no) con la finalidad de definir si existe algún subgrupo de alto riesgo que no se beneficie o incluso sea perjudicial no realizar el vaciamiento ganglionar axilar si presenta afectación tumoral del GC.

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

#### **4. RESULTADOS**

Se analiza una muestra de 690 pacientes diagnosticadas mediante biopsia percutánea de carcinoma infiltrante de mama y tratadas quirúrgicamente mediante cuadrantectomía asociada a BSGC, entre 1 de julio de 2010 y 28 de febrero de 2017, en el HUB de Bilbao.

Inicialmente, se realiza un análisis descriptivo de la población estudiada para posteriormente realizar un estudio estadístico de las diferentes variables analizadas, y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables.

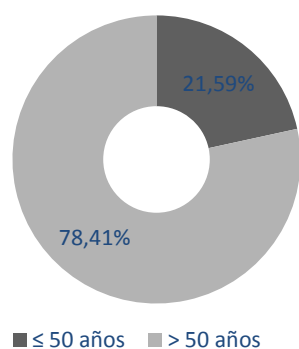
Para el análisis estadístico de comparación de variables entre los grupos de pacientes se utiliza la prueba de la Chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates para variables cualitativas y la prueba de la t de Student para variables cuantitativas, considerando significación con  $p < 0,05$  (error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

El rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio es de 30 a 88 años, con una mediana de 59 años. Más del 50% de las mujeres incluidas en el estudio se encuentran en el rango de edad 50-69 años (edad diana del programa de diagnóstico precoz de cáncer de mama de Osakidetza). Los rangos de edad 40-49 y 70-79 también incluyen un porcentaje importante de mujeres (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Pacientes incluidas en el estudio distribuidas según rango de edad**

Grupo estudio n= 690		
Rango de edad	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
30-39	20	2,9
40-49	129	18,7
50-59	206	29,86
60-69	210	30,43
70-79	100	14,49
80-89	25	3,62

Un 78,41% de las mujeres que componen la muestra del estudio son mayores de 50 años, frente a un 21,59% menores de 50 años (**Figura 1**), población similar a la descrita en el estudio ACOSOG Z0011.

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

El 33% de las pacientes presentan un tamaño tumoral menor o igual a 1 cm, y aproximadamente el 20% son diagnosticadas de un estadio pT2 (más de 2 cm). El estadio tumoral más representado es pT1c (tamaño tumoral 1-2 cm), que representa el 47,4% de la muestra (**Tabla 2**).

Los carcinomas bilaterales (en ambas mamas), se han tenido en cuenta como 2 carcinomas independientes. Por otro lado, en los carcinomas bifocales (2 focos tumorales en una misma mama), se ha tenido en cuenta el tumor con estadio T superior, es decir, el de mayor tamaño.

**Tabla 2. Distribución de los carcinomas en función del tamaño**

Grupo estudio n= 690			
Estadio T		Nº de pacientes	Porcentaje (%)
pT1mic-pT1a (< 0,5 cm)		21	3,04
pT1b (0,5-1 cm)		207	30
pT1c (1-2 cm)		327	47,4
pT2 (2-5 cm)	2-2,9 cm	97	14,06
	3-3,9 cm	24	3,48
	4-5 cm	12	1,74
pT3 (> 5cm)		2	0,29

Se detectó afectación tumoral del GC en 179 mujeres de un total de 690 estudiadas, lo que supone un 25,94% de los casos. En todos los casos analizados, el número de GC afectados era de 3 o inferior (pN1a). La media de GC extraídos fue de 2,23 (**Tabla 3**).

En total, se extrajeron 1127 GC en 661 pacientes (excluyendo las 29 mujeres en las que se realizó LA por fallo de técnica). Lo que supone una media de 1,70 GC por paciente. Teniendo en cuenta las 690 mujeres que forman la muestra, se biopsiaron de media 2,23 ganglios por paciente.

Del total de ganglios extraídos mediante la BSGC, se vio afectación de 219 ganglios, suponiendo un 19,43% de los 1127 GC que fueron extraídos. Por lo que se vio afectación en aproximadamente 1,22 ganglios de media por cada paciente con positividad para el GC (179 pacientes en total).

Del total de BSGC que se llevaron a cabo, hubo 29 casos en los que el isótopo radiactivo no migró, lo que supone un 4,2% de fallos de técnica. De las pacientes con fallo de técnica, todas tenían un estadio ganglionar de pN0, excepto un caso en el que el estadio era pN3a ya que se vio afectación de hasta 10 ganglios (“bloqueo axilar”).

**Tabla 3. Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)**

Grupo estudio n=690	
Resultado de la prueba	
GC positivo	179 (25,94%)
GC negativo	511 (74,06%)
Ganglios extraídos*	
Total	1127
Media	1,7
Ganglios afectados*	
Total	219 (19,43%)
Media por paciente con GC +	1,22
Fallos de técnica	
Total	29 (4,2%)

\*Excluidos los fallos de técnica

La **Tabla 4** representa el número de pacientes con afectación tumoral del GC. En 15 pacientes, sólo se encontraron células tumorales aisladas (CTA). De las 179 mujeres con resultado positivo en la biopsia, en 86 pacientes la afectación era únicamente micrometastásica, y en 93 pacientes se detectó al menos 1 ganglio con macrometástasis. 1 paciente no fue valorable debido a bloqueo axilar, motivo por el cual posteriormente se le realizó la LA.

De todas las pacientes con la prueba de la BSGC positiva, el 48,04% presentaban micrometástasis (suponiendo el 12,46% de todas las pacientes del estudio), y 51,96% presentaban macrometástasis (suponiendo el 13,48% de todas las pacientes del estudio). Por lo que 1 de cada 4 pacientes a las que se realizó la BSGC, presentaba afectación tumoral ganglionar que se distribuye a un 50% entre macrometástasis y micrometástasis.

**Tabla 4. Grado de afectación tumoral de los ganglios centinela (GC)**

Grupo estudio n= 179		
Nº pacientes		
	CTA	15
	Micrometástasis	86
	Macrometástasis	93
Porcentaje de todas las pacientes (690 pacientes en total)		
	CTA	2,17%
	Micrometástasis	12,46%
	Macrometástasis	13,48%
Porcentaje de las pacientes con GC + (179 pacientes en total)		
	Micrometástasis	48,04%
	Macrometástasis	51,96%

La realización o no de LA ha sido indicada inicialmente según criterios generales (siempre tras GC con afectación tumoral), y posteriormente su indicación se ha ido adaptando a los cambios de protocolo que se describen en el apartado de *Material y métodos*.

Únicamente se realizó LA en 76 pacientes del total de las 690 incluidas en el estudio, lo que supone el 11,01% (**Tabla 5**).

Sólo 19 pacientes de aquellas a las que se les realizó LA por afectación del GC, presentaron algún ganglio metastásico adicional en la pieza quirúrgica, lo que supone un 25% del total de 76 pacientes intervenidas. En 57 pacientes no se demostró afectación ganglionar adicional (75%). Estos datos son similares a los del estudio ACOSOG Z0011, en el que se detectaron metástasis ganglionares adicionales en el 27% de las pacientes.

La media de ganglios axilares extraídos en la LA fue de 10,22 ganglios. Únicamente se vio afectación tumoral en 69 ganglios (8,88% de todos los ganglios que fueron extraídos en la LA). Esto es, por cada paciente a la que se le realizó la LA, se veía afectación en 0,90789 ganglios de media.

Por lo tanto, se podría decir que por cada 10,22 ganglios que se extraían de media en cada mujer sometida a LA, sólo se veía afectación en 0,91 ganglios.

**Tabla 5. Linfadenectomía axilar (LA)**

Grupo estudio n= 690	
Nº de pacientes con LA realizada o no	
Sí	76 (11,01%)
No	614 (88,99%)
Grupo estudio n= 76	
Resultados de la prueba	
LA positiva	19 (25%)
LA negativa	57 (75%)
Ganglios extraídos	
Total	777
Media	10,2236
Ganglios afectados	
Total	69 (8,88%)
Media	0,90789

En la **Tabla 6** se muestra el cambio de estadiaje axilar en las pacientes sometidas a LA tras GC positivo. En 8 pacientes el número de ganglios afectados en la LA complementaria provocó un cambio en el estadiaje axilar (4 o más ganglios afectos). Según las guías clínicas vigentes, estas pacientes podrían considerarse infratratadas de no haberse realizado la LA. En estos casos, con 4 o más adenopatías axilares afectas se requiere tratamiento radioterápico axilar y supraclavicular. Concretamente, 7 pacientes pasaron de un estadio pN1a a un estadio pN2a, y 1 paciente de pN1a a pN3a. En 11 pacientes, aunque la LA mostró afectación de la grasa axilar, el estadio N se mantuvo.

**Tabla 6. Relación entre la afectación tumoral en la BSGC y en la LA**

		Nº de ganglios afectados en la LA		
		1-3 (pN1a)	4-9 (pN2a)	> 10 (pN3a)
Nº de ganglios afectados en la BSGC	1-3 (pN1a)	11 pacientes	7 pacientes	1 paciente

En 110 pacientes que tuvieron un resultado positivo en la BSGC (74 para micrometástasis y 38 para macrometástasis), no se realizó LA. En 49 mujeres, a

pesar del resultado positivo en la BSGC (11 para micrometástasis y 38 para macrometástasis), la LA no mostró diseminación metastásica del tumor primario a los ganglios axilares. En 18 pacientes (1 con micrometástasis y 17 con macrometástasis del GC), la LA corroboraba la afectación de los ganglios axilares, suponiendo un mantenimiento o en algunos casos incluso el incremento del estadio N determinado en un primer momento por la BSGC (**Tabla 7**).

**Tabla 7. Evaluación de la LA en función del grado de afectación tumoral en el GC**

		NO	LA	
			Negativo	Sí
				Positivo
GC POSITIVO	Micrometástasis	74 pacientes	11 pacientes	1 paciente
	Macrometástasis	38 pacientes	38 pacientes	17 pacientes

La **Tabla 8** refleja el estadiaje axilar definitivo tras BSGC y LA en los casos en los que se realizó según protocolo vigente en cada momento.

**Tabla 8. Estadiaje N tras BSGC y LA**

BSGC		Grupo estudio n= 690	
Estadio N	Nº de pacientes	Porcentaje	
pN0	511	74,06 %	
pN1mic-pN1a	179	25,94 %	
LA		Grupo estudio n= 76	
Estadio N	Nº de pacientes	Porcentaje	
pN0	57	75 %	
pN1a	11	14,67 %	
pN2a	7	9,33 %	
pN3a	1	1,33 %	

Atendiendo a los subtipos moleculares (**Tabla 9**), la mayoría de las mujeres presentaban un carcinoma de tipo Luminal A (41,01%) o Luminal B sin sobreexpresión de HER2/neu (39,13%). Los Luminal B con sobreexpresión del

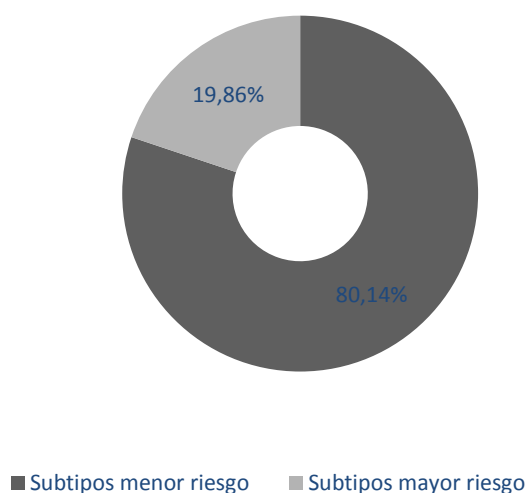
HER2/neu y los Triples negativo no eran tan frecuentes, cercanos al 10% cada uno. Por último, el subtipo molecular menos frecuente era el HER2 + puro, con únicamente 9 casos.

**Tabla 9. Distribución de la muestra según subtipo molecular**

Subtipo molecular	Grupo estudio n= 690	
	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
Luminal A (HER2 -)	283	41,01
Luminal B (HER2 -)	270	39,13
Luminal B (HER2 +)	56	8,12
HER2 + puro	9	1,30
Triple negativo (Basal-like)	72	10,43

En la mayoría de los casos (553 mujeres) se trata de un subtipo de menor riesgo (Luminal A o Luminal B sin sobreexpresión de HER2/neu), en un 80% de los casos. Sólo 137 pacientes padecen un carcinoma de subtipo molecular de alto riesgo (Luminal B con sobreexpresión de HER2/neu, HER2/neu positivo puro y Triple negativo), suponiendo un 20% aproximadamente (**Figura 2**).

**Figura 2. Distribución de la muestra según subtipo molecular de menor o mayor riesgo**





En la **Tabla 10** y la **Tabla 11**, se representa la tasa de afectación ganglionar (GC) en función del estatus hormonal de la paciente (pre/postmenopausia), tamaño tumoral y subtipo molecular.

**Tabla 10. Grado de afectación tumoral del GC según edad, tamaño y subtipo molecular**

Grupo estudio n= 690					
		GC positivo (n= 179)			GC negativo (n= 511)
		Micrometástasis	Macrometástasis	TOTAL	
Edad	< 50 años	28 (32,56%)	25 (26,88%)	53 (29,61%)	118 (23,09%)
	> 50 años	58 (67,44%)	68 (73,12%)	126 (70,39%)	393 (76,91%)
Estadio T	pt1a	1 (1,16%)	0	1 (0,56%)	20 (3,91%)
	pt1b	27 (31,4%)	20 (21,51%)	47 (26,26%)	160 (31,31%)
	pt1c	33 (38,37%)	50 (53,76%)	83 (46,37%)	244 (47,75%)
	pt2	25 (29,07%)	22 (23,66%)	47 (26,26%)	86 (16,83%)
	pt3	0	1 (1,08%)	1 (0,56%)	1 (0,20%)
Subtipo molecular	Luminal A	33 (38,37%)	44 (47,31%)	77 (43,02%)	206 (40,31%)
	Luminal B (-)	36 (41,86%)	37 (39,78%)	73 (40,78%)	197 (38,55%)
	Luminal B (+)	7 (8,14%)	5 (5,38%)	12 (6,7%)	44 (8,61%)
	HER2 +	3 (3,49%)	0	3 (1,68%)	6 (1,17%)
	Triple -	7 (8,14%)	7 (7,53%)	14 (7,82%)	58 (11,35%)

No se detectan diferencias estadísticamente significativas en la tasa de afectación ganglionar en el GC entre subtipos moleculares de mayor o menor riesgo, ni en la tasa de afectación ganglionar en la pieza de LA tras GC positivo entre subtipos moleculares de mayor o menor riesgo.

Tabla 11. Subtipo molecular según edad, tamaño, GC y LA

		SUBTIPOS MENOR RIESGO Luminal A Luminal B (-)	SUBTIPOS MAYOR RIESGO Luminal B (+) HER2 + Triple -		
Edad	≤ 50 años	129 (23,33%)	42 (30,66%)		
	> 50 años	424 (76,67%)	95 (69,34%)		
Estadio T	pt1a	19 (3,44%)	2 (1,46%)		
	pt1b	188 (34%)	19 (13,87%)		
	pt1c	257 (46,47%)	70 (51,09%)		
	pt2	88 (15,91%)	45 (32,85%)		
	pt3	1 (0,18%)	1 (0,73%)		
GC*	NEGATIVO	379 (71,64%)	108 (78,83%)	} p= 0,098	
	POSITIVO	150 (28,36%)	29 (21,17%)		
	Micromtx	69 (46%)	17 (58,62%)		
	Macromtx	81 (54%)	12 (41,38%)		
	Nº de GC +				
	1	119 (79,33%)	24 (82,76%)		
	2	28 (18,67%)	4 (13,79%)		
3	3 (2%)	1 (3,45%)			
	Media de GC extraídos	1,6843	1,7879		
	Media de GC afectados	0,3478	0,2652		
LA	NEGATIVO	37 (69,81%)	12 (80%)	} p= 0,437	
	POSITIVO	16 (30,19%)	3 (20%)		
		Media de ganglios extraídos	9,655	9,23	
		Media de ganglios afectados	0,964	0,24	

\*Excluidos los fallos de técnica

En la **Tabla 12** se muestran los datos del grado de afectación tumoral (micrometástasis o macrometástasis) en los distintos subtipos moleculares. Primero se comparan entre sí los subtipos de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B HER2 -); posteriormente, se comparan los Luminal B en función de si sobreexpresan HER2/neu o no; y finalmente, se comparan los subtipos de menor riesgo con los de mayor riesgo. En ninguna de ellas se ven diferencias significativas para un grado de significación menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ). Con nuestros datos, podemos concluir que no hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de afectación ganglionar en el GC entre los diferentes subtipos moleculares.

**Tabla 12. Análisis estadístico: grado de afectación tumoral (micromtx/macromtx) en los diferentes subtipos moleculares**

			LUMINAL A		LUMINAL B (HER2 -)		p
GC	Positivo	Micrometástasis	33	} 77	36	} 73	0,963
		Macrometástasis	44		37		
Negativo			206		197		
			LUMINAL B (HER2 -)		LUMINAL B (HER2 +)		p
GC	Positivo	Micrometástasis	36	} 73	7	} 12	0,38
		Macrometástasis	37		5		
Negativo			197		44		
			LUMINAL A		LUMINAL B (HER2 +)		p
GC	Positivo	Micrometástasis	69	} 150	17	} 29	0,154
		Macrometástasis	81		12		
Negativo			403		108		

Con la intención de determinar si la edad influye en la tasa de afectación ganglionar (GC), se ha realizado un análisis estadístico, analizando los datos en función de los grupos de edad (pre/postmenopausia) y subtipos moleculares. La finalidad de dicho análisis es identificar si existe o no un grupo de mayor riesgo de afectación ganglionar en función de la combinación de edad con un subtipo molecular determinado. En pacientes de edad menor o igual a 50 años, no se han encontrado subgrupos de riesgo en función del subtipo molecular.

En nuestro estudio, las pacientes mayores de 50 años con subtipo molecular de bajo riesgo, presentan mayor afectación del GC con respecto a grupos moleculares de mayor riesgo (diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,032$ ).

**Tabla 13. Análisis estadístico: Edad de las mujeres con GC positivo (menor o mayor de 50 años) en los diferentes subtipos moleculares**

		LUMINAL A		LUMINAL B (HER2 -)		
		GC negativo	GC positivo	GC negativo	GC positivo	p
Edad	≤ 50 años	50	20	40	19	0,654
	> 50 años	156	57	157	54	0,784
		LUMINAL B (HER2 -)		LUMINAL B (HER2 +)		
		GC negativo	GC positivo	GC negativo	GC positivo	p
Edad	≤ 50 años	40	19	10	6	0,69
	> 50 años	157	54	34	6	0,149
		LUMINAL A		HER2 +		
		LUMINAL B (HER2 -)		TRIPLE NEGATIVO		
		GC negativo	GC positivo	GC negativo	GC positivo	p
Edad	≤ 50 años	90	39	28	14	0,706
	> 50 años	313	111	80	15	→ <b>0,032</b>

Se requiere un seguimiento a más largo plazo de las pacientes, para evaluar si la actitud conservadora a nivel axilar influye en la tasa de recidiva regional (axilar) y supervivencia global en función de la edad y diferentes subtipos moleculares.

## 5. DISCUSIÓN

A lo largo de la historia, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama precoz se ha ido modificando hacia un manejo más conservador. Teniendo en cuenta el concepto propuesto por Fisher a mediados del siglo XX del cáncer de mama como enfermedad sistémica desde su diagnóstico, el tratamiento quirúrgico “extenso” ha perdido relevancia sobre la terapia sistémica (hormonoterapia y quimioterapia).

La LA se ha considerado el tratamiento quirúrgico de elección para el tratamiento de las mujeres con afectación tumoral del GC debido a múltiples razones. Por un lado, permite la estadificación ganglionar del tumor, proporcionando información pronóstica relevante basada en la afectación cuantitativa de los ganglios axilares. De hecho, se ha considerado el factor pronóstico más importante. Por otro lado, tradicionalmente se ha planteado que la afectación cuantitativa y cualitativa de los ganglios axilares constituye un elemento decisivo a la hora de planificar el tratamiento adyuvante. Además, se ha considerado que la extirpación de aquellos

ganglios residuales con afectación tumoral mejora el control local y sistémico del proceso, lo que determina un beneficio en la supervivencia de las pacientes<sup>21,22</sup>.

La evolución hacia técnicas más conservadoras en el parénquima mamario, ha sido asumida en el tiempo sin dificultad por la comunidad científica y por los pacientes. Incluso se considera un índice de calidad la tasa de cirugías de conservación mamaria<sup>8</sup>. Una vez asumido el tratamiento quirúrgico conservador como el indicado en el cáncer de mama inicial, se ha ido generalizando la indicación de BSGC como tratamiento quirúrgico axilar de elección en pacientes sin sospecha de afectación axilar (ecografía axilar y exploración).

Las diferentes Guías clínicas y Conferencias de consenso tanto Nacionales como Internacionales se han ido modificando con el tiempo<sup>9,10,11</sup>. La indicación de la BSGC ha pasado de realizarse únicamente en tumores menores de 2 cm, a generalizarlo en todo paciente sin sospecha de afectación del GC, excluyendo los tumores localmente avanzados y los carcinomas inflamatorios en los que se da por hecho la afectación del GC<sup>21</sup>.

La revolución en el manejo conservador de la axila ha venido de la mano del ensayo ACOSOG Z0011, publicado en la revista JAMA en el año 2011. En este ensayo clínico, se propone la abstención de vaciamiento axilar en casos de hasta 2 GC positivos en mujeres con tumores de hasta 5 cm sometidas a cirugía conservadora y radioterapia posterior<sup>12</sup>.

Este ensayo concluye que no se detectan más recidivas axilares ni se modifica la supervivencia global (SG) tanto si se realiza vaciamiento ganglionar de rutina tras detectarse afectación metastásica del GC como si no se realiza. El diseño del estudio ha sido criticado, tanto por alta pérdida de pacientes en el seguimiento (20 % del total de la muestra de 891 pacientes) como por el incumplimiento de los criterios de inclusión (12% de los casos).

Los detractores al ensayo han considerado que la población incluida era sesgada por incluir una mayoría de mujeres con tumores con un perfil inmunohistoquímico de bajo riesgo (el 80% tenían positividad para receptores hormonales), y la mayoría se encontraban sobre todo en edad menopáusica. Asimismo, no se concreta el subtipo

molecular de los tumores, por no haberse determinado el status HER2 ni valorado el índice de proliferación celular Ki-67.

Por otro lado, en el grupo randomizado a vaciamiento ganglionar axilar, el 62,5% de las pacientes presentaban macrometástasis en el GC frente al 37,5% que presentaban micrometástasis. Es por esto por lo que se ha sugerido que las pacientes con mayor carga tumoral en el GC, recibieron tratamiento quirúrgico más agresivo. Además, en tumores con sólo 1 GC afecto se optó por una actitud quirúrgica más conservadora.

Con todo lo mencionado, en el estudio Z0011 parece existir una tendencia a la inclusión de casos más avanzados en el grupo randomizado a vaciamiento ganglionar axilar, con tumores de mayor tamaño, mayor invasión linfovascular y un mayor número de ganglios afectados<sup>22</sup>.

La Comunidad científica ha acogido con cautela las directrices del ensayo ACOSOG Z0011 y ha ido modificando sus protocolos de actuación de forma progresiva, ampliando el abanico de pacientes que se pudiesen beneficiar de la abstención de vaciamiento axilar ante el hallazgo de GC positivo<sup>11,20</sup>.

Las conclusiones del *Consenso sobre la BSGC en el cáncer de mama* publicadas en 2013 consideran unos criterios muy restrictivos a la hora de seleccionar pacientes susceptibles de no realizar vaciamiento axilar tras GC positivo (hasta 2). En este consenso únicamente se incluyen las pacientes con un “perfil de bajo riesgo”, considerándose como tal la confluencia de todos los siguientes factores (grado de evidencia IA): diagnóstico histológico de CTA o micrometástasis, un máximo de 2 GC metastásicos, status postmenopáusico, tamaño de tumor primario menor de 3 cm, grado histológico 1 o 2, positividad para receptores hormonales, ausencia de sobreexpresión de HER2/neu, bajo índice de proliferación ( $Ki67 \leq 14\%$ ) y cirugía conservadora<sup>11</sup>.

En los últimos años, se han publicado múltiples estudios que demuestran que la LA no aporta beneficio alguno en determinados grupos de pacientes. Esto ha motivado la adaptación progresiva de los protocolos de manejo quirúrgico de la axila en los diferentes hospitales, como ha sido el caso del Hospital Universitario de Basurto. En la Unidad Funcional de Mama del HUB, se ha ido modificando el protocolo de actuación a lo largo del tiempo. Desde diciembre de 2012, no se realiza vaciamiento

ganglionar axilar en casos con afectación micrometastásica del GC. Desde abril de 2014, en afectación macrometastásica de subtipos moleculares Luminal A y Luminal B HER2 negativo, y desde enero de 2016 en la totalidad de subtipos moleculares (incluido Luminal B HER2 positivo, HER2 positivo puro y Triple negativo), se ha eliminado del protocolo la realización del vaciamiento ganglionar axilar con hasta 2 GC metastásicos.

El presente estudio incluye una muestra de 690 pacientes sin pérdidas en el seguimiento. El 78,5% de las pacientes eran menopáusicas (similar a la edad documentada en el estudio ACOSOG Z0011) y casi el 80% presentaban un tumor igual o menor de 2 cm. El 25,94% de los casos presentaban afectación tumoral del GC. Del total de pacientes con afectación tumoral del GC, el 48,04% presentaron afectación micrometastásica y el 51,96% macrometastásica. La LA se realizó únicamente en 76 pacientes, lo que supone un 42,5% de las pacientes con afectación del GC. La indicación o no de la LA ha estado en función de la adecuación al protocolo de actuación vigente en cada momento. Únicamente en 1 de cada 4 pacientes en las que se realizó LA, se detectó algún ganglio tumoral adicional, tasa equivalente al 27% de los casos documentados en el estudio ACOSOG Z0011.

En nuestra población, el 80% de los pacientes presentaban un subtipo molecular de bajo riesgo (Luminal A y Luminal B HER2 negativo). Nuestros datos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de afectación del GC entre subtipos de bajo y alto riesgo, incluyendo la totalidad de la población. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la afectación de ganglios adicionales en las pacientes a las que se realizó vaciamiento ganglionar axilar en relación a los diferentes subtipos moleculares.

En nuestro estudio, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de afectación del GC (micro o macrometástasis) entre los diferentes subtipos moleculares. Aunque cabe destacar que en el subgrupo de tumores de bajo riesgo existía una mayor tendencia a presentar afectación tumoral del GC ( $p= 0,154$ ).

Con el objetivo de ver si la abstención del tratamiento quirúrgico axilar se podría aplicar a los casos de mayor riesgo (tanto por edad como por subtipo molecular), se realizó un análisis estadístico en la población a estudio. En contra de lo previsto, en

el grupo de mujeres premenopáusicas no existían diferencias estadísticamente significativas en la tasa de afectación ganglionar entre los diferentes subtipos moleculares. En la población menopáusica, solo se detectó mayor riesgo de afectación tumoral del GC, en mujeres mayores de 50 años con subtipos moleculares de bajo riesgo ( $p= 0,032$ ). Estos datos ratifican la idea de no realizar vaciamiento ganglionar axilar en la totalidad de nuestra población (pacientes con afectación de hasta 2 GC, sin afectación extracapsular), independientemente de la edad y/o subtipo molecular.

La generalización de la no realización de la LA, traería consigo una serie de ventajas como la disminución de la morbilidad asociada a la linfadenectomía: linfedema crónico, seroma, parestesias, infección de la herida, disminución de la movilidad del brazo (hombro congelado), síndrome del hombro doloroso crónico, obstrucción linfática, tromboflebitis de la vena axilar, lesiones de los nervios toracodorsal y torácico largo etc. Adicionalmente, supondría un gran ahorro a nivel económico, algo muy importante en un Sistema Público de Salud.

## **6. CONCLUSIONES**

El análisis de los datos de nuestra población, refleja que 1 de cada 4 pacientes sometida a BSGC presenta afectación tumoral del mismo. En los casos con afectación ganglionar, en un 48,04% la afectación es micrometastásica y en un 51,96% macrometastásica.

En el 25% de las pacientes en las que se realizó vaciamiento ganglionar axilar (indicación según protocolo vigente en cada momento), se detectó afectación ganglionar adicional, dato que concuerda con los datos publicados en el ensayo ACOSOG Z0011.

A pesar de la tendencia a que las pacientes con tumores con perfil de alto riesgo presenten un mayor tamaño tumoral (33% mayores de 2 cm en los subtipos de alto riesgo frente al 16% en los de bajo riesgo), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de afectación del GC entre los dos grupos. Es decir, el hecho de tener un mayor tamaño tumoral no se manifestó en una mayor



afectación ganglionar. Esto podría deberse a una diseminación predominantemente hemática de los subtipos de alto riesgo.

En el análisis estadístico de nuestro estudio, se ha visto que las mujeres menopáusicas con carcinomas con perfil de bajo riesgo son las que mayor afectación ganglionar (26,18%) presentan. En el ensayo clínico ACOSOG Z0011 se demostró que precisamente en este grupo de pacientes de bajo riesgo (menopáusicas y subtipo molecular de bajo riesgo) se podría aplicar el protocolo de no realización del vaciamiento ganglionar axilar. Por lo tanto, complementando los hallazgos del ACOSOG Z0011 (“pacientes con perfil de bajo riesgo pueden ser candidatos a abstención quirúrgica axilar”) y los hallazgos de nuestro estudio (“las mujeres menopáusicas y con subtipos de bajo riesgo son las que mayor tasa de afectación tumoral presentan”), podemos concluir que la no realización de la LA se podría generalizar a la totalidad de la población estudiada.

La vigencia de este protocolo de abstención quirúrgica axilar presenta múltiples ventajas tanto para la paciente como para la organización asistencial: se minimizan las secuelas secundarias al vaciamiento ganglionar axilar, se ahorran gastos secundarios a tratamientos de rehabilitación y se disminuyen los días de ingreso hospitalario.

Otra ventaja es que al no realizarse la LA, no se precisa realizar de forma rutinaria la biopsia intraoperatoria del GC. En nuestro centro se estudia mediante el método OSNA, lo que enlentece la actividad quirúrgica al precisar una hora para su realización. La eliminación de la biopsia intraoperatoria de rutina, agilizaría la lista de espera quirúrgica y disminuiría sus respectivos costes.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. EUCAN | Home page [Internet]. Eco.iarc.fr. 2017 [cited 10 October 2016]. Available from: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
2. GLOBOCAN 2012 – Home page [Internet]. Globocan.iarc.fr. 2017 [cited 15 October 2017]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

3. Van Dongen J. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1143-1150.
4. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Radical Mastectomy vs. Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 1981;305(21):1282-1283.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-1241
6. Veronesi U, Cascinell N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J of Med.* 2002;347(16):1227-1232.
7. Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictis of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol.* 2009;16:204-15
8. Información programa de detección precoz del cáncer de mama. Evaluación a fecha 31 de diciembre de 2016. [último acceso el 27/03/17]. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckenfel1/es/contenidos/informacion/cancer\\_mama/es\\_canc\\_mam/adjuntos/2017\\_MARZO\\_EVALUACION.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckenfel1/es/contenidos/informacion/cancer_mama/es_canc_mam/adjuntos/2017_MARZO_EVALUACION.pdf)
9. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Cancer.* 2002;94(10):2542-2551.
10. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1365-1383.
11. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg, 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. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):22-32.
12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with

- invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6): 569-575.
13. Caudle AS, Hunt KK, Kuerer, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(9): 2407-2412.
  14. Güth U, Myrick ME, Viehl CT, Schmid SM, Obermann EC, Weber WP. The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(8):645-650.
  15. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Ciruj*. 2008;76(1):87-93.
  16. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012;13(4): e148-e160.
  17. Theriault RL, Carlson RW, Allred C, et al. Breast cancer, version 3. *J Natl Compr Canc Ne*. 2013;11(7):753-761.
  18. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223.
  19. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-1546.
  20. Piñero A, Algara M, Bernet L, et al. Encuesta nacional sobre la actitud ante el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela por cáncer de mama en distintas unidades hospitalarias. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012;25(3):89-95.
  21. Acea Nebril B, García Novoa A, Garea C, Villar R, Freijanes P, Martínez L, et al. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio

centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28(3):105-112.

22. Acea B, Calvo Martínez L, Antolín Novoa S, Albaina Latorre L, Juaneda Magdalena M, Santiago Freijanes P, et al. Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. *Cir Esp*. 2012;90(10):626-633.