



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO MEDICINA.CURSO 2019-2020

LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN  
EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS  
PRECOCES. RESULTADOS EN SALUD.

**AUTORA: Rocío Costales Pavón**

**Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.**

**TUTOR: Prof. Dr. Ricardo Ruano Pérez**  
**Servicio de Medicina Nuclear. HCUV.**

## **ÍNDICE**

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3-9</b>
2.1 Incidencia y epidemiología.....	3
2.2 Diagnóstico.....	3
2.3 Patología molecular.....	5
2.4 Tratamiento.....	7
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>9-11</b>
4.1 Criterios de inclusión .....	9
4.2 Criterios de exclusión .....	11
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>12-18</b>
5.1 Características clínicas y patológicas.....	12
5.2 Localización del tumor primario.....	12
5.3 Subtipos moleculares.....	13
5.4 Tipos de inyección del trazador y porcentaje de reinyecciones.....	13
5.5 Detección del ganglio centinela en la linfogammagrafía....	14
5.6 Detección ganglio centinela en quirófano.....	14
5.7 Resultados histopatológicos del ganglio centinela y linfadenectomía .....	15
5.8 Estadificación ganglionar en función del tamaño tumoral y subtipo molecular.....	16
5.9 Tipo de cirugía realizada.....	17
5.10 Estadificación final tras la cirugía.....	17
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>19</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>20</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>22</b>

## **1. RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** El tratamiento actual del cáncer de mama en pacientes con estadios precoces se ha visto revolucionado en los últimos años por la instauración en la práctica clínica de la biopsia selectiva del ganglio centinela. El objetivo de mi estudio es valorar si efectivamente, la incorporación de la biopsia del ganglio centinela como parte del procedimiento a realizar en este tipo de pacientes confiere una buena práctica clínica y si efectivamente de cara a los resultados se evitan linfadenectomías radicales con la seguridad, además, de estar controlando la enfermedad.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron un total de 476 pacientes (desde enero de 2016 a diciembre de 2017) en las que se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela como método de estadificación axilar. Se establecieron los criterios de inclusión y de exclusión así como las variables.

**RESULTADOS:** Del total de 476 mujeres a estudio, sólo en 15 se tuvo que realizar a priori una linfadenectomía radical. De las 461 restantes donde si se biopsió el ganglio centinela y se envió a anatomía patológica a la espera de positividad de infiltración del mismo o no, un total de 382 se beneficiaron de la conservación de los ganglios axilares por resultado o bien negativo de invasión o bien de micrometástasis que no requerían seguir con la exéresis ganglionar. Las otras 79 mujeres restantes tuvieron que someterse a la intervención radical de la linfadenectomía por resultado de invasión metastática en el ganglio centinela, teniendo por tanto que optarse por el método más cruento para estadificar la enfermedad en estas pacientes.

**CONCLUSIONES:** La biopsia selectiva de ganglio centinela consiguió estadificar de forma adecuada a las pacientes evitando de forma global la realización de vaciamiento axilar en el 82,9% de las mujeres. El subtipo luminal B sin expresión de HER2 es el más frecuente desde que se tiene en cuenta el Ki67 para clasificarlos.

**PALABRAS CLAVE:** ganglio centinela, cáncer de mama, estadificación ganglionar, linfadenectomía axilar, método OSNA.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

### **2.1 INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA**

En 2018, la incidencia de nuevos cánceres de mama en 28 países de la Unión Europea fue 404.920, con una mortalidad de 32,9/100000, con 98.755 muertes predichas. (1)

La incidencia de cáncer ha aumentado desde la introducción de la mamografía como método de screening y, además, continúa creciendo con el envejecimiento de la población.

Hay un gradiente de edad pronunciado, en el que aproximadamente una cuarta parte de los cánceres de mama ocurren antes de los 50 años, y menos de un 5% ocurre antes de los 35. En la mayoría de los países occidentales, la tasa de mortalidad ha disminuido, especialmente entre los pacientes más jóvenes, debido al tratamiento mejorado y a la detección más temprana.(2,3)

En España el cáncer también es una de las principales causas de morbimortalidad, 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, parecida al número del año 2019. De ellos, casi un 12% corresponden al cáncer de mama. (4)

Aun así, el cáncer de mama representa la primera causa de cáncer invasivo en las mujeres españolas. Según datos recientes, 6.477 muertes se estiman anualmente en España debido a esta enfermedad. (5)

Los factores de riesgo más importantes incluyen: predisposición genética, exposición a estrógenos (tanto endógenos como exógenos), radiaciones, baja paridad, antecedentes de hiperplasia atípica, así como alta densidad mamaria. La dieta occidental, obesidad y el consumo de alcohol también contribuyen a la creciente incidencia de cáncer de mama. Lo que no se ha relacionado aún como un factor de riesgo es el hábito tabáquico. (6)

### **2.2. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de cáncer de mama se basa en el examen clínico en combinación con imágenes (ecografía, mamografía, RM) y se confirma por evaluación patológica (biopsia). El examen clínico consta de palpación tanto de la mama como de los ganglios linfáticos regionales. A su vez de la evaluación de metástasis a distancia, si fuese el caso (huesos, hígado y pulmones, que son los lugares donde dan metástasis este tipo de lesiones). (7)

De los 28 países de la UE, 25 estaban desarrollando o planeando (bien en curso o ya completado) programas de detección de cáncer de mama en etapas preclínicas. La iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama (ECIBC) ha desarrollado recomendaciones basadas en evidencia para la mamografía de detección, con recomendación más fuerte para mujeres de edad entre 50-69 años (siendo el máximo beneficio en esta edad) y con recomendaciones condicionales para mujeres de grupos de edad más jóvenes (8). Teniendo en cuenta las guías europeas, la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, lleva a cabo un “Programa de detección Precoz de Cáncer de Mama en Castilla y León”, cuyo objetivo no es otro que detectar precozmente los tumores malignos de mama de la comunidad, con el fin de disminuir la mortalidad por esta enfermedad y, por supuesto, tratar de mejorar la calidad de vida de las pacientes. De esta manera se ofrece la posibilidad de realizar un estudio mamográfico, de forma gratuita, a todas las mujeres residentes en la comunidad con edades comprendidas entre los 45 y los 69 años. (9)

En cuanto al tipo de mamografía, actualmente se recomienda la mamografía digital (con mayor sensibilidad para el diagnóstico). Después de completar exhaustivamente el estudio, el hallazgo se caracteriza según el léxico sugerido por Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS®):

-BIRADS1: considerado normal o negativo. 0% de probabilidad de malignidad. Nueva mamografía de screening a los 2 años.

-BIRADS 2: se considera también un hallazgo benigno con nueva mamografía de screening a los 2 años.

-BIRADS 3: hallazgo probablemente benigno, que sugiere una mamografía unilateral y/o proyecciones específicas en 6 y 12 meses y luego anual a los 2 ó 3 años para recategorizar como BI-RADS 2. Si hay cambios debe sugerirse estudio histológico.

-BIRADS 4 y 5: incluyen nódulos espiculados, microcalcificaciones y asimetrías focales sospechosas. Son hallazgos probablemente malignos y de alta sospecha de malignidad respectivamente y deben ser estudiados con histología.

-BIRADS 6: en pacientes con malignidad ya demostrada.

Siempre que la lesión sospechosa en mamografía sea visible en ultrasonido debe ser éste el método de elección (biopsia estereotáxica) para realizar la toma de muestra para el estudio histológico, ya que éste es un procedimiento más cómodo, más rápido y más barato para la paciente. (9)

Una vez confirmado el diagnóstico el cáncer se puede efectuar resonancia magnética para estudio de invasión. Este método está especialmente recomendado en

pacientes jóvenes o en pacientes con mamas densas. Existen algunas indicaciones de cuando realizar una RM, ya que no es una prueba que se realice como rutina y tiene sus propias recomendaciones:

- Cáncer de mama asociado a mutaciones BRCA
- Cánceres lobulares
- Mamas muy densas
- Sospecha de multifocalidad
- Antes de la terapia sistémica neoadyuvante, para evaluar la respuesta a esta terapia
- Cuando los hallazgos de las imágenes convencionales no son concluyentes.

El diagnóstico patológico final debe hacerse de acuerdo con el Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (10) y la octava edición del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) tumor, ganglios, metástasis (TNM). Este sistema de estadificación, aparte de la información puramente anatómica, incluye también información pronóstica relacionada con la biología tumoral (grado tumoral, receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PgR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y datos de expresión génica si están disponibles. (10)

### **2.3. PATOLOGÍA / BIOLOGÍA MOLECULAR**

Tradicionalmente los cánceres mamarios han sido clasificados en tipos ductal y lobulillar. Un pequeño porcentaje son "carcinomas de subtipo especial". La necesidad de distinguir diferentes grupos pronósticos entre pacientes con tumores de características similares o idénticas y el poder predecir la respuesta a distintos agentes terapéuticos en pacientes individuales y, por tanto, de escoger el tratamiento preciso para una paciente individual, han promovido la clasificación molecular del cáncer de mama. (10)

#### **2.3.1 SUBTIPOS DE CARCINOMAS MAMARIOS DETERMINADOS POR PERFILES DE EXPRESIÓN GENÉTICA:**

- Luminales: Luminal A (mejor evolución) y Luminal B (evolución intermedia)
- Herb2 (mala evolución)
- Basal-símil (mala evolución)
- Otros: molecular apocrino, bajos en claudinas.

Tabla 1 Subtipos moleculares del cáncer de mama.(11)

	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal símil
<b>Patrón de expresión génica</b>	Expresión de CK luminales (de bajo PM). Alta expresión de receptores hormonales y genes asociados	Expresión de CK luminales (de bajo PM). Moderada a débil expresión de receptores hormonales y genes asociados	Alta expresión de HER2 y genes relacionados. Baja expresión de receptores de estrógeno y genes asociados	Alta expresión de CK basales (alto PM) y sus genes. Baja expresión de receptores de estrógeno, HER2 y genes asociados
<b>Caracteres clínicos y biológicos</b>	50% de tumores invasivos. RE/RP (+). HER2 (-).	20% de tumores invasivos. RE/RP (+). HER2 variable Mayor proliferación que luminal A. Tienden a tener mayor grado histológico	15% de tumores invasivos. RE/RP (-). HER2 (+) Alta proliferación. Mutación TP53 común. Tienden a tener alto grado histológico y ganglios positivos.	15% de tumores invasivos. Mayoría RE/RP/HER2 (-). Alta proliferación. Mutación TP53 común. Disfunción de BRCA1 esporádica.

Desde el punto de vista patológico, la inmunotificación puede aproximarnos a los subtipos moleculares, usando tres marcadores: receptor de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2.

Otros sistemas de estudios moleculares pronósticos tienen como parte importante genes de proliferación celular como el **Ki-67(MIB-1)**. El consenso se estableció en:

- Ki-67 bajo: igual o menor a 15%
- Ki-67 intermedio: entre 16-30%
- Ki-67 alto: sobre el 30%

En resumen, en la actualidad la clasificación molecular se usa directamente en los informes patológicos de los cánceres mamarios. La inclusión de los resultados inmunohistoquímicos para receptores, junto con el grado histológico y el índice mitótico pueden inferir los subtipos luminal A, luminal B, HER2 y basal símil, permitiendo su mejor clasificación en cuanto a pronóstico y manejo del tratamiento. (12)

Para clasificar el estadio de la enfermedad se usa el sistema de estadificación **TNM AJCC 10** (13). Las evaluaciones de estadificación están dirigidas a la enfermedad loco regional. Las metástasis a distancia se pueden ver con un TAC o un PET, sin embargo, la evidencia actual no indica el uso de estas técnicas cuando la enfermedad es loco regional, debido a que su sensibilidad es limitada en comparación con el Gold estándar actual de la biopsia de ganglio centinela. Independientemente del tratamiento por el que se opte en cada caso individualmente, la evaluación patológica postoperatoria de la cirugía, debe hacerse de acuerdo con el TNM (13). Esta evaluación debe incluir:

- Número, ubicación y diámetro máximo de los tumores

- Número total de ganglios linfáticos extirpados y positivos
- Tipo histológico y grado del tumor (explicado anteriormente)
- Evaluación de márgenes de resección (incluida la distancia mínima al margen)
- Invasión vascular
- Análisis de biomarcadores (descrito anteriormente).(13)

## **2.4. TRATAMIENTO:**

Existen varios métodos mediante los cuales es posible tratar el cáncer de mama: cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y terapia biológica. En el Hospital Clínico Universitario de Valladolid existe un equipo multidisciplinar, compuesto por oncólogos, cirujanos, ginecólogos, radioterapeutas, patólogos, radiólogos y médicos nucleares, que decide el tratamiento más adecuado en cada caso en concreto.

2.4.1 **CIRUGÍA:** consiste en la extirpación del tejido canceroso, con los márgenes necesarios, pero dependiendo del grado de afectación y de la valoración del equipo multidisciplinar la intervención puede ser:

- **Tumorectomía:** tratamiento conservador que consiste en la extracción del tumor, con un margen suficiente de tejido sano.
- **Mastectomía:** consiste en la extirpación completa de la mama que se realiza en cánceres más invasivos que no puedan curarse sólo eliminando el propio tumor. Estas pacientes podrán además beneficiarse de una posterior reconstrucción mamaria, disminuyendo así el impacto emocional que les produce la ausencia completa de una mama.

## 2.4.2 **BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA.**

A modo de recuerdo histórico señalar el papel de la Medicina nuclear en el desarrollo de la biopsia de GC en el CM tanto a nivel internacional como en nuestro país. En España de forma evolutiva desde el año 2001 se han ido publicando consensos multidisciplinarios del manejo del CM considerándose desde hace unos 10 años la mejor técnica de estadificación axilar sustituyendo al vaciamiento axilar sistemático.(14)

Como concepto, el *ganglio centinela* (GC) corresponde al primer ganglio de una cadena que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y como consecuencia recibiría las primeras células tumorales diseminadas por esta vía. (15)

El método usado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid es el isotópico, que utiliza un radiofármaco que difunde desde la mama hasta los ganglios linfáticos. Consta de varias fases, la inyección y la obtención de imágenes para visualizar la



existencia de drenaje se realiza en Medicina Nuclear, generalmente el día anterior de la cirugía. La segunda fase es en quirófano, donde con la ayuda de una sonda gammadetectora manual se localiza el ganglio centinela (suelen ser 1 ó 2 ganglios). Estos ganglios extirpados se envían al patólogo en el mismo acto quirúrgico y cuando reciben el resultado se cierra la axila o se procede a la realización de la linfadenectomía en función del resultado( mediante método OSNA). En realidad, la principal finalidad de la biopsia del GC es evitar la exposición a los pacientes afectos a una linfadenectomía axilar completa en casos en los que no fuese necesario, y realizarlas, por tanto, exclusivamente en pacientes que así lo requieran. (16)

Su éxito se mide de acuerdo con la tasa de identificación y en función de una baja tasa de falsos negativos. (Hoy día en torno a <5%).(17)

Hay indicaciones absolutas y recomendables de la BGC como tumores de menos de 2 cm y axila clínicamente negativa, carcinoma intraductal extenso o carcinoma intraductal con micro invasión. En la medida que se ha logrado más experiencia con el método, se han agregado nuevas indicaciones como pacientes con enfermedad multifocal y multicéntrica, antecedente de cirugías mamarias previas y pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante. (17)

Con la incorporación de la quimioterapia neoadyuvante es posible reducir el tamaño tumoral e incluso evitar mastectomías radicales cuando suponían antes la única opción quirúrgica. En la actualidad la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica recomienda la utilización de la técnica de ganglio centinela post QTN, siempre y cuando exista respuesta clínica y radiológica completa a nivel axilar, es decir, que la axila se haga negativa. (18)

2.4.3 RADIOTERAPIA: es prácticamente obligada tras un tratamiento quirúrgico conservador y a veces se emplea como complemento de la mastectomía.

2.4.4 QUIMIOTERAPIA: consiste en la administración de medicamentos, generalmente por vía intravenosa, con la intención de eliminar las células cancerosas que pueda haber a distintos niveles del cuerpo.

2.4.5 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 el efecto sobre el crecimiento tumoral. Los fármacos más utilizados son:

- **Tamoxifeno:** fármaco que evita la acción de los estrógenos sobre la célula, bloqueando su receptor con el fin de que las células afectadas por el cáncer no sigan dividiéndose. Puede usarse tanto en pre como en post menopáusicas(18).
- **Inhibidores de la aromatasas:** impiden que se formen estrógenos y, por tanto, que actúen sobre las células. Sólo son útiles en la mujer postmenopáusicas. (18)

2.4.6 TERAPIA BIOLÓGICA: Trastuzumab y Pertuzumab son anticuerpos monoclonales que se dirigen específicamente contra el receptor HER2 y se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama Her2 positivo, tanto en estadios precoces como estadios más agresivos de la enfermedad.(18)

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- Analizar las características epidemiológicas, anatomo-patológicas y clínico-radiológicas de las pacientes con cáncer de mama en estadios precoces.
- Valorar los resultados de la aplicación terapéutica de la técnica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces, en función de las características descritas en el apartado anterior.
- Establecer si el subtipo molecular condiciona una menor o mayor afectación ganglionar y por tanto, si guarda relación o no con el estadiaje.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo de todas las pacientes consecutivas con cáncer de mama a las que se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela como método de estadificación axilar entre enero de 2016 y diciembre de 2017.

La procedencia de los pacientes corresponde al Hospital Clínico Universitario de Valladolid, al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y al Hospital General de Segovia.

Todas las pacientes han dado su consentimiento informado para la realización de la técnica de ganglio centinela. Dicho consentimiento se encuentra archivado en la historia clínica de cada paciente.

#### **4.1 Los criterios de inclusión fueron:**

- Tumores en estadios precoces con indicación de biopsia selectiva de ganglio centinela para llevar a cabo la estadificación ganglionar.
- Se incluyen pacientes en que la exéresis del tumor se hizo en una primera cirugía (biopsia tumoral) y existe indicación de BGC.

#### 4.2 Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con afectación axilar confirmada mediante punción o biopsia.
- Casos tratados con quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía.
- Carcinoma de tipo inflamatorio.
- Pacientes en que el tumor es una recidiva mamaria y, por tanto, ya existe tratamiento radioterápico en la mama o en la axila.
- Pacientes a los que se le ha realizado cirugía mamaria con colocación de prótesis.
- Antecedente de vaciamiento ganglionar axilar.

#### 4.3 Estadificación inicial del cáncer de mama

Las pacientes se estadificaron según la clasificación internacional TNM. Para estudiar la afectación local y regional se llevó a cabo una exploración física de mama y axila, seguida de mamografía y ecografía (en determinados casos también resonancia magnética). Además, se realizó biopsia del tumor con aguja gruesa guiada ecográficamente (BAG). La estadificación a distancia se completó con ecografía abdominal, radiografía de tórax y gammagrafía ósea de cuerpo completo.

#### 4.4 Clasificación molecular del cáncer de mama

En base a la guía de práctica clínica del manejo de cáncer de mama de la ESMO (European Society of Medical Oncology), las pacientes se clasificaron en 5 grupos siguiendo los marcadores biológicos y moleculares del tumor. En concreto: grupo Luminal A, Luminal B HER2 negativo, Luminal B HER2 positivo, HER2 positivo, y grupo triple negativo.

#### 4.5 Estadificación axilar

Se realizó la BGC mediante la técnica isotópica exclusivamente sin añadir ningún colorante a una dosis de 74-185MBq de 99mTc -nanocoloide de albúmina (nanocoll®). La inyección isotópica fue peritumoral en lesiones palpables, y en las lesiones no palpables de forma periareolar en el cuadrante donde se ubicaba la lesión. Para terminar con esta primera fase se realizó una linfogammagrafía preoperatoria el día previo a la cirugía en todas las pacientes. Esto lo lleva a cabo el servicio de Medicina Nuclear.

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

Una vez seleccionados aquellos GC más activos que se han detectado con la gammacámara se enviaron a análisis histopatológico que se realiza mediante el método OSNA de amplificación de la citoqueratina-19. Este determina la existencia de micro o macrometástasis en función del número de copias de CK. Así, micrometástasis implica de 250 a 5.000 copias de CK19; y macrometástasis >5.000 copias.

Se realizó linfadenectomía solamente en los casos en que el resultado del GC fue de macrometástasis, o que fuera posible localizar el GC. Todo esto se verá más detenidamente en resultados y discusión del proyecto.

#### 4.6 Análisis estadístico

Se empleó el programa SPSS 20.0 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo, donde las variables continuas se expresaron como la media con su rango. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas se compararon utilizando el test de la «t» de Student para muestras no emparejadas. Las diferencias entre porcentajes se compararon con el test de «chi-cuadrado» mediante tablas de contingencia o mediante pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis). En caso de existir asociación o tendencia a la asociación se utilizan los residuos estandarizados de chi-cuadrado para conocer en qué grupo o grupos se localiza la misma. El nivel de significación fue de  $p < 0,05$ .

### **5. RESULTADOS:**

Entre enero de 2016 y diciembre de 2017 se llevó a cabo la estadificación ganglionar mediante la técnica del ganglio centinela a 476 mujeres con cáncer de mama en estadios precoces. La procedencia de 228 pacientes fue el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (47,9%), 178 pacientes del Hospital Universitario Río Hortega (37,4%) y 70 pacientes del Hospital de Segovia (14,7%).

5.1. Características clínicas y patológicas de las pacientes a estudio se encuentran adjuntadas en ANEXOS.

#### 5.2. Localización del tumor primario.

Existió una distribución similar en cuanto al lado de la mama afecta, así en 239 de 476 (50,2%) el cáncer se situaba en la mama derecha y en 237 (49,8%) en la mama izquierda.

En cuanto al cuadrante donde se ubica el tumor, en 179/476 (37,6%) el cuadrante superoexterno fue el más frecuente, seguido del cuadrante supero interno en 56 (11,8%)

o en la intersección de ambos cuadrantes superiores en 54 (11,3%). En 32 casos (6,7%) existía afectación multifocal o multicéntrica.

Tabla 2. Distribución de la localización del tumor primario

	Total (n)	CSE	CIE	CSI	CII	Retroareolar	UCSup	UCInf	UCExt	UCInt	Multifocal o Multicéntrico
Lado Derecho	239	92	19	28	13	7	32	10	15	8	15
Lado Izquierdo	237	87	17	28	21	18	22	3	15	9	17
Total (n)	476	179	36	56	34	25	54	13	30	17	32

### 5.3. Subtipos Moleculares

En la tabla 3 se presentan la clasificación conforme a los subtipos moleculares obtenidos a partir de la expresión de los receptores en la biopsia de aguja gruesa (BAG) o tras la biopsia del tumor primario.

El subtipo molecular más frecuente es el Luminal B sin expresión del HER2 con una proporción del 40,1%, seguido del Luminal A con un 36,8%. Este hecho constata la relevancia de incluir el índice Ki67 en las nuevas clasificaciones de manera que el luminal A que clásicamente ocupaba el primer lugar es ahora el segundo en frecuencia.

Tabla 3. Clasificación de las pacientes conforme al subtipo molecular

<b>Luminal A (RE+, RP<math>\geq</math>20%, HER2-, Ki 67&lt;14%)</b>	<b>175 (36,8%)</b>
<b>Luminal B (RE+, HER2-, Ki 67 <math>\geq</math>14% o RP &lt;20%)</b>	191 (40,1%)
<b>Luminal B (RE+, HER2+, cualquier Ki 67 o RP)</b>	53 (11,8%)
<b>Triple negativo (RE-, RP-, HER2-)</b>	37 (7,7%)
<b>HER 2 + (RE-, RP-)</b>	20 (4,2%)

### 5.4. Tipo de inyección del trazador y porcentaje de reinyecciones

En función de la localización del tumor y la existencia de cicatriz por cirugía o biopsia tumoral previa la inyección del radiofármaco en la mama fue **periareolar** en 353 (74,2%), **peritumoral** en 88 (18,5%) y de forma **pericicatricial** en 35 (7,4%).

La ausencia de visualización en la linfogammagrafía de drenaje a nivel de la axilar conllevó la **necesidad de reinyección** del radiofármaco en 16 (3,4%) de las cuales en 12 se consiguió visualizar drenaje al menos en un ganglio centinela, mientras que en 4 casos no se visualizó drenaje (0,8% de los 476 pacientes).

Tabla 4. Tipo de inyección y número de reinyecciones del radiofármaco

TIPO DE INYECCIÓN	PERIAREOLAR	PERITUMORAL	PERICICATRICIAL	REINYECCIÓN RADIOFÁRMACO
	353 (74,2%)	88 (18,5%)	35 (7,4%)	16 (3,4%)

### 5.5. Detección del Ganglio Centinela en la Linfogramagrafía.

En la linfogramagrafía se apreció drenaje axilar del mismo lado del tumor en **472 de las 476 mujeres (99,2%)**. Por tanto, únicamente fueron 4 (0,8%) las pacientes que no presentaron drenaje en la gammagrafía. Como luego se señala en todas se tuvo que realizar linfadenectomía axilar con resultado de metástasis en todas ellas.

Aparte del drenaje axilar se apreció drenaje a la cadena mamaria interna en 48 casos (10,1%), a nivel de ganglios intramamarios en 9 (1,8%) y a nivel supraclavicular en 12 (2,6%).

La media del número de ganglios axilares visualizados en la linfogramagrafía fue de 1,65 ganglios (rango 1-4). No encontramos ningún factor clínico inicial que justifique una mayor visualización de ganglios como pudieran ser la edad de las pacientes.

Tabla 5. Hallazgos de la Linfogramagrafía

Drenaje en Linfogramagrafía	Axila	Mamaria Interna	Intramamario	Supraclavicular	Nº Ganglios Axilares
	472 (99,2%)	48 (10,1%)	9 (1,8%)	12 (2,6%)	1,65 (rango 1-4)

Tabla 6. Número de ganglios visualizados y edad de los pacientes

Nº Ganglios visualizados	1	2	3	4	p
Edad Media (rango)	59,09 (32-92)	57,46 (33-86)	45,0 (30-79)	57,3 (37-79)	p=0,499

### 5.6. Detección del Ganglio Centinela en el Quirófano.

En el quirófano con la ayuda de la sonda gammadetectora se localizó al menos 1 ganglio centinela en **461 de los 476 cánceres (96,8%)**.

Hubo por tanto 15 pacientes (3,2%) en que no se localizó ningún ganglio y en los que se practicó linfadenectomía axilar. El análisis histopatológico de la cadena axilar completa reveló macrometástasis en 8 de estos casos (que incluyen los 4 en que no se visualizó drenaje en la gammagrafía a pesar de la reinyección), micrometástasis en 1, y fue negativa en 6 pacientes.

Considerando los 461 casos con exéresis de al menos 1 GC, en 290 casos (60,9%) se extirpó 1 GC, en 134 (28,2%) fueron 2GCs, en 34 (7,1%) fueron 3GCs y en 4 (0,8%) se extirparon 4GCs.

Tabla 7. Número de ganglios centinelas extirpados en el quirófano.

Nº Ganglios Centinelas	0	1	2	3	4
Nº Casos	15 (3,2%)	290 (60,9%)	134 (28,2%)	34 (7,1%)	4(0,8%)

### 5.7. Resultados Histopatológicos del Ganglio Centinela y de la Linfadenectomía

La valoración histopatológica se hizo en el 99% de los casos mediante la técnica OSNA que obtiene el número de copias de expresión de la citoqueratina 19. Se considera negativo de 0 a 250 copias; micrometástasis de 250 a 5.000 copias; y macrometástasis si >5.000 copias.

En los 461 casos en que se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela el resultado histopatológico fue: negativo para metástasis en 331 (71,8%); micrometástasis en 51 (11,1%); y macrometástasis en 79 (17,1%).

En los 79 casos con macrometástasis se realizó Linfadenectomía Axilar (LFA). De ellos, en 43 casos (54,4%) no hubo afectación maligna en otros ganglios; y en 34 casos (43,0%) se encontraron metástasis en otros ganglios. El rango de ganglios extirpados en la linfadenectomía fue de 7 a 37 ganglios con una media de 18 ganglios.

Tabla 7. Resultados y estadificación final en función del resultado del ganglio centinela

GC*	nº casos	pN0	pN1mic	pN1a	pN2a
GC negativo	331 (71,8%)	331			
Micrometástasis	51 (11,1%)		51		
Macrometástasis	79 (17,1%)			63	14

### 5.8. Estadificación ganglionar en función del tamaño tumoral y del subtipo molecular

La afectación ganglionar guarda relación directa con el tamaño tumoral, de manera que a mayor tamaño tumoral (pT) mayor proporción de afectación metastásica (pN), siendo esta relación estadísticamente significativa ( $\chi^2=42.053$ ;  $gl=3$ ,  $p=0,000$ ).

En tumores in situ (pTis) no existió afectación ganglionar excepto en un caso en que se detectó macrometástis (pN1a) sin componente invasivo en la pieza tumoral.

En tumores T1 (tamaño  $\leq 2$ cm) existió afectación ganglionar pN1a o superior en 47 de los 319 casos (14,7%). En tumores T2 existió afectación ganglionar en 40 de los 113 casos (35,3%). Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $\chi^2=46.663$ ,  $gl=3$ ,  $p=0,000$ ).

Tabla 8. Estadificación ganglionar en función del tamaño tumoral

		<b>Tamaño Tumoral</b>						
		pTis	pT1a	pT1b	pT1c	pT2	pT3	pT4
<b>pN (estadif. axilar)</b>	total	(n= 39)	(n= 24)	(n= 87)	(n= 208)	(n= 113)	(n=4)	(n= 1)
<b>pN0</b>	338 (71,0%)	38	18	73	148	60	1	1
<b>pN1mic</b>	49 (10,3%)	0	5	9	19	13	2	0
<b>pN1a</b>	71 (14,9%)	1	1	5	36	28	0	0
<b>pN2a</b>	17 (3,6%)	0	0	0	5	12	0	0
<b>pN3a</b>	1 (0,2%)	0	0	0	0	0	1	0

Considerando el subtipo molecular la proporción de metástasis superior a pN1a fue de 34/175 (19,4%) en el grupo luminal A, de 37/191 (19,3%) en el luminal B Her2-, de 8/41(19,5%) en el luminal B Her2+, de 6/20 (30%) en el HER2 +, y de 4/30 (13,3%) en el triple negativo. Se bien existen diferencias entre los distintos grupos no alcanzan significación estadística( $\chi^2=3.722$ ,  $gl=4$ ,  $p=0,445$ ).

		<b>Subtipo Molecular</b>				
		Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER 2 +	Triple negativo
<b>pN (estadif. axilar)</b>	total	(n= 175)	(n= (191)	(n= 53)	(n= 20)	(n= 37)



<b>pN0</b>	338 (71,0%)	126	128	41	13	30
<b>pN1mic</b>	49 (10,3%)	15	26	4	1	3
<b>pN1a</b>	71 (14,9%)	27	30	7	3	4
<b>pN2a</b>	17 (3,6%)	6	7	1	3	0
<b>pN3a</b>	1 (0,2%)	1	0	0	0	0

Tabla 9. Estadificación ganglionar en función del subtipo molecular\* Luminal A (RE+, RP>20%, HER2-, Ki67 <14%); Luminal B (RE+, HER2-, Ki 67  $\geq$ 14% o RP <20%); Luminal B HER2+ (RE+, HER2+, cualquier Ki 67 o RP); HER 2 + (RE-, RP-); Triple negative (RE-, RP-, HER2-).

### 5.9. Tipo de Cirugía realizada.

De las 476 mujeres se realizó tratamiento conservador de la mama, bien tumorectomía o cuadrantectomía en 339 mujeres (71,2%); y mastectomía en 137 (28,8%). La posibilidad de mastectomía vino condicionada por el tamaño tumoral, así 60 de ellas era tumores mayores de 2cm (T2), o por la existencia de extenso componente intraductal en 24 de las pacientes.

### 5.10. Estadificación Final tras la cirugía.

En la estadificación final tras la cirugía se aprecian diferencias entre las dos propuestas de la NCCN en función de la existencia de marcadores biomoleculares o no.

Tabla 10. Estadificación sin tener en cuenta las características biomoleculares

		<b>Subtipo Molecular</b>				
		Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER 2 +	Triple negativo
<b>Estadía Final</b>		(n=175)	(n= 191)	(n= 53)	(n= 20)	(n= 37)
<b>0</b>	38 (8,0%)	12	7	7	6	6
<b>IA</b>	239 (50,2%)	92	90	33	4	20
<b>IB</b>	33 (21,6%)	13	17	1	1	1
<b>IIA</b>	103 (8,8%)	40	44	6	5	8
<b>IIB</b>	42 (22,9%)	11	24	4	1	2
<b>IIIA</b>	19 (3,99%)	6	9	1	3	0
<b>IIIB</b>	1 (0,21%)	0	0	1	0	0
<b>IIIC</b>	1 (0,21%)	1	0	0	0	0

Tabla 11. Estadificación ACTUAL considerando las características biomoleculares

		Subtipo Molecular				
		Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER 2 +	Triple negativo
Estadía Final (última clasificación NCCN)		(n= 175)	(n= 191)	(n= 53)	(n= 20)	(n= 37)
<b>0</b>	38 (8,0%)	12	7	7	6	6
<b>IA</b>	302 (63,5%)	146	108	40	5	3
<b>IB</b>	40 (8,4%)	13	4	5	0	18
<b>IIA</b>	54 (11,3%)	2	39	0	5	8
<b>IIB</b>	26 (5,46%)	1	24	0	1	0
<b>IIIA</b>	15(3,15%)	0	9	1	3	2
<b>IIIB</b>	1 (0,21%)	1	0	0	0	0
<b>IIIC</b>	0 (0%)	0	0	0	0	0

## **6. DISCUSIÓN**

En primer lugar, me parece necesario recalcar que el objetivo principal de realizar la técnica de ganglio centinela es la evitación de una linfadenectomía ganglionar en los casos en los que no sean estrictamente necesarios. Partiendo de esta base, de las 476 mujeres incluidas en el estudio, sólo en 11 de ellas se tuvo que optar por el método radical de extirpación ganglionar completa, ya que no se consiguió localizar en el quirófano el ganglio centinela.

He de añadir que, efectivamente, hubo 4 pacientes más (añadidos a las 11 anteriores) a las que a priori se optó por este método también. Sin embargo, en este grupo de pacientes era de esperar, ya que no se consiguieron localizar para su posterior marcación con la gammacámara (procedimiento que se lleva a cabo el día antes de la intervención).

Uniando estos dos grupos de pacientes (11 en las que no se localizó el ganglio centinela en el quirófano, pero sí que se marcaron en gammagrafía previamente, más las 4 pacientes en las que no se detectó nada ni siquiera en gammacámara) forman un total de 3,2% de pacientes. Contraponiéndonos a esto, en el 96,8% restante (461 pacientes) sí que se procedió a la extirpación del ganglio centinela porque sí se consiguieron visualizar durante la intervención correctamente. Estos porcentajes de detección superiores al 95% son similares a los que publican otros grupos. (17)

Enfocando nuestro objetivo en el grupo de pacientes con ganglio centinela localizado en el quirófano (461 pacientes), sólo un total de 79 pacientes recibieron el “Sí” procedente de anatomía patológica (empleándose el método OSNA explicado en la introducción) concluyéndose macrometástasis en el ganglio centinela extirpado, es decir, con >5.000 copias, teniendo, por tanto, que optar por la intervención de linfadenectomía axilar total. Además, se da la circunstancia de que con el resultado del estudio anatomopatológico del resto de ganglios extirpados, un total de 43 casos (el 54,4%) no tenían afectación maligna de otros ganglios. Este porcentaje también es similar a otras publicaciones, motivo por el que se busca establecer criterios que permitan evitar linfadenectomías a pesar de tener 1 ó 2 ganglios centinelas metastásicos. (18)

En contraposición a todo esto, se concluye que en 382 mujeres (el 82,9%) se evitó la linfadenectomía radical, bien porque el ganglio centinela era negativo, o bien porque solo había micrometástasis (de 250 a 5000 copias). Este último dato, por tanto, nos garantiza la utilidad de la técnica de ganglio centinela en estadios precoces de la enfermedad, porque se han evitado intervenciones cruentas que, de no ser por esta técnica, se habrían tenido que realizar por falta de información a priori de la invasión tumoral a la que nos estamos enfrentando en cada paciente. Esta última afirmación ha sido además constatada por un estudio en el que participó el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid donde se concluye ,entre otras cosas, que existe suficiente experiencia contrastada para aseverar que mediante técnicas radioisotópicas, la BSGC es factible, eficaz y segura en estos escenarios. (19)

Por otra parte, y en cuanto al tipo de cirugía que se lleva a cabo, se observa que el criterio utilizado viene condicionado por el tamaño tumoral. Por tanto, hay que estudiar cada caso individualmente (importancia del equipo multidisciplinar) y en función de eso elegir un tipo de cirugía más conservadora u otra más cruenta en función de una serie de criterios individuales. Sin embargo, lo que sí que se tiene en cuenta en todos los casos y que se tiene como objetivo principal es que siempre se opte por una intención lo más conservadora posible, buscando la mínima mutilación necesaria y un buen resultado estético, con control, por supuesto, de la enfermedad local. Es importante tener en cuenta el impacto emocional que sufren estas pacientes ante una extirpación radical de la mama, siendo razonable, por tanto, realizarla sólo en los casos estrictamente necesarios y dónde el tamaño tumoral así lo requiera. (20)

Aludiendo a las características moleculares del tumor, analizando a todas las pacientes se observa que, si clasificamos los tumores en función de las anteriores

clasificaciones, se considera más frecuente el subtipo Luminal A. Sin embargo, este orden cambia, pasando a un primer puesto el subtipo Luminal B sin expresión de HER2 cuando se tiene en cuenta el índice de Ki 67 (que sí que se tiene en cuenta en las nuevas clasificaciones actuales). La buena noticia respecto a esto, es que además de ser los tumores con subtipo molecular más frecuente (subluminal A o B en función de la clasificación que tengas en cuenta), son también los tumores con mejor pronóstico. Esto además ha sido constatado en numerosos estudios, donde se ha valorado la supervivencia global y libre de enfermedad según el subtipo molecular. En uno de ellos se concluyó que de 2.200 pacientes, la distribución del subtipo subluminal A se obtuvo en 37,7% con una supervivencia libre de enfermedad de 92,9% con un IC95%: 90,4-94,8 y un subtipo subluminal B en 33,1% con una supervivencia libre de enfermedad de 81,3% (IC95%: 78,1-84,9) (21). Estos datos, por tanto, nos invitan a optar por una actitud bastante esperanzadora.

Para finalizar, haciendo referencia a la estadificación final del tumor una vez realizada la cirugía y con todas las características de este, se observa que, al aplicar los nuevos criterios, el hecho de presentar un subtipo Luminal A o con expresión positiva de HER 2 conlleva a una disminución del estadiaje, es decir, que se incluyen en categorías menos agresivas. En contraposición a esto, el hecho de presentar un subtipo triple negativo hace que aumente el estadio final en el que se incluye a la paciente.

## **7. CONCLUSIONES.**

- El tratamiento quirúrgico conservador está orientado a la conservación del tejido ganglionar axilar. Esto ha hecho que se sustituya la linfadenectomía total por la biopsia selectiva de ganglio centinela.

- En el estudio del tratamiento del cáncer de mama en estadios precoces, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, desde enero de 2016 a diciembre de 2017, el número de linfadenectomías axilares se ha visto reducido significativamente.

- La biopsia selectiva de ganglio centinela consiguió estadificar de forma adecuada a los pacientes evitando de forma global la realización de vaciamiento axilar en el 82.9% de las mujeres.

- El subtipo Luminal B sin expresión de HER 2 es el más frecuente desde que se tiene en cuenta el Ki67 para clasificarlos.

- En cuanto a la estadificación final del tumor, cuando se aplican los nuevos criterios, en el subtipo luminal A o con expresión positiva de HER2 se observa una disminución del estadiaje. Pasa lo contrario en el subtipo triple negativo.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. European Cancer Information System [Internet]. [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
2. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 11 de agosto de 2010 ;341:c3620.
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 14 de marzo de 2015;385(9972):977-1010.
4. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer [Internet]. [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://redecn.es/redecn.org/es/index.html>.
5. Las cifras del cáncer en España 2018 - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.
6. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist*. 2003;8(4):326-34.
7. 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*. abril de 2008;19(4):614-22.
8. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 14 de marzo de 2015;385(9972):977-1010.
9. Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-deteccion-precoz-cancer-mama>.
10. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 3 de agosto de 1999;96(16):9212-7.
11. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology - 2 Volume Set - 10th Edition. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/rosai-and-ackermans-surgical-pathology-2-volume-set/rosai/978-0-323-06969-4>.
12. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. octubre de 2013;30(4):649-56.
13. 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.

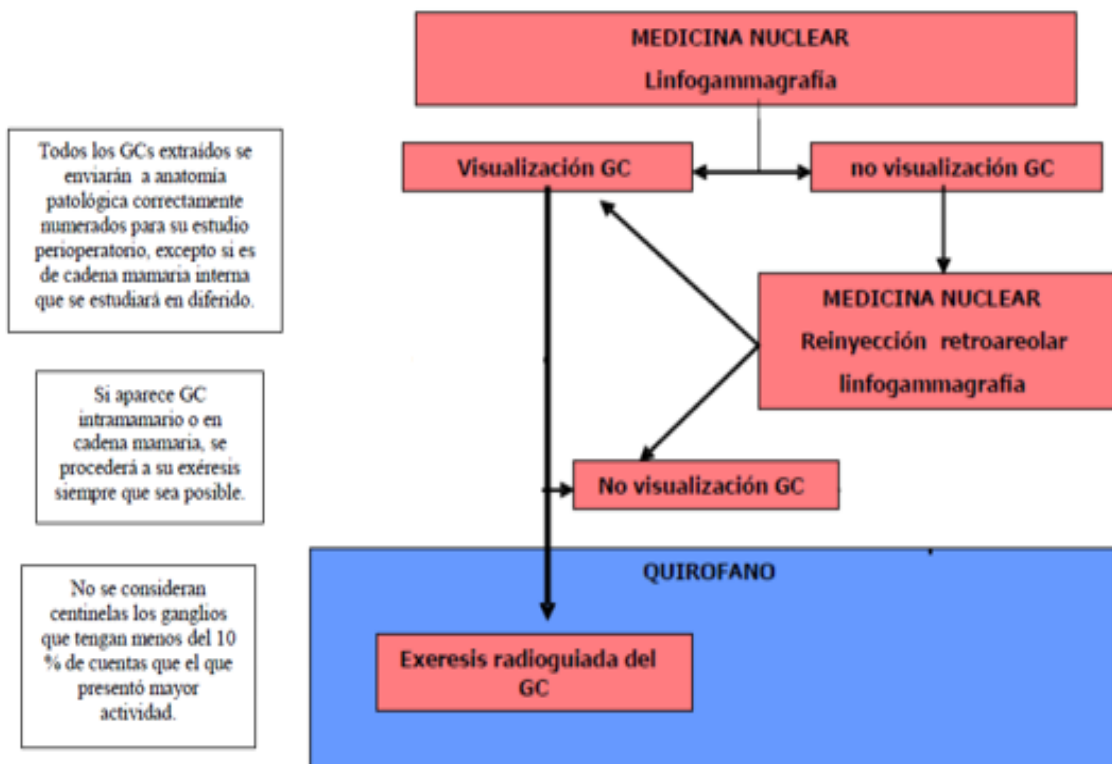
14. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Senol Patol Mamar. 1 de enero de 2014;27(1):43-53.
15. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 3 de mayo de 2006;98(9):599-609.
16. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. marzo de 2018;16(3):310-20.
17. Somasundaram SK, Chicken DW, Keshtgar MRS. Detection of the sentinel lymph node in breast cancer. British Medical Bulletin. 3 de septiembre de 2007;84(1):117-31.
18. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2016 Sep;264(3):413-20.
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. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. enero de 2018;37(1):63-70.
20. 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. 01 de 2019;30(8):1194-220.
21. Ossa CA, Gómez LR, Tello JA, García HI. supervivencia global y libre de enfermedad según subtipo molecular intrínseco en una cohorte de 2.200 pacientes con cáncer de mama. Experiencia de un centro colombiano. Rev.Medicasanitas 2015;18(3):122-132.

## **9. ANEXO I**

### **Variables a estudio:**

- Características clínicas y patológicas de las pacientes (tipo y grado histológico, subtipos moleculares, tamaño tumoral, estadiaje.)
- Distribución de la localización del tumor primario.
- Clasificación de las pacientes conforme al subtipo molecular.
- Tipo de inyección del trazador y porcentaje de reinyecciones.
- Detección del Ganglio Centinela hallados en la linfogammagrafía.
- Detección del Ganglio Centinela en el quirófano marcado previamente con radiotrazador.
- Resultados histopatológicos del Ganglio Centinela y de la Linfadenectomía axilar.
- Estadificación ganglionar en función del tamaño tumoral y del subtipo molecular.
- Tipo de cirugía realizada.
- Estadificación final tras la cirugía teniendo en cuenta y no las características biomoleculares, observando así las diferencias.

### **Procedimiento que se ha llevado a cabo para el estudio.**



**ANEXO II** Características clínicas y patológicas de las pacientes a estudio.

<b>Edad (años) media (rango)</b>	<b>58,4(30-92)</b>
<b>Tamaño tumoral(mm) media(rango)</b>	<b>15,1(2-50)</b>
Tipo Histológico.	
<b>In Situ</b>	39(8,2%)
<b>Ductal Infiltrante</b>	333(69,9%)
<b>Lobulillar infiltrante</b>	40(8,4%)
<b>Multifocal/ multicéntrico</b>	55(11,6%)
<b>Otros</b>	9(1,9%)
Grado histológico.	
<b>Grado histológico I</b>	100(21%)
<b>Grado histológico II</b>	248(52,1%)
<b>Grado histológico III</b>	95(19,9%)

Subtipos moleculares	
<b>Luminal A (RE+, RP&lt;20%, HER2-, Ki 67&lt;14%</b>	175(36,8%)
<b>Luminal B (RE+, HER2-, Ki67&gt;14% o RP&lt;20%)</b>	191(40,1%)
<b>Luminal B (RE+, HER2+, cualquier Ki 67 o RP)</b>	53(11,8%)
<b>HER2+ (RE-, RP-)</b>	20(4,2%)
<b>Triple negativo (RE-, RP-, HER2-)</b>	37(7,7%)
<b>Receptores estrogénicos</b>	419(88,2%)
<b>Progestágenos ≥20%</b>	288(60,5%)
<b>p53 ≥ 10%</b>	58(12,1%)
<b>ki67≥14%</b>	213(44,7%)
<b>HER2+ status</b>	73(15,3%)
<b>Número de GC extirpados.Media ( rango)</b>	1,65(1-4)
<b>Número de GC de LFA.Media (rango)</b>	18,3(7-37)
<b>Número de ganglios positivos de LFA.Media (rango)</b>	1,6(0-14)
pTamaño tumoral	
<b>pTis</b>	39(8,2%)
<b>pT1a</b>	24(5,0%)
<b>pT1b</b>	87(18,3%)
<b>pT1c</b>	208(43,7%)
<b>pT2</b>	113(23,7%)
<b>pT3</b>	4(0,1%)
<b>pT4</b>	1(0,02%)



pN (estadificación axilar).	
pN0	338(71%)
pN1cmic	49(10,3%)
pN1a	71(14,9%)
pN2a	17(3,6%)
pN3a	1(0,2%)
Estadaje final (última clasificación NCCN)	
0	38(8,0%)
IA	302(63,5%)
IB	40(8,4%)
IIA	54(11,3%)
IIB	26(5,46%)
IIIA	15(3,15%)
IIIB	1(0,21%)

### ANEXO III

Clasificación TNM del cáncer de mama:

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

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		
			Positive	Negative			
			Negative	Positive			
		Negative	Positive	Positive			
			Negative	Negative			
			Negative	Positive			
	G2	Positive	Positive	Positive	IA		
			Positive	Negative			
			Negative	Positive			
		Negative	Positive	Positive			
			Negative	Negative			
			Negative	Positive			
	G3	Positive	Positive	Positive	IA		
			Positive	Negative			
			Negative	Positive			
		Negative	Positive	Positive			
			Negative	Negative			
			Negative	Positive			
	T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA	
				Positive	Negative		
				Negative	Positive		
			Negative	Positive	Positive		IB
				Negative	Negative		
				Negative	Positive		
G2		Positive	Positive	Positive	IA		
			Positive	Negative			
			Negative	Positive			
		Negative	Positive	Positive		IA	
			Negative	Negative			
			Negative	Positive			
G3		Positive	Positive	Positive	IA		
			Positive	Negative			
			Negative	Positive			
		Negative	Positive	Positive		IB	
			Negative	Negative			
			Negative	Positive			

\*T1 incluyen T1mi

\*\*N1 no incluye N1mic, por tanto T1N1micM0 y T0N1micM0 se consideran como T1N0M0.

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
Positive			Negative	IIB	
Negative			Positive	IA	
Negative			Negative	IIB	
G2		Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIB
		Negative	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIB
G3		Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIB
		Negative	Positive	Positive	IIB
			Negative	Positive	IIIA
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB
Positive			Negative	IIIA	
Negative			Positive	IB	
Negative			Negative	IIIA	
G2		Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIIA
G3		Positive	Positive	Positive	IIA
			Negative	Positive	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IIB
			Negative	Positive	IIIA

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	Negative	IIIB	
		Negative	Positive	Positive		
			Negative	Negative		
		G2	Positive	Positive		Positive
				Negative	Negative	
	G2	Negative	Positive	Positive	IIIB	
			Negative	Negative		
	G3	Positive	Positive	Positive	IIIB	
			Negative	Negative		
	G3	Negative	Positive	Positive	IIIB	
			Negative	Negative		
	Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any	IV

\*T1 incluyen T1mi

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

## ANEXO IV



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gerente.hcu@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 20-1750 TFG	LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS PRECOCES. RESULTADOS EN SALUD	I.P.: FRANCISCO LOPEZ-LARA, RICARDO RUANO EQUIPO: ROCÍO COSTALES PAVÓN 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.

F. Javier Álvarez

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 V

### LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS PRECOCES. RESULTADOS EN SALUD.



Universidad de Valladolid

AUTORA: ROCIO COSTALES PAVÓN.  
TUTOR: Dr. RICARDO RUANO PÉREZ.



#### INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de mama en estadios precoces se ha visto revolucionado por la técnica de la biopsia del ganglio centinela, permitiendo así no someter a las pacientes a linfadenectomías radicales si no son consideradas estrictamente necesarias.

El cáncer de mama representa la primera causa de cáncer invasivo en las mujeres españolas. Se estiman anualmente 6477 muertes por este motivo, siendo, por tanto, razonable, la necesidad de indagar en nuevos tratamientos que resulten cada vez más óptimos para la curación de estas pacientes y con tendencia indiscutible a la actitud conservadora si fuese posible.

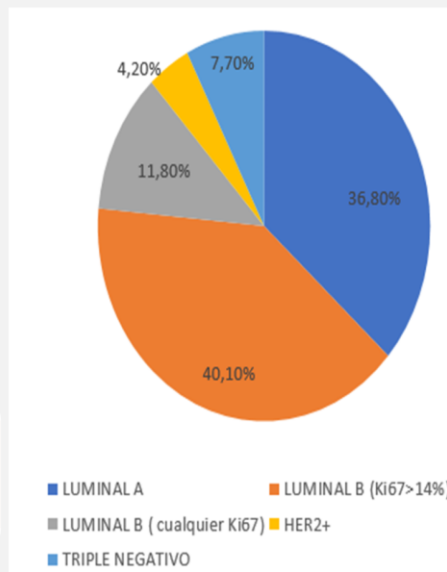
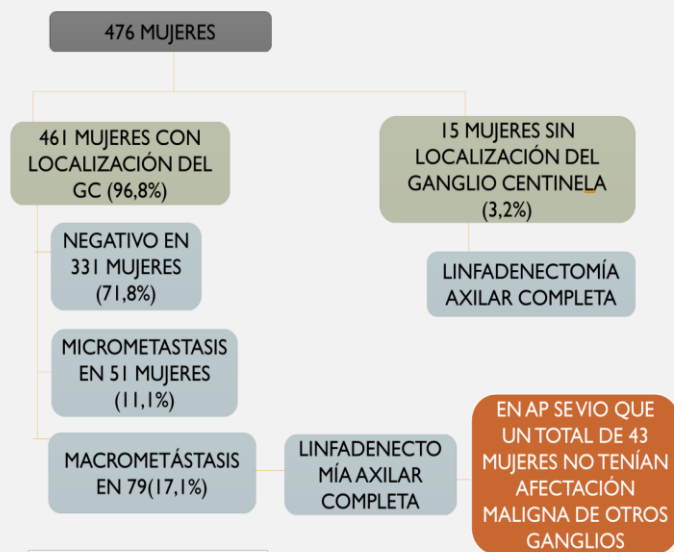
#### OBJETIVOS

- Analizar las características epidemiológicas, clínico radiológicas, anatomo-patológicas de las pacientes con cáncer de mama.
- Valorar los resultados de la aplicación terapéutica de la técnica del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

- ❖ Estudio analítico, descriptivo y retrospectivo de todas las pacientes consecutivas con cáncer de mama a las que se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela entre enero de 2016 y diciembre de 2017.

#### RESULTADOS



#### CONCLUSIONES

- En el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, desde enero de 2016 a diciembre de 2017, el número de linfadenectomías axilares se ha visto reducido significativamente.
- La biopsia selectiva de ganglio centinela consiguió estadificar de forma adecuada a los pacientes, evitando de forma global la realización de vaciamiento axilar en el 82.9% de las mujeres.
- El subtipo Luminal B sin expresión de HER 2 es el más frecuente desde que se tiene en cuenta el Ki67 para clasificarlos.

#### BIBLIOGRAFÍA.

Las cifras del cáncer en España 2018 - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 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.