

TRABAJO DE FIN DE GRADO

2020

GRADO EN MEDICINA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

LA BIOPSIA DEL GANGLIO
CENTINELA TRAS QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER
DE MAMA: RESULTADOS DE LOS
ÚLTIMOS 3 AÑOS DE APLICACIÓN
CLÍNICA

AUTOR: JUAN DE NICOLÁS
GUTIÉRREZ
TUTOR: PROF. DR. D. RICARDO
RUANO PÉREZ



**FACULTAD
DE MEDICINA**

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
I. INTRODUCCIÓN	3
I.A Epidemiología del cáncer de mama	3
I.B Screening y diagnóstico del cáncer de mama	4
I.C Diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama	4
I.D Estudio de extensión del cáncer de mama.....	5
I.E Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	5
I.F Tratamiento adyuvante del cáncer de mama.....	6
I.G Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama	7
II. OBJETIVOS.....	8
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
III. A Selección de los pacientes.....	8
III. B Estadificación inicial del cáncer de mama	8
III. C Clasificación molecular del cáncer de mama	9
III. D Quimioterapia neoadyuvante	9
III. E Respuesta clínico-radiológica a la QTN	9
III. F Cirugía mamaria.....	10
III. G Estadificación axilar	10
III. H Análisis estadístico	10
IV. RESULTADOS	11
IV. A. Motivo o indicación de la Quimioterapia Neoadyuvante (QTN).....	12
IV. B Porcentaje de detección del Ganglio Centinela.....	12
IV. C Resultado histopatológico de la biopsia del Ganglio Centinela	13
IV. D Subtipos moleculares	13
IV. E Tipo de Cirugía	15
IV. F Resultado histológico a nivel mamario tras la QTN. Tamaño tumoral	15
V. DISCUSIÓN	16
VI. CONCLUSIONES.....	17
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE COMITÉ DE ÉTICA.....	21
ANEXO 2: IMAGEN LINFOGAMMAGRAFÍA	22
ANEXO 3: IMAGEN RESPUESTA A QTN. RMN	23
ANEXO 4: CLASIFICACIÓN TNM	24
ANEXO 5: RESPUESTA MAMARIA A QTN SEGÚN SUBTIPO MOLECULAR.....	26

RESUMEN

OBJETIVO: Valorar la aplicación de la biopsia de ganglio centinela (BGC) tras quimioterapia neoadyuvante (QTN) en pacientes con cáncer de mama en función de la afectación axilar, el tamaño tumoral y por subtipos moleculares (SM).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 80 pacientes con cáncer de mama tratadas con QTN entre enero de 2017 y diciembre de 2019. En todas ellas se realizó BGC posterior a la QTN, completándose la linfadenectomía axilar en aquellas con metástasis (macrometástasis o micrometástasis). Clasificadas según el SM: 7 luminal A, 12 luminal B HER2-, 19 luminal B HER2+, 13 HER2+ no-luminal, y 29 triple-negativo.

RESULTADOS: La BGC se realizó en el 91,2% de los casos. La detección intraoperatoria del GC no se modificó por el subtipo molecular. La respuesta del tumor mamario a la QTN fue estadísticamente diferente entre los distintos subtipos moleculares ($\chi^2=11,133$; $gl=4$, $p=0,025$), obteniendo el porcentaje de respuestas completas más alto en el grupo HER2+ no luminal (69,2%).

CONCLUSIÓN: La BGC en mujeres con CM que han recibido QTN es un procedimiento factible y seguro, también en aquellas pacientes con afectación axilar previa siempre que se realice una completa evaluación de la respuesta ganglionar a la QTN. El subtipo molecular actúa como predictor del grado de respuesta tumoral a la QTN pero no disminuye la detección y la eficacia de la BGC.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the application of sentinel node biopsy (SNB) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with breast cancer based on axillary involvement, tumor size and molecular subtypes (MS).

MATERIAL AND METHODS: A prospective study involving 80 patients with SNB treated with NAC was carried out between January 2017 and December 2019. In all of them, the SNB was performed after the NAC, completing axillary lymphadenectomy in those with metastases (macrometastasis or micrometastasis). Classified according to MS: 7 luminal A; 12 luminal B HER2-, 19 luminal B HER2+, 13 HER2+ non-luminal and 29 triple-negative.

RESULTS: BGC was performed in 91.2% of cases. Intraoperative detection of SNB was not modified by the molecular subtype. The response of the mammary tumor to the NAC was statistically different between the different molecular subtypes ($\chi^2=11.133$; $gl=4$, $p=0.025$), with the percentage of complete responses being the highest in the non-luminal HER2 + group (69.2%).

CONCLUSIONS: Sentinel lymph node biopsy in women with breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy is a feasible and safe procedure also in those patients with previous axillary involvement provided that a complete evaluation of the lymph node response to NAC is performed. SM is a predictor of the degree of tumor response to NAC, but it does not decrease the detection and efficacy of BGC.

PALABRAS CLAVE/ KEYWORDS

Ganglio centinela, Quimioterapia neoadyuvante, Cáncer mama localmente avanzado Subtipo molecular, Estadificación axilar / Sentinel node, Neoadjuvant chemotherapy, Locally advanced breast cancer, Molecular subtypes, Axillary staging.

I. INTRODUCCIÓN

I.A Epidemiología del cáncer de mama

A nivel mundial el cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad, de manera que en el año 2018 la incidencia de nuevos casos fue de 18,1 millones conforme a los últimos datos disponibles dentro del proyecto GLOBOCAN. De ellos, un 11,6% correspondieron a los 2.088.849 casos de cáncer de mama de nuevo diagnóstico.(1)

En los 28 países de la Unión Europea la incidencia de cáncer en el mismo año 2018, fue de 3.001.956 casos de los cuales 404.920 (13,5%) fueron cánceres de mama. La mortalidad por cáncer de mama fue de 98.755 muertes en una relación de mortalidad de 32,9/100.000.(2)

I.A.1 Epidemiología en España

El cáncer de mama representa la primera causa de cáncer invasivo en las mujeres españolas y conforme a los cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) se estima que en el año 2020 la incidencia será de 277.394 nuevos casos de cáncer, un número similar al del año 2019. De ellos, un 11,8% corresponden a los 32.953 casos de cáncer de mama.(3)

En los últimos 20 años el número de cánceres de mama ha experimentado un crecimiento constante debido al aumento poblacional, a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida. Sin embargo, son los avances terapéuticos de los últimos años los que permiten que la mortalidad en el año 2019 fuera tan sólo de 6.621 pacientes siendo la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este tumor del 82,8%. La tasa de mortalidad es de 14 casos / 100.000 habitantes / año, que es la menor de la UE. Así el cáncer de mama es de los de mayor prevalencia a los 5 años de todos los cánceres, siendo de 129.928 casos en 2018.(3)

I.A.2 Factores de Riesgo

El cáncer de mama es hormonodependiente en un porcentaje superior al 70%. De manera que aquellos factores que suponen una mayor exposición de la glándula a mamaria a los estrógenos circulantes incrementan el riesgo de presentarlo.(4)

Así, los factores de riesgo más importantes incluyen: predisposición genética, exposición a estrógenos (tanto endógenos como exógenos), radiaciones, baja paridad, antecedentes de hiperplasia atípica y alta densidad mamaria. La dieta occidental,

obesidad y el consumo de alcohol también contribuyen a la creciente incidencia de cáncer de mama.(5)

I.B Screening y diagnóstico del cáncer de mama

I.B.1 Screening del cáncer de mama en la Unión Europea y en Castilla y León

Los 28 países de la Unión Europea desarrollan desde hace años programas de detección de cáncer de mama en etapas preclínicas siguiendo las recomendaciones de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama (6)(7). En dichas guías se establece la realización de una mamografía de cribado, con recomendación más fuerte para mujeres de edad entre 50-69 años y con recomendaciones condicionales para mujeres de grupos de edad más jóvenes (7). Sin embargo, no hay consenso sobre el efecto exacto de la mamografía sobre la reducción de la mortalidad por esta enfermedad.(8)

Igualmente la Junta de Castilla y León dispone de su "*Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama en Castilla y León*" ofreciendo la posibilidad de realizar un estudio mamográfico a todas las mujeres con edades comprendidas entre los 45 y 69 años. Deben repetirse las mamografías periódicamente, en general cada dos años.(9)

I.B.2 Diagnóstico clínico y radiológico del cáncer de mama

El diagnóstico de cáncer de mama se basa en el examen clínico en combinación con pruebas de imágenes (mamografía, ecografía, resonancia magnética) y se confirma por evaluación patológica (biopsia).

El **examen clínico** se basa principalmente de una adecuada palpación de la mama y de la axila para detectar no sólo la presencia de nodularidad en la mama sino también de ganglios linfáticos regionales. Se complementa con **técnicas de imagen** donde la mamografía es la técnica inicial de elección por su alta sensibilidad y disponibilidad. La ecografía también tiene un papel importante tanto en la mama como en la axila.(10)

I.C Diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama

El diagnóstico anatomopatológico final se realiza de acuerdo con la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11) y siguiendo la 8ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC).(12)(13)

Hoy en día podemos decir que la clasificación TNM (Anexo 4) para el cáncer de mama ha perdido la relevancia que tenía en detrimento de la clasificación molecular, expuesta más adelante.

I.D Estudio de extensión del cáncer de mama

En estadios precoces con enfermedad confinada en la mama (estadio I y II) se ha demostrado que no existe ningún beneficio adicional salvo en el caso de que existan signos o síntomas de enfermedad metastásica. En pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3 ó N1-N3) sí que se recomienda realizar una ecografía abdominal para valorar afectación hepática así como una gammagrafía ósea para valorar afectación ósea metastásica.(14)

I.E Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama gira en torno al abordaje local del tumor con cirugía, radioterapia (o ambas) y/o un tratamiento sistémico con quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica, o la combinación de varias. En cuanto al tipo de cirugía siempre se trata de ser lo más conservador posible buscando tumorectomías asociadas a radioterapia, tratando así de evitar una mastectomía completa, que supone mayor morbilidad para la paciente. En cualquier caso, la selección del tratamiento es decisión individualizada y se adapta a los factores pronósticos y predictivos de cada caso siempre teniendo en cuenta la edad y las circunstancias asociadas a cada paciente así como su opinión y preferencias personales.

La existencia en los hospitales de comités multidisciplinares específicos del cáncer de mama facilita la elección del tratamiento para cada uno de los pacientes.

I.E.1 Estadificación ganglionar del cáncer de mama. La técnica del ganglio centinela.

La biopsia del ganglio centinela (BGC) desde la publicación en 2001 de consensos multidisciplinarios supone la técnica de elección en la estadificación ganglionar del cáncer de mama (CM) en estadios iniciales sustituyendo al vaciamiento axilar sistemático(15)(16). En todo este proceso la Medicina Nuclear ha tenido un papel principal tanto nacional como internacional.

El GC es el primer ganglio linfático de una cadena, en este caso mamaria-axilar, que recibe el flujo linfático de un tumor primario. Supone, por lo tanto, la primera vía de drenaje de células tumorales.

La técnica está constituida por varias fases: inyección del trazador (dosis de 74-185MBq de 99mTc-nanopartículas peritumoral, intratumoral o periareolar), visualización del drenaje en la gammacámara (linfogammagrafía), la exéresis del

ganglio centinela en quirófano y, finalmente, el análisis anatomopatológico que determina la existencia o no de metástasis en el ganglio centinela.

Una vez extraído el ganglio centinela la siguiente fase es su análisis histopatológico mediante la técnica OSNA que mide la expresión de la citoqueratina 19 (CK19) en la totalidad del ganglio centinela. Es posible cuantificar el número de copias de la CK19 y determinar la existencia de o no de metástasis. En aquellos casos en que se detecte la existencia de metástasis el cirujano procederá a realizar un vaciamiento ganglionar o linfadenectomía, todo en el mismo procedimiento quirúrgico.

La principal finalidad de la BGC no es otra que evitar una linfadenectomía axilar completa en casos en los que no fuese necesario, y realizarlas, por tanto, exclusivamente en pacientes que así lo requieran.

I.E.2 Estadificación ganglionar del cáncer de mama. Indicaciones en QTN

Las indicaciones de la técnica de GC se han ido ampliado desde sus inicios, en que estaba limitado a tumores de hasta 3cm, a cualquier tamaño tumoral siempre y cuando exista una exploración (física y ecográfica) negativa de la axila(16). No obstante, en tumores de gran tamaño, hay más dudas en cuanto a su seguridad y eficacia ya que las probabilidades de metástasis giran en torno a 50% en el grupo de pacientes de axila clínica negativa.

Con la incorporación de la quimioterapia neoadyuvante (QTN) es posible reducir el tamaño del tumor e incluso eliminar todas las células tumorales facilitando la cirugía conservadora en mujeres donde la mastectomía suponía la única opción quirúrgica. En el mismo enfoque conservador, se reintroduce la posibilidad de realizar la BGC en estas pacientes con QTN. Así, en la actualidad la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica recomienda la utilización de la técnica del GC postQTN, siempre que exista respuesta clínica y radiológica completa a nivel axilar.(18)

I.F Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

I.F.1 Radioterapia

Es prácticamente obligada tras un tratamiento quirúrgico conservador y, a veces, se emplea como complemento de la mastectomía dependiendo de la afectación local y regional. Puede ser tanto externa como interna y consiste en colocar sustancias radiactivas cerca o dentro del tumor.

I.F.2 Quimioterapia

Consiste en la administración de medicamentos, generalmente por vía intravenosa, con la intención de eliminar (complementando a los tratamientos locales de cirugía y radioterapia) las células cancerosas que pueda haber por todo el cuerpo.

I.F.3 Terapia Hormonal

Cuando las células cancerígenas conservan la capacidad de responder a los cambios hormonales, pueden ser atacadas si las hormonas que estimulan su desarrollo se suprimen o se administran medicamentos que contrarresten su efecto sobre el crecimiento. Los fármacos más utilizados son Tamoxifeno e inhibidores de Aromatasa.

I.F.4 Terapia Biológica

Tienen mucha utilidad para los cánceres con especial sobreexpresión de HER2. En estos se puede usar Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige específicamente contra el receptor Her2. Útil tanto en estadios precoces como avanzados de la enfermedad.

I.G Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama

La neoadyuvancia se ha convertido en una opción cada vez más extendida como paso previo a la cirugía en la mayoría de los centros de nuestro país. Y, en este contexto, la valoración axilar mediante biopsia del GC también se ha incorporado al proceso de estadificación del CM.(19)

1.G.1 Indicación pre- o posquimioterapia neoadyuvante

En la mayoría de la práctica clínica en nuestro país se realiza la biopsia del GC en el momento de la cirugía tras la neoadyuvancia, sin embargo existen centros que prefieren realizarla en el momento de estadificación inicial. Ambas estrategias resultan válidas, puesto que cumplen con el objetivo principal de la biopsia del GC que es evitar linfadenectomías axilares innecesarias en mujeres con ausencia de enfermedad ganglionar, aunque es obvio que existen diferencias importantes a considerar.(19)

Realizar la biopsia del GC a final de la neoadyuvancia permite que el procedimiento se lleva a cabo en un solo acto quirúrgico siendo factible utilizar la técnica OSNA intraoperatoria para el estudio del GC. Aparte de esta ventaja, se añade la posibilidad de rescatar a aquellas mujeres con afectación ganglionar al diagnóstico que han respondido completamente a la quimioterapia, que ocurre en un 33-50% de las pacientes. (20)

II. OBJETIVOS

1. Valorar la aplicación de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.
2. Utilidad de la QTN en pacientes con afectación axilar, tamaños tumorales grandes según subtipos moleculares.
3. Porcentaje de detección de ganglio centinela en axila positiva y en axila negativa previa a QTN.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. A Selección de los pacientes

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los casos de cáncer de mama que habían recibido quimioterapia neoadyuvante (QTN) derivados para realizar la estadificación ganglionar mediante la técnica del ganglio centinela entre enero de 2016 y diciembre de 2019. Las pacientes fueron derivadas al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid para llevar a cabo el procedimiento.

Fueron criterios de inclusión la respuesta completa axilar a la QTN, la ausencia de metástasis a distancia, y el consentimiento informado firmado por la paciente para realizar el procedimiento.

Criterios de exclusión

Se excluyen las pacientes en que persiste o existe afectación metastásica axilar tras finalizar la QTN, la existencia de metástasis a distancia o que no quieren que se realice el procedimiento.

III. B Estadificación inicial del cáncer de mama

Las pacientes se estadificaron según la clasificación internacional TNM (Anexo 4). Para estudiar la afectación local y regional se llevó a cabo una exploración física a nivel mamario y axilar, seguida de mamografía, ecografía y resonancia magnética. Además, se efectuó biopsia del tumor con aguja gruesa guiada ecográficamente, asociando la implantación un marcador *coil* de detección favoreciendo así el control de respuesta a QTN en las pruebas de imagen, sirviendo también de guía en una ulterior cirugía guiada mediante ecógrafo. El estudio metastásico se completó con ecografía abdominal, radiografía de tórax y gammagrafía ósea de cuerpo completo.

Por otro lado, se realizó punción aspirativa guiada ecográficamente en aquellos casos que presentaran adenopatías axilares con sospecha de metástasis.

III. C Clasificación molecular del cáncer de mama

Las pacientes se clasificaron en 5 grupos en base a los marcadores biológicos y moleculares del tumor y siguiendo la guía de práctica clínica del manejo de cáncer de mama de la ESMO (European Society of Medical Oncology), En concreto: receptores de estrogénos (RE), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) detectado con la técnica de hibridación in situ (FISH), índice Ki-67 y receptores de progestágenos (RP).(18)

LUMINAL A	LUMINAL B HER 2 -	LUMINAL B HER 2 +	HER 2 +	TRIPLE NEGATIVO
<ul style="list-style-type: none"> •RE positivos •HER2 negativo •Ki67 <20% •RP >20% 	<ul style="list-style-type: none"> •RE positivos •HER2 negativo •Ki67 >20% •RP <20% 	<ul style="list-style-type: none"> •RE positivos •HER2 positivo •Ki67 >20% •RP <20% 	<ul style="list-style-type: none"> •RE negativo •HER2 positivo •Ki67 negativo •RP negativo 	<ul style="list-style-type: none"> •RE negativo •HER2 negativo •RP negativo

Figura 1. Clasificación inmunohistoquímica de subtipos moleculares

III. D Quimioterapia neoadyuvante

Se determinó la pauta de QTN en función de las características físicas de las pacientes así como el estudio biológico-molecular del propio tumor.

En aquellos casos con **receptores HER2 negativos**, se administró en primer lugar 4 ciclos de FEC (5-fluoracilo a dosis de 600 mg/m², epirrubicina a dosis de 90 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 600 mg/m²) durante 21 días, seguido de docetaxel (taxotere®) a dosis de 100 mg/m² (4 ciclos cada 21 días) asociando factor estimulador de colonias (neupogen®).

En aquellos casos con **receptores HER2 positivos** se administró una pauta con paclitaxel (taxol®) a dosis de 80 mg/m² semanal, durante 12 semanas, seguido de 4 ciclos de FEC a dosis iguales que HER 2 negativos durante el mismo tiempo. Asociando el trastuzumab (herceptin®) con una primera dosis de carga inicial de 4 mg/kg, seguido de una dosis de 2 mg/kg semanal mantenida durante doce meses.

III. E Respuesta clínico-radiológica a la QTN

Se llevaron a cabo exploraciones físicas de la mama y de la axila a lo largo de todo el tratamiento QTN, y, una vez finalizado este, se realizó estudio completo mediante mamografía, ecografía y resonancia magnética (Anexo 3) de ambas mamas y

axilas. Las pacientes se ordenaron en tres grupos según su respuesta clínica y radiológica (completa, parcial, o no respuesta) a nivel mamario y axilar.

No existió indicación de BGC en aquellos casos con afectación axilar previa a la QTN que no respondieron completamente a la misma. En estos, se realizó cirugía axilar completa.

III. F Cirugía mamaria

El objetivo fue poder realizar cirugía conservadora de la mama en el mayor número de casos posible. Así se realizaron tumorectomía sirviéndose *del marcador coil* colocado en el diagnóstico. Cuando la cirugía conservadora estaba contraindicada por la extensión del tumor se practicó mastectomía.

III. G Estadificación axilar

El procedimiento de la biopsia se efectuó mediante la técnica isotópica exclusivamente sin añadir ningún colorante a una dosis de 74-185MBq de ^{99m}Tc - nanocoloide de albúmina (nanocoll®). Se llevó a cabo una inyección isotópica tipo peritumoral en los casos con respuesta parcial, y en el cuadrante de la propia lesión para pacientes con respuesta completa. Para terminar con esta primera fase, se realizó una linfogammagrafía preoperatoria el día previo a la cirugía en todas las pacientes (Anexo 2).

En el quirófano se utilizó la sonda gammadectora (modelo gammafinder®) para discernir la mayor actividad de entre los diferentes GC que se analizaban. No obstante, también se realizó exploración intraoperatoria de la axila.

Con la técnica OSNA de amplificación de la citoqueratina-19 se estudiaron los GC más activos enviándose para análisis histopatológico. Se determina la existencia de micrometástasis o macrometástasis dependiendo del total de copias de CK. Así, micrometástasis implica de 250 a 5.000 copias de CK19 y macrometástasis >5.000 copias.

Se realizó linfadenectomía en todos los casos en que el resultado del GC fue micrometástasis, macrometástasis, o existió sospecha clínica de metástasis axilar.

III. H Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en Excel y SPSS 23.0 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo, donde las variables continuas se expresaron como medidas de tendencia central (la media) y de dispersión (rango) comparándose

mediante el test de la «t» de Student para muestras no emparejadas. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon utilizando el test de «chi-cuadrado» con tablas de contingencia o pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis). Se utilizaron los residuos estandarizados de chi-cuadrado para conocer en qué grupo o grupos se localizaba la asociación o tendencia a ella en caso de que ésta se determinara. Se aceptó un error alfa de 0,05. P-valor <0,05.

IV. RESULTADOS

Resultados tras estudiar a 80 mujeres que previamente había recibido quimioterapia neoadyuvante de su cáncer de mama.

Las características clínicas y patológicas de las pacientes están reflejadas en la Tabla 1. Con una edad media de 50 años (rango 30-75), el cáncer de tipo ductal infiltrante es el más frecuente (87,5% de los casos).

EDAD (AÑOS) MEDIA (RANGO)	50 (30-75)
TIPO DUCTAL INFILTRANTE	70 (87,5%)
MULTIFOCAL CDI	7 (8,8%)
LOBULILLAR INFILTRANTE	5 (6,2%)
Otros	2 (2,5%)
SUBTIPOS MOLECULARES	
Luminal A (RE+, RP<20%, HER2-, Ki67<14%)	3 (3,8%)
Luminal B (RE+, HER2-, Ki67>14% o RP<20%)	16 (20,0%)
Luminal B (RE+, HER2+, cualquier Ki67 o RP)	19 (23,8%)
HER2+ (RE-, RP-)	13 (16,3%)
Triple negativo (RE-, RP-, HER2-)	29 (36,3%)
RECEPTORES ESTROGÉNICOS	38 (47,5%)
PROGESTÁGENOS	26 (32,5%)
p53+	38 (47,5%)
Ki67 >14%	71 (88,8%)
HER 2+ STATUS	32 (40,0%)
TAMAÑO TUMORAL CLÍNICO.(mm) MEDIA (RANGO)	28,4 (12-83)
TAMAÑO TUMORAL FINAL.(mm) MEDIA (RANGO)	15,3 (2-70)
NÚMERO DE GC EXTIRPADOS. MEDIA (RANGO)	1,35 (0-4)
NÚMERO DE GANGLIOS DE LFA. MEDIA (RANGO)	14 (5-26)

NÚMERO DE GANGLIOS POSITIVOS DE LFA. MEDIA (RANGO)	0,97 (0-7)
cN0-pN0-pNmic	40/45 (88,9%)
cN0-pN+	5/45 (11,1%)
cN+-pN0-pNmic	23/35 (65,7%)
cN+-pN+	12/35 (34,3%)

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de las pacientes. cN0: Axila clínica negativa; cN+: Axila clínica positiva; pN: Axila post-linfadenectomía; pNmic: Axila post-linfadenectomía positiva para micrometásis.

IV. A. Motivo o indicación de la Quimioterapia Neoadyuvante (QTN).

Las pacientes fueron subsidiarias de QTN en un 43,7% de las pacientes por la presencia de adenopatías metastásicas axilares (35/80=43,7%).

De las 45 restantes, sin afectación axilar, el criterio de indicación fue: tumores de gran tamaño >3 cm (20/45= 44,4%); subtipo molecular susceptible de buena respuesta a la QTN (triple negativo 16/45= 35,6%; Her2 positivo 9/45= 20,0%).

En todos los casos con afectación ganglionar previa, desde el punto de vista radiológico, se evidenció una respuesta radiológica a nivel ganglionar.

Axila positiva	Tumores >3cm	Triple Negativo	Her 2 positivo
35 (43,7%)	20 (44,4%)	16 (35,6%)	9 (20%)

Figura 2. Criterios de indicación de QTN.

IV. B Porcentaje de detección del Ganglio Centinela en la linfogammagrafía y en el quirófano.

En la gammagrafía se apreció drenaje axilar del mismo lado del tumor en 73 las 80 mujeres (91,2%). En aquellos con axila positiva previa a la QTN se detectó en 31 de 35 mujeres (88,6%) y en aquellas con axila negativa previa a la QTN se detectó en 42 de 45 (93,3%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2=0,552$;gl=1;p=0,457).

En los casos donde no hubo detección en la gammagrafía se procedió al vaciamiento axilar siendo negativa en 5 de los 7 casos (pN0) y positiva en 2 casos (pN2 y pN3).

IV. C Resultado histopatológico de la biopsia del Ganglio Centinela

Dentro de los ganglios negativos solo se detectó macrometástasis tras el vaciamiento axilar en 4 pacientes (todos ellos de axila previa +) de las 22 en las que se realizó. Esto daría una tasa de falsos negativos de 18,2% (4/22). Si añadimos los 3 casos con micrometástasis que finalmente presentaron macrometástasis en otros ganglios se alcanzaría una tasa de tan solo del 11,11% (3/27).

En los 5 casos con detección de macrometástasis se realizó linfadenectomía a la totalidad detectando 5 casos positivos (4 ypN1a, 1ypN2a).

Todo lo expuesto se resume en la figura 3 con un número total de 80 pacientes (n=80).

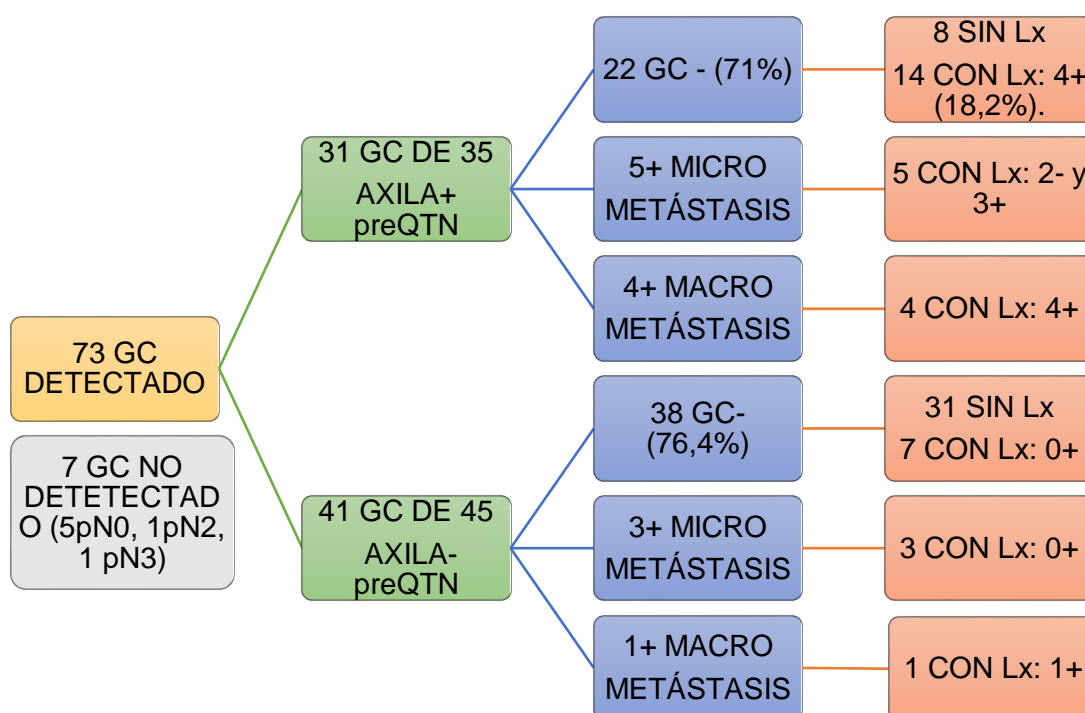


Figura 3. Resultados histopatológicos. Lx: linfadenectomía. GC: Ganglio centinela.

IV. D Subtipos moleculares

En la tabla 2 se presentan los resultados de las pacientes en función del subtipo molecular.

En la **detección intraoperatoria** del GC no existieron diferencias entre los subtipos moleculares ($\chi^2=5,612; gl=4; p=0,230$). Sí se encontraron diferencias significativas ($\chi^2=11,820; gl=4; p=0,019$) por el subtipo Luminal B Her2+ para la positividad de la axila previa QT.

La respuesta del tumor mamario a la QTN fue diferente entre los distintos subtipos moleculares con resultados estadísticamente significativos ($\chi^2=11,133$;gl=4,p=0,025), obteniendo el menor porcentaje de respuesta en el luminal A (14,3%) y el más alto en el grupo HER2+ no luminal (69,2%). De entre las respuestas parciales la más alta se detectó en el luminal A con un 57,1%. El subtipo que alcanzó un valor más alto de no respuesta a QTN fue el luminal A con un 28,6% (Anexo 4).

El número de GC extirpados fue superior en el triple negativo 1,41 si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2=5,612$;gl=4;p=0,230). No obstante, el subtipo molecular no influyó estadísticamente en el número de ganglios extirpados en los casos en los que se llevó a cabo la linfadenectomía.

En cuanto a metástasis ganglionares, en las 45 pacientes sin afectación axilar pre-QTN (cN0), solo 5 presentaron macrometástasis a nivel axilar tras la cirugía (11,1%). Destacan los 3 del grupo triple negativo con un 10,34% (3/29). En las 35 con afectación axilar pre-QTN (cN+), un 34,3% presentaron metástasis ganglionares (12 casos), destacando los dos únicos casos aislados de HER2+ tanto Luminal B como No luminal.

Del total del grupo triple negativo un 24,1% (7/29) de los pacientes presentaron metástasis ganglionares.

n=80	Total	LUMINAL A (n=7)	LUMINAL B HER2- (n=12)	LUMINAL B HER2+ (n=19)	HER2+ (n=13)	TRIPLE NEGATIVO (n=29)
Edad	50 (30-75)	50,7 (30-71)	51,8 (33-75)	51,9 (33-73)	54,6 (34-74)	52,1 (34-69)
cT1c	15 (18,8%)	1	1	1	2	10
cT2	55 (68,8%)	5	10	15	7	18
cT3	10 (12,4%)	1	1	3	4	1
cN0	45 (56,3%)	3	7	7	5	23
cN1-N2	35 (43,7%)	4	5	12	8	6
yp NO TUMOR	38 (47,5%)	1	3	10	9	15

ypTis	3 (3,8%)	0	0	1	1	1
ypT1	32 (40%)	4	8	5	3	12
ypT2	4 (5%)	0	1	2	0	1
ypT3	3 (3,7%)	2	0	1	0	0
ypN0	56 (70,0%)	2	7	15	11	21
ypN1mic	7(8,8%)	1	2	3	0	1
ypN1	11 (13,8%)	2	2	1	0	6
ypN2	6 (7,5%)	2	1	0	2	1
Respuesta Completa	38 (47,5%)	1 (14,3%)	3 (25,0%)	10 (52,6%)	9 (69,2%)	15 (51,7%)
Respuesta Parcial	35 (43,8%)	4 (57,1%)	8 (66,7%)	6 (31,6%)	4 (30,8%)	13 (44,8%)
No respuesta a QTN	7 (8,7%)	2 (28,6%)	1 (8,3%)	3 (15,7%)	0	1 (3,4%)
Nº GCs extirpados	1,35 (0-4)	1,33 (1-2)	1,38 (0-4)	1,21 (0-3)	1,31 (0-3)	1,41 (0-3)
cN0-ypN0-ypNmic	40/45 (88,9%)	2	7	7	4	20
cN0-ypN+	5/45 (11,1%)	1	0	0	1	3
cN+-ypN0-ypNmic	23/35 (65,7%)	1	2	11	7	2
cN+-ypN+	12/35 (34,3%)	3	3	1	1	4

Tabla 2. Resultados según subtipos moleculares. Edad: no diferencias significativas entre los grupos ($\chi^2=1,085, gl=4, p=0,897$). yp: postQTN.

IV. E Tipo de Cirugía

Tras las QTN, favorecido por la reducción de los tamaños tumorales, fue posible realizar un tratamiento conservador de la mama con la exéresis únicamente del tumor (tumorectomía) o de un cuadrante de la mama (cuadrantectomía) en 65/80 mujeres (81%).

A nivel de la axila se realizó un vaciamiento ganglionar en 40/80 mujeres (50,0%). Este dato incluye las 7 en que no se localizó el GC.

IV. F Resultado histológico a nivel mamario tras la QTN. Tamaño tumoral

Los tamaños tumorales preQT no presentaban diferencias significativas entre subtipos moleculares ($\chi^2=7,334, gl=4, p=0,119$).

Se objetiva **respuesta completa** histológica tras la QTN en 38 de las 80 mujeres (47,5% ypT0). De ellas 69,2% son HER2+ No luminal, 52,6% Luminal B HER2+ y 51,7% triple negativo. Obteniendo diferencias significativas ($\chi^2=11,133, gl=4, p=0,025$) en los subtipos Luminal B Her2+, el HER2+ No luminal, y el triple negativo.

Se apreció **respuesta parcial** con tamaños tumorales ypTis, ypT1a, ypT1b o ypT1c, en 35 casos (43,7%); y sólo en 7 casos los tamaños tumorales fueron superiores a 2cm (ypT2, ypT3). En el tamaño tumoral final (15,3 mm de media) se excluyen los 38 casos sin tumor residual (ypT0) (Anexo 5).

V. DISCUSIÓN

En nuestra casuística la detección del GC se determinó en 91,2% de los casos, siendo superior en aquellos casos sin afectación ganglionar previa (93,3%) que con afectación (88,6%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Nuestros datos son ligeramente inferiores a otros grupos que muestran porcentajes superiores de detección en caso de no afectación ganglionar previa (97,4%) y de afectación previa (93-95%) (17)(19). Achacamos esa diferencia a que en nuestra casuística no se reevaluó con resonancia a todas las pacientes al finalizar la QTN lo cual nos lleva a mayor posibilidad de clasificación incompleta de las pacientes. En cualquier caso consideramos que siguen siendo niveles más que óptimos.

Registramos 4 falsos negativos lo que da como resultado un porcentaje de 18,2% de falsos negativos, todos correspondientes al grupo con afectación axilar previa QTN. Estos datos son bastante similares a las tasas de otros grupos (21)(22) que llegan a alcanzar un 20,8-22,0% de falsos negativos. Es de reseñar la tasa del 0% en el grupo sin afectación ganglionar previa a QTN lo cual pone de manifiesto la seguridad de la técnica en este grupo.

En nuestra experiencia, en el grupo con afectación axilar previa, es importante que se complete la linfadenectomía en caso de que el GC presente micrometástasis, puesto que un porcentaje relevante se encontraron metástasis en otros ganglios. Este hecho guarda relación con el número de GCs que se extirpen en el procedimiento, de manera que ya en los últimos casos estamos marcando el ganglio metastásico con un marcador radiológico previamente a la QTN y así garantizar su exéresis en el procedimiento quirúrgico (17). Por todo lo expuesto, estamos de acuerdo con las conclusiones de Fontein DBY et al. (23) y de Boughey JC et al. (24) en que una vez

finalizado el tratamiento neoadyuvante debe realizarse una completa evaluación axilar y, sólo entonces, será seguro y estará indicada la BGC.

Según nuestros resultados, el subtipo molecular si funciona como factor discriminativo para la respuesta tumoral a la QTN con tasas de respuesta completa del 69% en HER2+ no luminal y en torno a 52% en luminal B HER2+ y triple negativo. Coincidimos en estos datos con los estudios (22)(21) aunque estos hacen una clasificación diferente al unir dentro de los luminal A a los luminal B HER2- (17). También coincidimos con Li F et al. (25) en que la respuesta completa es mayor en HER2+ y triple negativo.

Mientras que en tumores grandes (>3 cm) es esperable una afectación patológica (ypN+) del 50%, nosotros observamos que tras QTN solo llega a un 11,1 % en aquellas sin afectación clínica previa (cN0). Nuestros números, en este caso, coinciden con Navarro et al. (19,7%) (26). Por otro lado, en las mujeres con afectación clínica axilar (cN+), detectamos un porcentaje tras QTN de solo del 34,3%. Teniendo en cuenta ambos porcentajes, la respuesta completa suma un total de 66%, superando a otros grupos que alcanzaron valores de 40-42% (27) (28). Esto revela la gran importancia de la BGC para evitar linfadenectomías innecesarias.

Si nos atenemos a los subtipos moleculares que obtuvieron respuesta completa (cN+-pN0), nuestros resultados fueron del 92% en el luminal B HER2+ (11/12) y del 87,5% en el HER2+ no luminal (7/8). Estos son superiores a los del grupo (21) que son de 24% del luminal A, 51,6% luminal B, 51,7% HER2+, y del 58,5% en el triple negativo. Sin embargo, en nuestro caso el triple negativo solo alcanzó el 33% de respuesta (2/6). Entendemos estas diferencias como variaciones de la casuística o diferentes estrategias de tratamiento.

VI. CONCLUSIONES

1. La biopsia del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante es un procedimiento factible y seguro.
2. Es seguro utilizar la BGC también en mujeres con afectación ganglionar previa siempre que se realice una completa evaluación clínica y radiológica de la respuesta ganglionar a la QTN.
3. El subtipo molecular es un factor predictivo del grado de respuesta tumoral a la QTN en el cáncer de mama pero no disminuye la detección y la eficacia de la BGC.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 de 2019;144(8):1941-53.
2. European Cancer Information System [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
3. Cifras_del_cancer_2020.pdf [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
4. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *The Oncologist*. 2003;8(4):326-34.
5. Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ, Johnson RH. Modifiable Risk Factors for the Development of Breast Cancer in Young Women. *Cancer J Sudbury Mass*. diciembre de 2018;24(6):275-84.
6. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. abril de 2008;19(4):614-22.
7. 2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf
8. Neamțiu L, Bocchi G, Ulutürk A, Bramesfeld A, Saz Parkinson Z, Dimitrova N, et al. European guidelines for breast cancer screening and diagnosis the European breast guidelines 2016; EUR 28360 EN; doi:10.2788/503032
9. Junta-de-Castilla-y-León.-Programa-de-detección-precoz-de-cancer-de-mama.pdf [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ascalema.es/wp-content/uploads/2014/10/Junta-de-Castilla-y-León.-Programa-de-detección-precoz-de-cancer-de-mama.pdf>
10. D'Orsi, C.J., Sickles, E.A., Mendelson, E.B. and Morris, E.A. (2013) ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. American College of Radiology, Reston, VA, USA.
11. WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4004>
12. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 08 de 2017;67(4):290-303.
13. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8.^a ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>

14. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol.* 1 de febrero de 2005;16(2):263-6.
15. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* octubre de 2010;11(10):927-33.
16. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.* 1 de enero de 2014;27(1):43-53.
17. Ruano Perez R, Ramos M, García-Talavera JR, Ramos Grande T, Rosero AS, González-Orus JM, et al. La biopsia del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama. Relación con los subtipos moleculares. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* 1 de noviembre de 2014;33(6):340-5.
18. 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.* agosto de 2019;30(8):1194-220.
19. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* 1 de enero de 2018;37(1):63-70.
20. Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second surgery for axillary lymph node dissection - The Breast [Internet]. [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(16\)30184-9/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(16)30184-9/fulltext)
21. Park S, Park JM, Cho JH, Park HS, Kim SI, Park B-W. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Cytologically Proven Node-positive Breast Cancer at Diagnosis. *Ann Surg Oncol.* 1 de septiembre de 2013;20(9):2858-65.
22. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The Role for Sentinel Lymph Node Dissection after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients who Present with Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 1 de octubre de 2012;19(10):3177-84.
23. Fontein DBY, van de Water W, Mieog JSD, Liefers G-J, van de Velde CJH. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy – Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 1 de mayo de 2013;39(5):417-24.
24. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With

- Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*. 9 de octubre de 2013;310(14):1455-61.
25. Li F, Ma L, Geng C, Liu C, Deng H, Yue M, et al. Analysis of the relevance between molecular subtypes and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer as well as its prognostic factors. *Pathol Res Pract*. agosto de 2018;214(8):1166-72.
 26. Navarro-Cecilia J, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Ferrol J, Ruíz-Mateas A, et al. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 1 de agosto de 2013;39(8):873-9.
 27. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santos CE, et al. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. 1 de mayo de 2012;31(3):117-23.
 28. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, Pastor-Pons E, García-García J, Chamorro-Santos CE, et al. Biopsia del ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable y ganglios axilares positivos al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. 1 de julio de 2013;32(4):240-5.

ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE COMITÉ DE ÉTICA



Avda. Ramón y Cajal, 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 16 de abril de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 16 de abril de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1749 TFG	LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTI- NELA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOAD- YUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA: RESULTADOS DE LOS ÚLTIMOS TRES AÑOS DE APLICACIÓN CLÍNICA	I.P.: FRANCISCO LOPEZ- LARA, RICARDO RUANO EQUIPO: JUAN NICOLÁS GU- TIÉRREZ MEDICINA NUCLEAR
-------------------	--	---

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

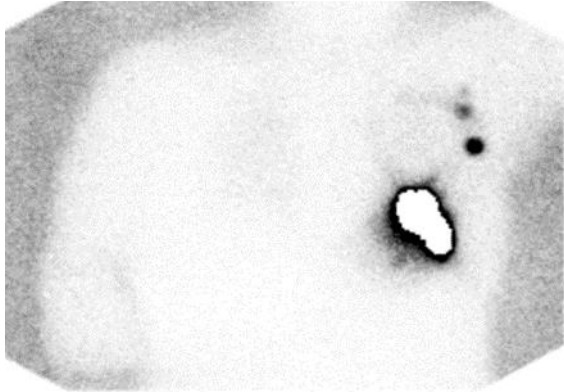
Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

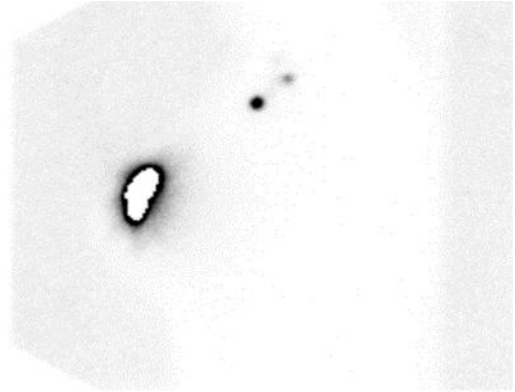
Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

ANEXO 2: IMAGEN LINFOGAMMAGRAFÍA

Paciente A: Paciente con axila previa negativa. Se detectan 2-3 ganglios centinela en la linfogammagrafía. Imágenes en proyección anterior y lateral izquierda.

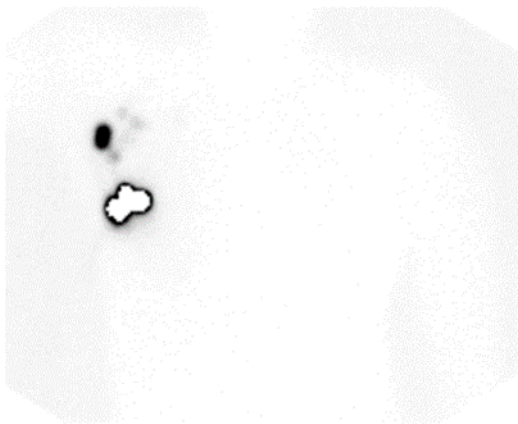


ANT

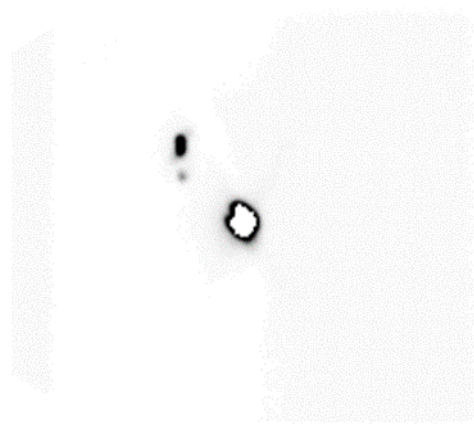


LI

Paciente B: Paciente con axila previa positiva. Se detectan 1-2 ganglios centinela en proyección anterior y lateral derecha.



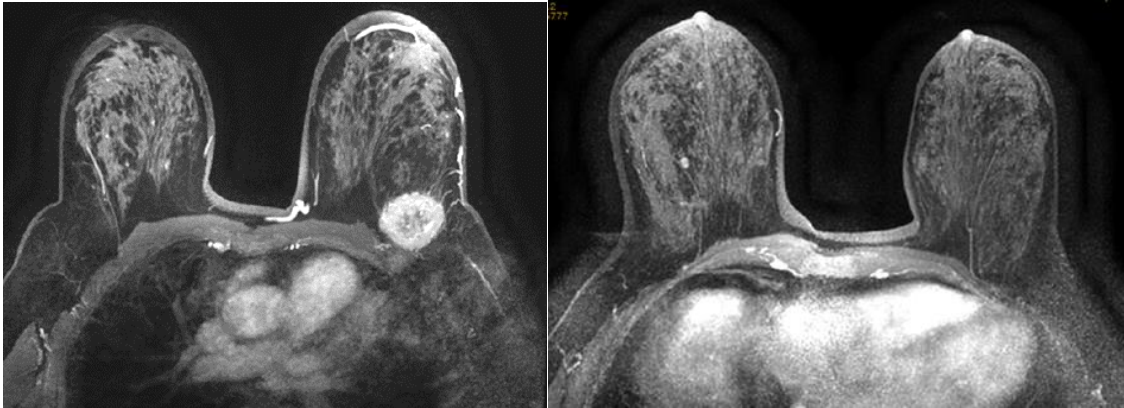
ANT 75M



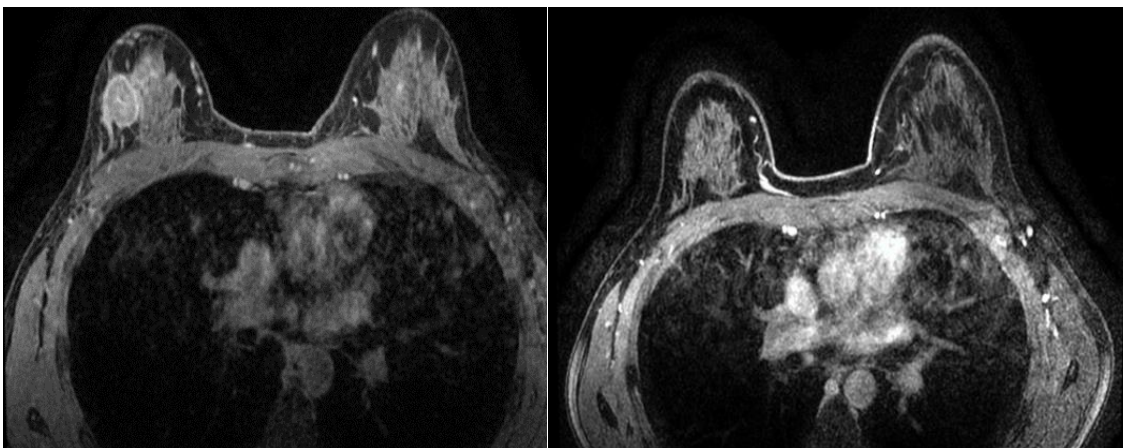
LD 75M

ANEXO 3: IMAGEN RESPUESTA A QTN. RMN

Paciente A: Tumor pre-QTN y respuesta completa a la QTN en la segunda imagen.



Paciente B: Tumor pre-QTN y respuesta completa a la QTN en la segunda imagen.



ANEXO 4: CLASIFICACIÓN TNM

Tabla1. Estadificación patológica pronóstica vigente para países sin acceso a biomarcadores

Stage 0	Tis	N0	M0	Stage IIIA	T0	N2	M0
Stage IA	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
Stage IIA	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	Stage IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Stage IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Stage IIIC	Any T	N3	M0
				Stage IV	Any T	Any N	M1

Tabla2. Estadificación patológica pronóstica actualizada

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage			
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0			
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA			
			Negative	Negative				
		Negative	Positive	Positive				
			Negative	Negative				
		G2	Positive	Positive		Positive		
				Negative		Negative		
	Negative		Positive	Positive				
			Negative	Negative				
	G3		Positive	Positive		Positive		
				Negative		Negative		
		Negative	Positive	Positive				
			Negative	Negative				
		T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive		Positive	Positive	IA
						Negative	Negative	
	Negative			Positive		Positive		
				Negative		Negative		
	G2		Positive	Positive		Positive		
				Negative		Negative		
G3	Positive	Positive	Positive					
		Negative	Negative					
G1	Positive	Positive	Positive	IA				
		Negative	Negative					
	Negative	Positive	Positive					
		Negative	Negative					
G2	Positive	Positive	Positive	IA				
		Negative	Negative					
	Negative	Positive	Positive					
		Negative	Negative					
G3	Positive	Positive	Positive	IA				
		Negative	Negative					
	Negative	Positive	Positive					
		Negative	Negative					

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IIB
			Negative	Positive	
		Negative		Negative	IIB
		Positive		Positive	
		G2	Positive	Positive	Positive
	Negative				IIB
	Negative			Positive	
			Negative	Positive	IIB
			Positive	Negative	
	G3		Positive	Positive	Positive
		Negative			IIB
		Negative		Positive	
			Negative	Negative	IIB
			Positive	Positive	

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	
		Negative		Negative	IIIA
		Positive		Positive	
		G2	Positive	Positive	Positive
	Negative				IIIA
	Negative			Positive	
			Negative	Positive	IIIA
			Positive	Negative	
	G3		Positive	Positive	Positive
		Negative			IIIA
		Negative		Positive	
			Negative	Positive	IIIA
			Positive	Negative	

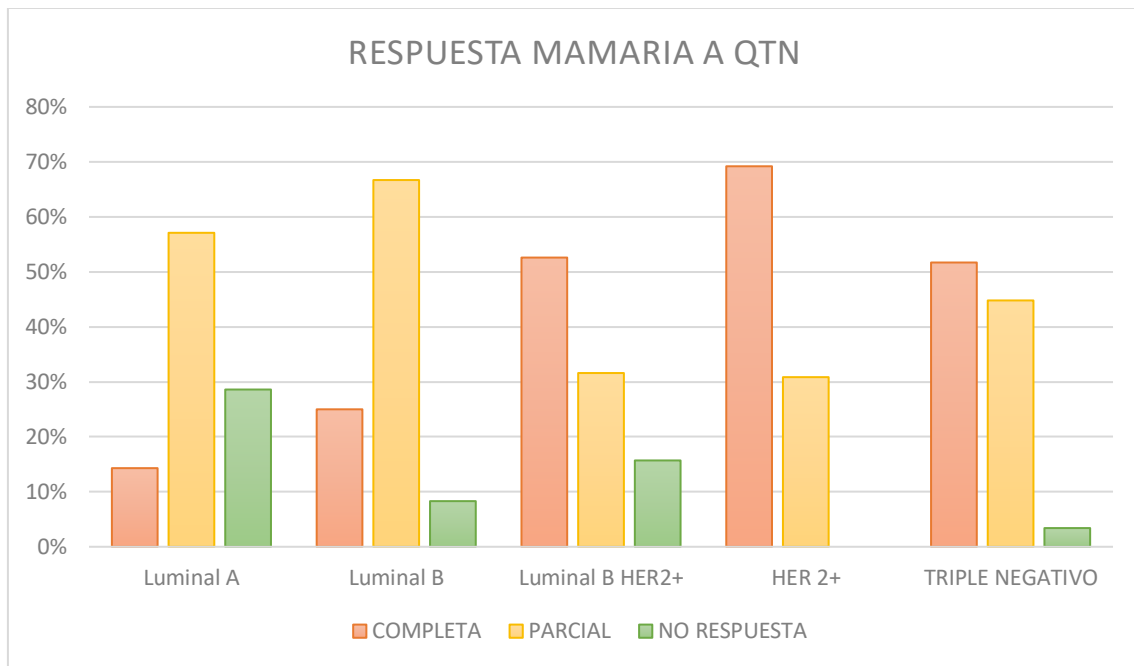
TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIIA	
				Negative	IIIB	
			Negative	Positive		Positive
		Negative		Positive	IIIC	
		Positive		Negative		
		G2	Positive	Positive	Positive	IIIA
	Negative				IIIB	
	Negative			Positive		Positive
			Negative	Positive	IIIC	
			Positive	Negative		
	G3		Positive	Positive	Positive	IIIB
		Negative			IIIB	
		Negative		Positive		Positive
			Negative	Positive	IIIC	
			Positive	Negative		
		Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any

*T1 incluyen T1mi.

***N1 incluye N1mic, por tanto T2N1micM0, T3N1mic y T4N1micM0 se consideran como T2N1M0, T3N1M0 y T4N1M0.

NCCN Clinical Practice Guide in Oncology (NCCN Guidelines). "Breast Cancer".
Version 3. 2020.

ANEXO 5: RESPUESTA MAMARIA A QTN SEGÚN SUBTIPO MOLECULAR



LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA: RESULTADOS DE LOS ÚLTIMOS 3 AÑOS DE APLICACIÓN CLÍNICA

AUTOR: JUAN DE NICOLÁS GUTIÉRREZ; TUTOR: PROF.DR.D.RICARDO RUANO PÉREZ

INTRODUCCIÓN

- El cáncer de mama representa la primera causa de cáncer invasivo en las mujeres españolas.
- La biopsia del ganglio centinela (BGC) supone la técnica de elección en la estadificación ganglionar del cáncer de mama (CM).
- Con la incorporación de la quimioterapia neoadyuvante (QTN) es posible reducir el tamaño del tumor facilitando la cirugía conservadora.

OBJETIVOS

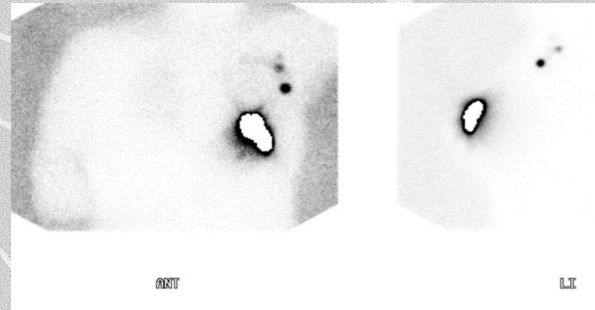
- Valorar la aplicación de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.
- Utilidad de la QTN en pacientes con afectación axilar, tamaños tumorales grandes según subtipos moleculares.
- Porcentaje de detección de ganglio centinela en axila positiva y en axila negativa previa a QTN.

MATERIAL Y MÉTODOS

DETECCIÓN GC Y LINFOGAMMAGRAFÍA

SONDA GAMMADETECTORA INTRAOPERATORIA

ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO



RESULTADOS

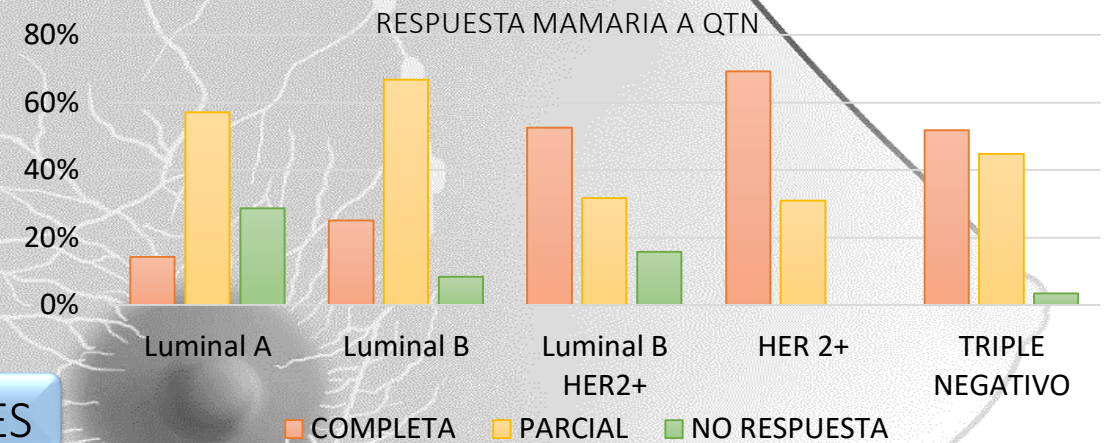
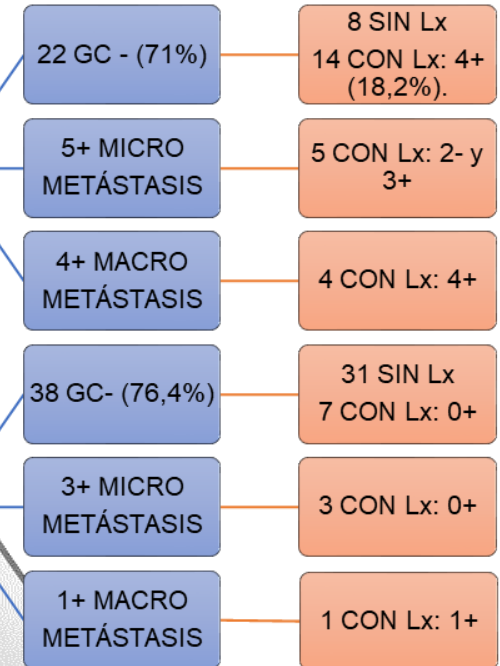
N=80

73 GC DETECTADO

7 GC NO DETECTADO (5pN0, 1pN2, 1pN3)

31 GC DE 35 AXILA+ preQTN

41 GC DE 45 AXILA- preQTN



CONCLUSIONES

- La biopsia del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante es un procedimiento factible y seguro.
- Es seguro utilizar la BGC también en mujeres con afectación ganglionar previa siempre que se realice una completa evaluación de respuesta a QTN.
- El subtipo molecular es un factor predictivo de respuesta tumoral a la QTN en cáncer de mama pero no disminuye la detección y la eficacia de la BGC.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol. 1 de enero de 2018;37(1):63-70.
- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 08 de 2017;67(4):290-303.
- 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. agosto de 2019;30(8):1194-220.