

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
APLICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS

---

**MANEJO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE  
MAMA TRAS LA QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE.  
VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO  
EN MAMA Y AXILA**

---



**AUTORA: MARTA JIMÉNEZ GÓMEZ**

**LAS PALMAS DE GRAN CANARIA 2023**



TESIS DOCTORAL

---

**MANEJO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA TRAS LA  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.**

**VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
SISTÉMICO PRIMARIO EN MAMA Y AXILA**

---

Autora:

**Marta Jiménez Gómez**

Director:

**Víctor Vega Benítez**

Co-directores:

**Juan Ramón Hernández Hernández, Nuria Argudo Aguirre**

Tutor:

**Juan Francisco Loro Ferrer**

Programa de Doctorado en Investigación aplicada a las ciencias sanitarias  
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria  
Las Palmas 2023



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**

ESCUELA DE DOCTORADO DE LA ULPGC

Departamento de Ciencias Clínicas

PROGRAMA DE DOCTORADO

INVESTIGACIÓN APLICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS POR LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA, UNIVERSIDAD DE LEÓN Y UNIVERSIDADE TRAS-OS-MONTES E ALTO  
DOURO (PORTUGAL)

**Título de la Tesis**

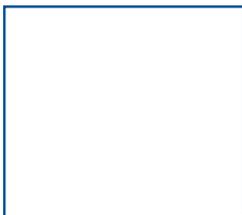
**Manejo conservador del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.  
Valoración de la respuesta al tratamiento sistémico primario en mama y axila.**

Tesis Doctoral presentada por  
D<sup>a</sup>. Marta Jiménez Gómez

Dirigida por el Dr. D. Víctor Manuel Vega Benítez

Codirigida por el Dr. D. Juan Ramón Hernández Hernández  
y la Dra. D<sup>a</sup>. Nuria Argudo Aguirre

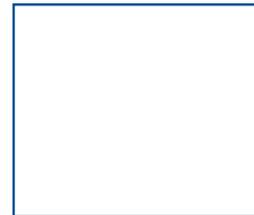
**El Director**



**Los Codirectores**



**La Doctoranda**



Las Palmas de Gran Canaria, a 25 de abril de 2023

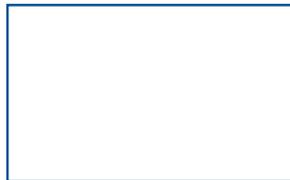
**Dr. D. Víctor Manuel Vega Benítez, cirujano general y del Aparato Digestivo, Doctor en Medicina por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.**

INFORMAN:

Que el trabajo de investigación titulado **“Manejo conservador del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante. Valoración de la respuesta al tratamiento sistémico primario en mama y axila”**, ha sido realizado por **Dña. Marta Jiménez Gómez**, en el Departamento de ciencias clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que, una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en

Las Palmas de Gran Canaria a 25 de abril de 2023.



El Director

## AGRADECIMIENTOS

---

Yo siempre quise ser médico, desde pequeña ya me fascinaba la anatomía. El azar quiso que en segundo de carrera mi padre me llevara a hacer prácticas a su hospital en verano, mientras yo me debatía si me gustaban más las médicas como la suya o las quirúrgicas, tan desconocidas en ese momento para mí. Curiosamente ver a una mujer operar, una cirujana fuerte y decidida, a la vez que amable y delicada, fue lo que me hizo enamorarme de la cirugía. Y ya no hubo vuelta atrás en mi elección por esta bonita a la vez que dura especialidad. Por eso mi primer agradecimiento es para Paloma Rey, porque sin ella no estaría hoy presentando mi tesis doctoral, al menos no como cirujana general y digestiva.

En este camino de rosas y espinas, quiero agradecer al Hospital Insular de Las Palmas, donde me formé como cirujana. En primer lugar, a mi mentor el Dr. Víctor Vega, a quien le debo gran parte de esta tesis, y de mi amor y dedicación a la patología mamaria. Gracias por confiar en mí y darme alas para todo lo que ha venido detrás. A las mujeres, mentoras de mi residencia, por inspirarme: Isabel, Mercedes, Mariela, Dácil, Yurena y Rocio. En vosotras me fijaba cuando sentía que no podría o que era demasiado. Gracias al Dr. Larrea, porque fue el mejor docente que tuve, quien me dijo que era una hormiguita y que esa era mi forma de trabajar, pero un día pondría muchos huevos de forma silenciosa y resiliente. Gracias a mi jefe de servicio, el Dr. Juan Ramón Hernández, por su ayuda desinteresada y por permitir que me formara como residente en un servicio completo. Al salir fuera valoré la buena formación que tuve. Gracias a los demás adjuntos, por darme la mano en mi camino quirúrgico, en especial al Dr. García Anguiano y al Dr. Turégano, y a mis resis pequeños: Divaldo, Pepe, Neith, Borja, Cristina, Ángel, Jorge y Saida, por hacerlo más divertido.

A la unidad de cirugía del Hospital Comarcal de la Axarquía (y a todo el personal en general) por darme mi primer trabajo como adjunta, por aportarme la seguridad y confianza que necesitaba y por hacerme sentir una más del equipo, sois “mi casa” y siempre lo seréis. A la unidad de patología mamaria del Hospital Vall d’Hebron por un año fantástico en un centro de vanguardia y en especial al Dr. Martín Espinosa por inculcarme la ambición por la excelencia.

Agradecer a todos mis compañeros del Hospital del Mar, cirujanos, enfermeros, auxiliares, celadores y administrativas, por hacer que el trabajo sea cada día más ameno. A mis jefes, el Dr. Pera y el Dr. Sancho, ahora en la figura de la Dra. Lorente, que además de jefa es amiga. Ellos me han enseñado lo que significa ser cirujano en cada una de sus facetas: asistencial, docente e investigadora. Gracias, cómo no, a la Unidad de Patología Mamaria, en especial a la Dra. Vernet, por confiar en mí y por trabajar codo con codo para dar lo mejor de nosotros a nuestras pacientes.

Quiero terminar los agradecimientos como empecé, con otra mujer cirujana fuerte, decidida pero comprensible y divertida. Gracias a la Dra. Nuria Argudo, mi referente y mi mayor modelo a seguir, por confiar en mí sin conocerme, por impulsarme cada día y por haberme hecho crecer como cirujana, investigadora y persona.

Por último, y por lo tanto muy importante, gracias a mis amigas, las de toda la vida, las de Canarias y las de Barcelona. Gracias por estar en mis mejores y peores momentos, por levantarme cuando más lo necesitaba y por ser esa vía de escape en el momento oportuno.

Gracias a mi familia, a mi abuela Puri, que espero poder llevarle un ejemplar de esta tesis cumplidos los 99 años. Gracias a mi madre y mi padre por creer en mí, hacerme sentir capaz de todo, por hacer miles de km sólo para darme un abrazo, y por ser mi mayor apoyo. Porque ahora que soy madre, valoro todo lo que han hecho por mí. A mi hermano y mi cuñada, por ser los mejores titos para mi hijo, os quiero mucho. A mi familia política, porque sé lo orgullosos que están de mí y de haber sacado tiempo para esta tesis, aguantándose las ganas de vernos.

Nada de esto tendría sentido sin mi pareja, Bas, apareciste en mi vida a la vez que iniciaba una nueva etapa, con muchos miedos e inseguridades, con esta tesis a medio hacer y sin ánimos para retomarla. Gracias por ser luz en la oscuridad, porque eres el mejor compañero de vida. Gracias por todas las horas dedicadas a leer, traducir, corregir y ayudarme con lo que estaba en tu mano. Gracias por darme tu tiempo y permitirme ganarlo cuidando de nuestro hijo. Gracias por ser la mejor persona que conozco, por quererme de forma incondicional y no soltarme nunca de la mano.

Y por último gracias a mi pequeño, Marcos, por hacerme mamá. Espero que sigas siendo tan feliz, porque todo lo que hago, es y será siempre por ti.

“En tu camino a través de la vida,  
que tus pies descalzos siempre pisen pétalos de rosa”

Mi abuela Carmela



## Introducción

El tratamiento neoadyuvante está considerado hoy en día como la opción preferente en cáncer de mama estadio II (tamaño mayor de 2 centímetros o con afectación axilar al diagnóstico, independientemente del tamaño tumoral). Las pacientes que presentan una respuesta patológica completa (ausencia de cáncer invasivo residual en la pieza quirúrgica y en los ganglios linfáticos evaluados) han demostrado en la literatura una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Estas pacientes previamente a la neoadyuvancia se trataban quirúrgicamente de forma “radical” mediante mastectomía en la mama y linfadenectomía de ganglios axilares, y podrían beneficiarse de una cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela.

## Objetivos

El objetivo principal del estudio es demostrar que no existe una mayor tasa de recidivas tumorales ni menor supervivencia libre de enfermedad en las pacientes sometidas a tratamiento conservador de la mama y axila tras una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, así como analizar los factores asociados con respuesta completa en la mama y la axila tras la neoadyuvancia, así como su implicación pronóstica. Otro objetivo del estudio es demostrar la fiabilidad y validez de la biopsia selectiva de ganglio centinela para la evaluación de los ganglios axilares tras la administración de tratamiento neoadyuvante.

## Material y métodos

Realizamos un estudio observacional, descriptivo e inferencial de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama entre los años 2010 a 2017 con un seguimiento posterior de 5 años, hasta junio de 2022, recogiendo sus datos clínicos de forma prospectiva. 382 pacientes fueron diagnosticadas, de las cuales 227 realizaron tratamiento con quimioterapia (59,4%): 128 pacientes eran axila positiva al diagnóstico (cN+) y 99 pacientes axila negativa (cN0). Realizamos

un análisis estadístico en varias fases: un estudio descriptivo y un análisis longitudinal de evolución en el tiempo del grupo de pacientes con axila positiva al diagnóstico, tablas de contingencia para valorar la validez de la BSGC post-neoadyuvancia, y de las pruebas radiológicas de respuesta. Asimismo, realizamos un análisis comparativo de pacientes con respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante diferenciando 2 grupos: respuesta mamaria y respuesta axilar, los cuales se distribuyen a su vez en dos grupos (respondedores versus no respondedores) siendo respondedores aquellos que consiguen una respuesta patológica completa (mamaria o axilar). Realizamos el análisis comparativo de pacientes con axila negativa al diagnóstico (cN0) diferenciando aquellos con persistencia de enfermedad tras la neoadyuvancia (ypN+) de aquellas que responden al tratamiento (ypN0).

## Resultados

227 pacientes fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante (59,4% del total). De ellas, la tasa de respuesta completa patológica en la mama fue del 33% (75 pacientes). Los factores predictores de respuesta fueron la respuesta axilar postneoadyuvancia, los receptores de estrógenos negativos, la sobreexpresión de Her2, el subtipo histológico (en concreto el Her2 positivo), y la ausencia de invasión linfovascular. La tasa de respuesta en mama y axila fue de 60 pacientes (26,4% del total), de los cuales la mayoría fueron subtipo Her2 positivo (51,7%) seguido del subtipo triple negativo (26,7%). En cuanto al “downstaging” con la quimioterapia, un 63% de pacientes que disminuyen el tamaño tumoral igual o por encima del 50% del tamaño inicial. En cuanto a la cirugía realizada tras la quimioterapia neoadyuvante en un 82,8% se pudo realizar cirugía conservadora y evitar la mastectomía. 60 pacientes (47% de pacientes con axila positiva) presentaron una respuesta completa patológica axilar. Los factores predictores de respuesta fueron la respuesta en las pruebas radiológicas, la ausencia de invasión linfovascular, la positividad de receptor Her-2 y el subtipo histológico (mayor respuesta en pacientes con subtipo Her-2 positivo y triple negativo). En cuanto a la cirugía axilar, de las 48 pacientes que fueron tratadas con biopsia de ganglio centinela, 84% evitaron la linfadenectomía axilar, que fue reemplazada por la radioterapia. Sólo se encontró una recidiva ganglionar

en las pacientes con axila positiva al diagnóstico (0,8% del total) que presentaron respuesta completa. Las pacientes con axila negativa al diagnóstico tratadas con quimioterapia fueron 99 (43,6%), la técnica de biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia se pudo realizar en todas las pacientes, con una tasa de detección del 100%. En 8 pacientes se realizó linfadenectomía axilar directamente y resultaron negativas para malignidad, por lo tanto, un 33,3% de éstas, podrían haberse evitado. En términos de supervivencia, la ausencia de enfermedad axilar tras quimioterapia es un factor de supervivencia libre de enfermedad estadísticamente significativo ( $p < 0,002$ ).

## **Conclusiones**

La quimioterapia neoadyuvante constituye una estrategia favorable que permite modular la respuesta y evitar cirugías “agresivas” sustituyéndolas por técnicas más conservadoras, siendo efectiva en obtener respuesta completa patológica en mama y axila en subtipos Her2 positivo y triple negativo. La biopsia selectiva de ganglio centinela post-neoadyuvancia proporciona información válida y fiable con alta tasa de detección intraoperatoria y una baja tasa de falsos negativos. La respuesta patológica axilar fue el factor predictor de supervivencia libre de enfermedad más poderoso.

## **Palabras clave**

Quimioterapia neoadyuvante; respuesta patológica completa; manejo axilar; biopsia selectiva de ganglio centinela; respuesta radiológica; cirugía conservadora.

## Introduction

Neoadjuvant treatment is currently considered the preferred option in stage II breast cancer (size greater than 2 centimeters or axillary involvement at diagnosis, regardless of tumor size). Patients who present a pathologic complete response (absence of residual invasive cancer in the surgical specimen and in the evaluated lymph nodes) have been shown in the literature to have a higher rate of disease-free survival and overall survival. These patients, prior to neoadjuvant therapy, were treated surgically in a “radical” manner with breast mastectomy and axillary lymph node dissection, and could benefit from breast-conserving surgery and selective sentinel node biopsy.

## Objectives

The main objective of the study is to demonstrate that there is no higher rate of tumor recurrence or lower disease-free survival in patients undergoing conservative treatment of the breast and axilla after a good response to neoadjuvant chemotherapy, as well as to analyze the factors associated with complete response in the breast and axilla after neoadjuvant therapy, as well as its prognostic implications. Another objective of the study is to demonstrate the reliability and validity of selective sentinel node biopsy for the evaluation of axillary nodes after the administration of neoadjuvant treatment.

## Material and methods

We carried out an observational, descriptive and inferential observational study of patients diagnosed with breast cancer between 2010 and 2017 with a subsequent follow-up of 5 years, until June 2022, collecting their clinical data prospectively. 382 patients were diagnosed, of which 227 underwent treatment with chemotherapy (59.4%): 128 patients were positive axilla at diagnosis (cN+) and 99 patients were negative axilla (cN0). We carried out a statistical analysis in several phases: a descriptive study and a longitudinal analysis of the evolution over time of the group of patients with positive axilla at diagnosis, contingency tables to assess the validity of post-neoadjuvant

SLNB, and radiological tests. Likewise, we carried out a comparative analysis of patients with pathological response to neoadjuvant chemotherapy, differentiating 2 groups: breast response and axillary response, in which they were divided into two groups (responders versus non-responders), while responders being those who achieved a pathologic complete response (mammary or axillary). We performed a comparative analysis of patients with negative axilla at diagnosis (cN0), differentiating those with persistent disease after neoadjuvant therapy (ypN+) from those who responded to treatment (ypN0).

## Results

227 patients were treated with neoadjuvant chemotherapy (59.4% of the total). Of these, the pathologic complete response rate in the breast was 33% (75 patients). Response predictors were postneoadjuvant axillary response, negative estrogen receptors, Her2 overexpression, histological subtype (specifically Her2 positive), and the absence of lymphovascular invasion. The response rate in the breast and axilla was 60 patients (26.4% of the total), of which the majority were Her2 positive subtype (51.7%) followed by triple negative subtype (26.7%). Regarding the “downstaging” of chemotherapy, 63% of patients decreased the tumor size equal to or above 50% of the initial size. Regarding the surgery performed after neoadjuvant chemotherapy, 82.8% were able to perform conservative surgery and avoid mastectomy. 60 patients (47% of patients with a positive axilla) had an axillary complete response. The predictors of response were response in radiological tests, absence of lymphovascular invasion, Her-2 receptor positivity, and histological subtype (greater response in patients with Her-2 positive subtype and triple negative). Regarding axillary surgery, of the 48 patients who were treated with sentinel node biopsy, 84% avoided axillary lymphadenectomy, which was replaced by radiotherapy. Only one lymph node recurrence was found in the patients with a positive axilla at diagnosis who presented a complete response (0.8% of the total). Patients with negative axilla at diagnosis treated with chemotherapy were 99 (43.6%); the post-neoadjuvant sentinel node biopsy technique could be performed in all patients, with a detection rate of 100% in this group of patients. Axillary lymphadenectomy was performed

directly in 8 patients and they were negative for malignancy; therefore, 33.3% of these could have been avoided. In terms of survival, the absence of axillary disease after chemotherapy was a statistically significant disease-free survival factor ( $p < 0.002$ ).

## **Conclusions**

Neoadjuvant chemotherapy constitutes a favorable strategy that allows modulating the response and avoiding “aggressive” surgeries, replacing them with more conservative techniques, being effective in obtaining pathologic complete response in the breast and axilla in Her2 positive and triple negative subtypes. Selective post-neoadjuvant sentinel node biopsy provides valid and reliable information with a high intraoperative detection rate and a low false negative rate. Axillary pathologic response was the most powerful predictor of disease-free survival.

## **Keywords**

Neoadjuvant chemotherapy; pathologic complete response; axillary management; selective sentinel node biopsy; radiological response; conservative surgery

23	<b>1. INTRODUCCIÓN</b>
25	<b>1. Cáncer de mama</b>
25	1.1. Epidemiología
31	1.2. Clasificación histológica y molecular
40	1.3. Factores pronósticos y predictivos
44	1.4. Papel del comité de tumores en la decisión del tratamiento primario
45	1.5. Clasificación TNM en el Cáncer de mama
49	<b>2. Tratamiento quirúrgico de mama y axila</b>
49	2.1. Cirugía de la mama
59	2.2. Cirugía de la axila
77	<b>3. Tratamiento neoadyuvante</b>
78	3.1. Quimioterapia Neoadyuvante
82	3.2. Hormonoterapia Neoadyuvante
100	<b>4. Manejo axilar post-neoadyuvancia</b>
102	4.1. Axila negativa al diagnóstico
104	4.2. Axila positiva al diagnóstico
112	<b>5. Justificación de la Tesis</b>
115	<b>2. HIPÓTESIS</b>
119	<b>3. OBJETIVOS</b>
123	<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>
125	1. Diseño del estudio
125	2. Selección de la muestra

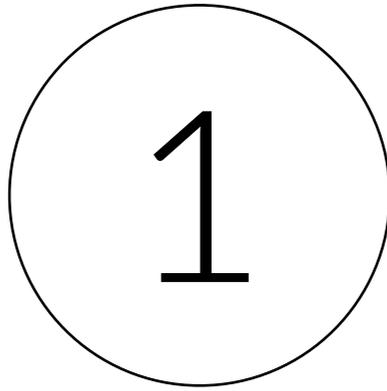
126	<b>3. Criterios de inclusión</b>
126	<b>4. Criterios de exclusión</b>
127	<b>5. Variables del estudio</b>
127	5.1. Variables cuantitativas
128	5.2. Variables cualitativas nominales:
129	5.3. Variables cualitativas ordinales
129	5.4. Variables cualitativas dicotómicas
130	<b>6. Aspectos éticos</b>
131	<b>7. Metodología del estudio</b>
131	7.1. Estudio diagnóstico
133	7.2. Elección de la estrategia de tratamiento
134	7.3. Valoración de la respuesta a la neoadyuvancia
134	7.4. Protocolo de tratamiento
135	7.5. Técnica de biopsia de ganglio centinela post-neoadyuvancia
137	<b>8. Análisis estadístico</b>
137	8.1. Análisis descriptivo
137	8.2. Análisis inferencial
137	8.3. Análisis comparativo
138	8.4. Análisis multivariante
138	8.5. Análisis de supervivencia
139	<b>5. RESULTADOS</b>
141	<b>1. Criterios de selección</b>
141	<b>2. Análisis descriptivo</b>
141	2.1. Características de la población global
145	2.2 Características de las pacientes con axila positiva al diagnóstico
151	2.2. Características de las pacientes con axila negativa al diagnóstico

<b>154</b>	<b>3. Análisis de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante</b>
<b>155</b>	3.1. Validez de la resonancia magnética en la valoración de la respuesta mamaria
<b>156</b>	3.2. Respuesta a la quimioterapia en la mama
<b>158</b>	3.3. Respuesta a la quimioterapia en función del subtipo molecular
<b>159</b>	3.4. Reducción del tamaño tumoral con la quimioterapia neoadyuvante
<b>160</b>	3.5. Análisis de supervivencia en función de la respuesta completa patológica en la mama tras la neoadyuvancia
<b>162</b>	<b>4. Factores pronósticos y predictivos de respuesta axilar (ypN0) en las pacientes con axila positiva al diagnóstico (cN+)</b>
<b>163</b>	4.1. Estadificación axilar post-neoadyuvancia
<b>167</b>	4.2. Respuesta axilar patológica tras la neoadyuvancia
<b>170</b>	4.3. Tratamiento quirúrgico en mama y axila post-neoadyuvancia
<b>171</b>	4.4. Respuesta a la neoadyuvancia en pacientes HER2 positivas
<b>172</b>	4.5. Análisis del seguimiento de las pacientes con axila positiva al diagnóstico
<b>175</b>	<b>5. Factores pronósticos y predictivos de afectación axilar (ypN+) en las pacientes con axila negativa al diagnóstico (cN0)</b>
<b>176</b>	5.1. Estadificación axilar post-neoadyuvancia
<b>179</b>	5.2. Respuesta axilar patológica tras la neoadyuvancia
<b>180</b>	5.3. Tratamiento quirúrgico en mama y axila postneoadyuvancia
<b>181</b>	5.4. Análisis del seguimiento de las pacientes con axila negativa al diagnóstico
<b>184</b>	<b>6. Algoritmo de manejo postquimioterapia en función de la respuesta y el tratamiento quirúrgico en mama y axila</b>
<b>185</b>	<b>6. DISCUSIÓN</b>
<b>188</b>	<b>1. Quimioterapia neoadyuvante y respuesta patológica completa en la mama</b>
<b>188</b>	1.1. Factores pronósticos y predictivos de respuesta patológica completa
<b>191</b>	1.2. Empleo de la resonancia magnética para la valoración de respuesta mamaria a la neoadyuvancia
<b>192</b>	1.3. Manejo del cáncer de mama postquimioterapia neoadyuvante
<b>192</b>	1.4. Implicaciones de la reducción del tamaño tumoral post-quimioterapia

194	1.5. Tratamiento quirúrgico post-neoadyuvancia
195	1.6. Impacto de la pCR en el seguimiento en función del subtipo histológico
198	1.7. Implicación pronóstica del carcinoma in situ residual
199	<b>2. Manejo de la axila en pacientes con axila positiva al diagnóstico</b>
199	2.1. Factores pronósticos y predictivos de respuesta patológica axilar a la neoadyuvancia
200	2.2. Estadificación axilar post-neoadyuvancia
204	2.3. Tratamiento quirúrgico axilar post-neoadyuvancia
205	2.4. Tasas de linfedema tras biopsia de ganglio centinela versus vaciamiento axilar
206	2.5. Tratamiento loco-regional de la axila postneoadyuvancia
209	2.6. Impacto de la respuesta axilar en la supervivencia
211	<b>3. Manejo de la axila en pacientes con axila negativa al diagnóstico</b>
211	3.1. Factores pronósticos y predictivos de afectación axilar tras la neoadyuvancia
212	3.2. Estadificación axilar post-neoadyuvancia
213	3.3. Asociación de la pCR en la mama con la respuesta axilar
214	3.4. Tratamiento loco-regional de la axila post-NAD en pacientes cNO
215	3.5. Implicación de la respuesta axilar en la supervivencia
217	<b>4. El futuro de la BSGC en las pacientes cNO</b>
218	<b>5. Limitaciones del estudio</b>
220	<b>6. Propuesta de manejo en pacientes seleccionadas para quimioterapia neoadyuvante</b>
223	<b>7. CONCLUSIONES</b>
227	<b>8. CONCLUSIONS</b>
231	<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>

281	<b>10. ABREVIATURAS</b>
287	<b>11. TABLAS Y FIGURAS</b>
295	<b>12. ANEXOS</b>





# INTRODUCCIÓN

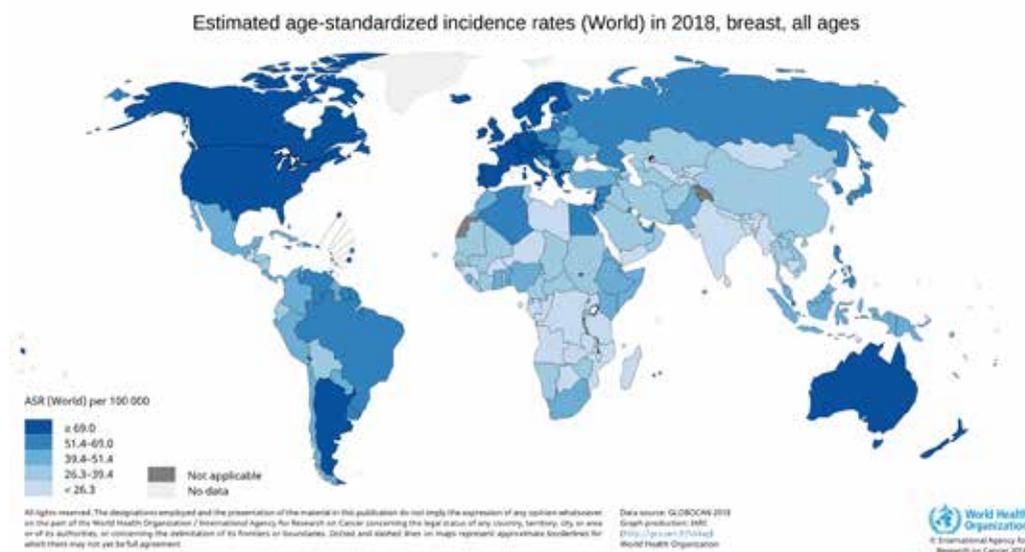


# INTRODUCCIÓN

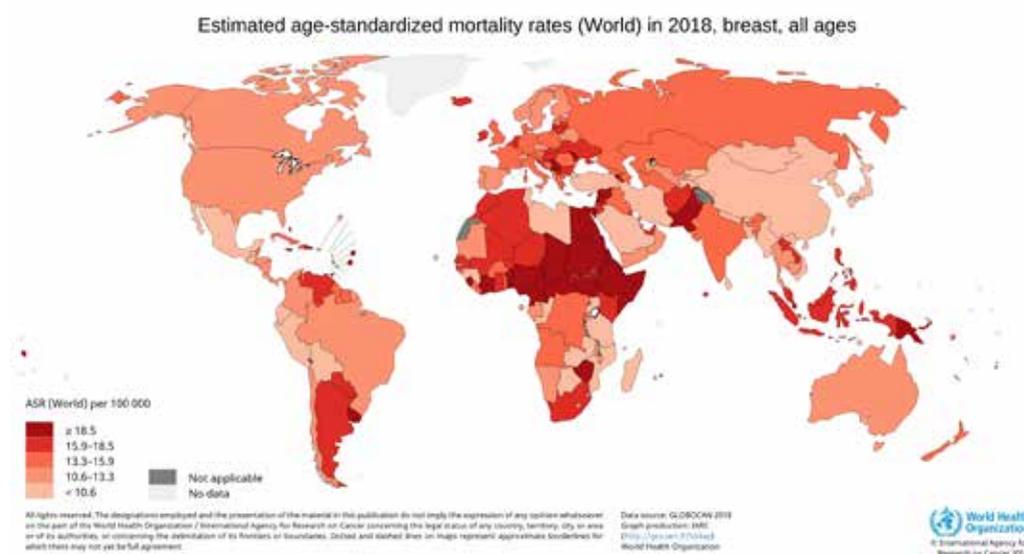
## 1. Cáncer de mama

### 1.1. Epidemiología

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud en los países occidentales por su elevada incidencia y mortalidad. Es el segundo tumor más frecuente en la población femenina a nivel mundial<sup>1</sup>. Se calcula que en el año 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de casos nuevos, cifra que ascendió a más de dos millones en 2018, el 25,2% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres. Además, es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en los países desarrollados, con cerca de 198.000 muertes anuales (el 15,4% de las muertes por cáncer). A nivel mundial, las tasas de incidencia varían entre países, con tasas que van desde 27 por 100.000 mujeres en África central y el Este asiático, hasta 96 por 100.000 en Europa Occidental (Figura 1). El rango en las tasas de mortalidad a nivel mundial también presenta una gran variabilidad. Sin embargo, debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en los países desarrollados (que presentan una alta incidencia), el rango de mortalidad en las regiones desarrolladas más homogéneo (Figura 2).

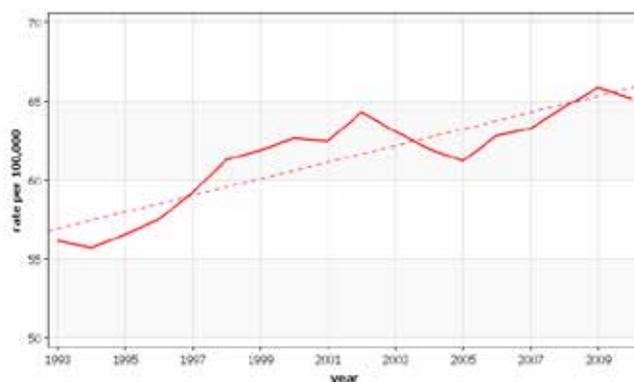


**Figura 1.** Incidencia estimada del cáncer de mama a nivel mundial en 2018.



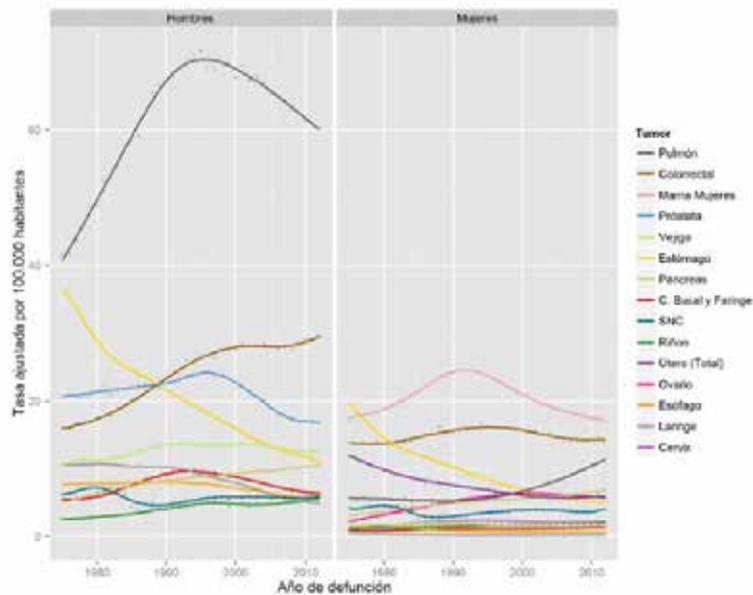
**Figura 2.** Mortalidad estimada por cáncer de mama a nivel mundial en 2018.

A pesar de la tendencia creciente en la incidencia de cáncer de mama a nivel mundial en las últimas 4 décadas, a partir del año 2000 en la mayoría de los países con renta per cápita alta, entre ellos España, se ha comenzado a observar un ligero descenso de dicha incidencia<sup>2</sup>. Esta incidencia podría explicarse por factores de riesgo como el retraso y la reducción en la maternidad y la lactancia materna, la exposición a hormonas exógenas y otros factores del estilo de vida, como el consumo de alcohol, obesidad o reducida actividad física, así como por factores genéticos<sup>3</sup>. La mortalidad en España se sitúa en torno al 16,7% de todas las muertes por cáncer y el 3,3% del total de muertes en las mujeres<sup>1</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Incidencia del cáncer de mama en España de 1993 hasta 2010.

En los últimos veinte años, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido sustancialmente, especialmente en los países desarrollados, siendo actualmente una de las enfermedades oncológicas con mayor supervivencia, por encima del 80% a los 5 años<sup>4</sup>. (Figura 4). Este hecho se atribuye a la mejora de las medidas terapéuticas, a la introducción de las unidades funcionales y al trabajo multidisciplinar en los hospitales, así como a la implantación de las prácticas de detección precoz<sup>5</sup>.



**Figura 4.** Mortalidad por tipos de cáncer en España 1975–2012.

La incidencia de cáncer de mama en España está aumentando y se estima que en 2022 se diagnosticaron 34.750 nuevos casos, 144 casos por cada 100.000 mujeres/año, según los cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)<sup>6</sup>. Aunque España sigue siendo uno de los países europeos con menor incidencia de cáncer de mama, esta enfermedad es la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres españolas (Figura 5).

Respecto a la mortalidad, el cáncer de mama es responsable del 15,1% del total de defunciones por cáncer en la mujer, aunque la tendencia es descendente,

pasando de una tasa ajustada por edad de 29 a 22,8 por cada 100.000 mujeres entre 2002 y 2020 (Figura 6).

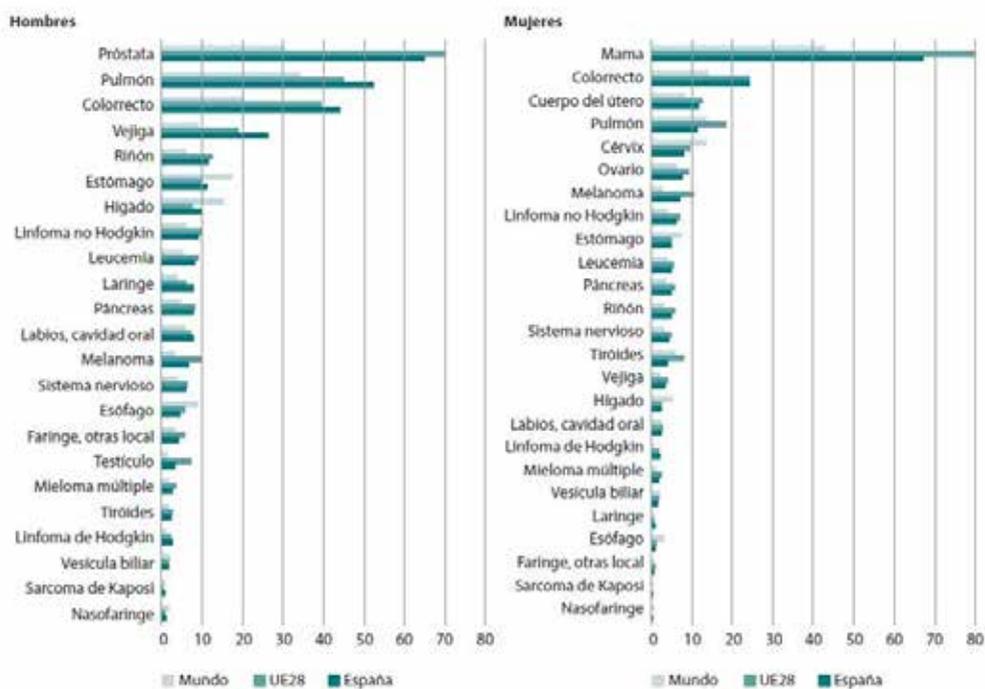


Figura 5. Incidencia ajustada en España de tumores por sexos.

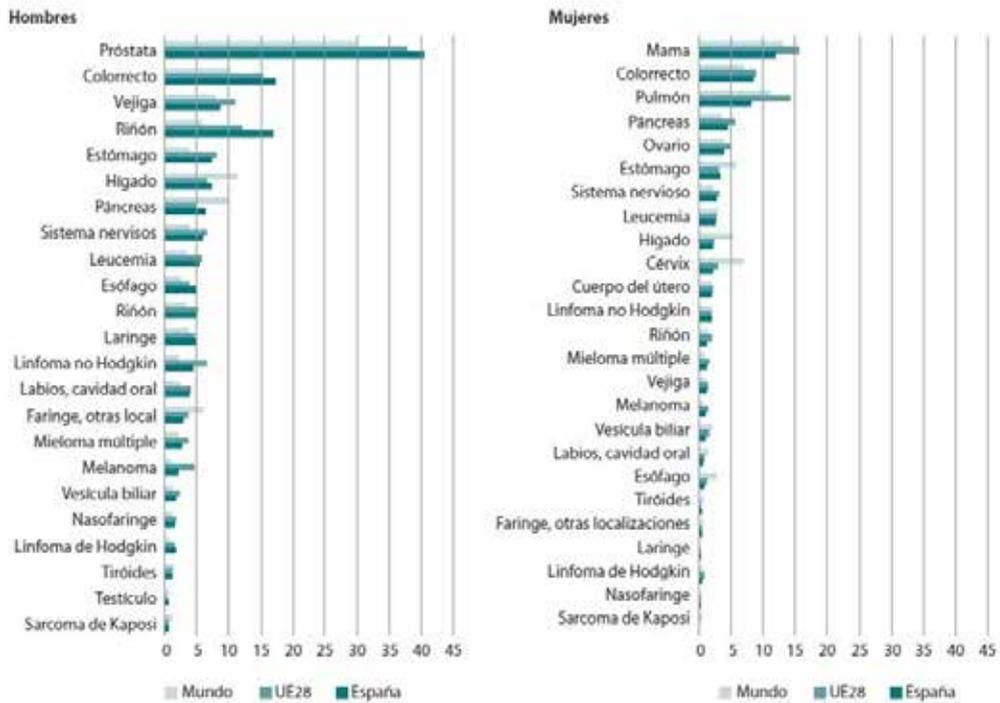
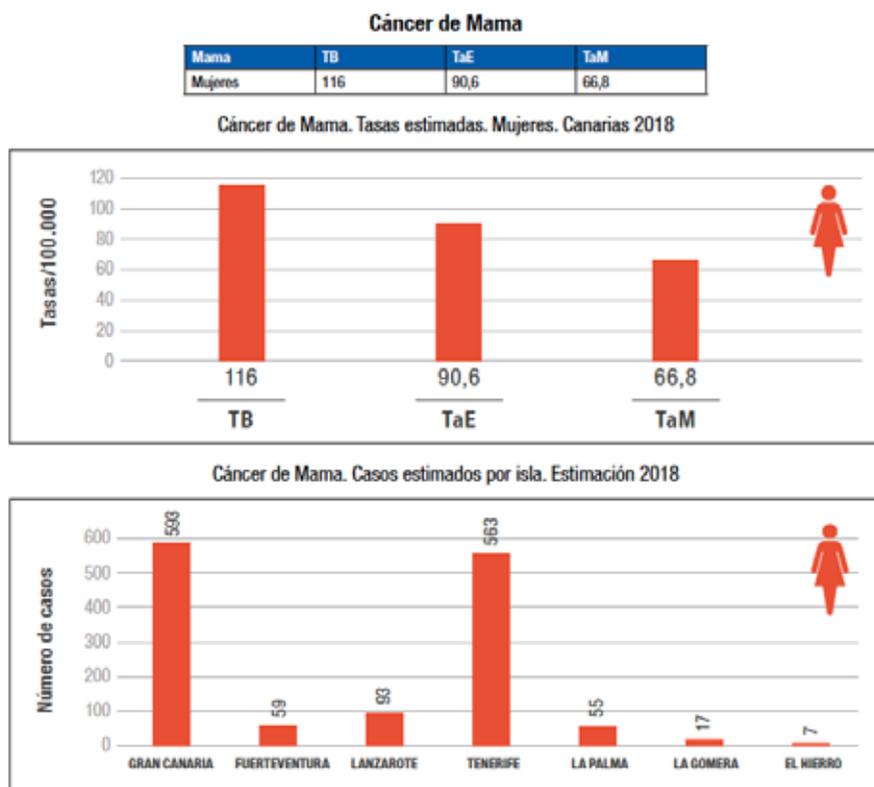


Figura 6. Mortalidad ajustada en España de tumores por sexos.

### 1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama en Canarias

En las islas Canarias las localizaciones tumorales que se presentan con más frecuencia en la población son: colon y recto, próstata, mama y tráquea, bronquios y pulmón, las cuales suponen un 51% de casos diagnosticados en nuestra comunidad. En las mujeres es evidente la importancia que tiene el tumor de mama (28,47%), que junto con el colon y recto (13,58) constituyen el 42% del total de tumores y le sigue ya con una frecuencia menor el de pulmón (7,41%).

Destaca la incidencia en las dos islas mayores: Gran Canaria en 2018 contaba con 593 casos estimados, seguida de Tenerife con 563, posteriormente aparece Lanzarote (93) seguida de Fuerteventura (59)<sup>7</sup> (Figura 7).



**Figura 7.** Estimaciones de la incidencia de Cáncer en Canarias 2018.

En 2016, se produjeron en Canarias un total de 6.949 fallecimientos en mujeres, de los cuales 255 (3,7%) por cáncer de mama, siendo la octava causa de muerte en Canarias. La edad media al fallecimiento fue de 68,8 años. El número de defunciones por cancer de mama va aumentando progresivamente con la edad, registrándose las mayores cifras en el grupo de más de 85 (57), 80-84 (37), 70-74 y 75-79 (33), lo que supone el 20,2%, 13,1% y el 11,7% del total de casos. El riesgo de morir es, en general, mayor en Canarias, sobre todo en los grupos de edad más avanzados<sup>8</sup> (Figura 8). La tasa de mortalidad en Canarias se encuentra en estos momentos alrededor del 7,63%. En cuanto a la supervivencia, en Canarias, la supervivencia relativa a cinco años del se estima en un 86,6%<sup>9</sup>.

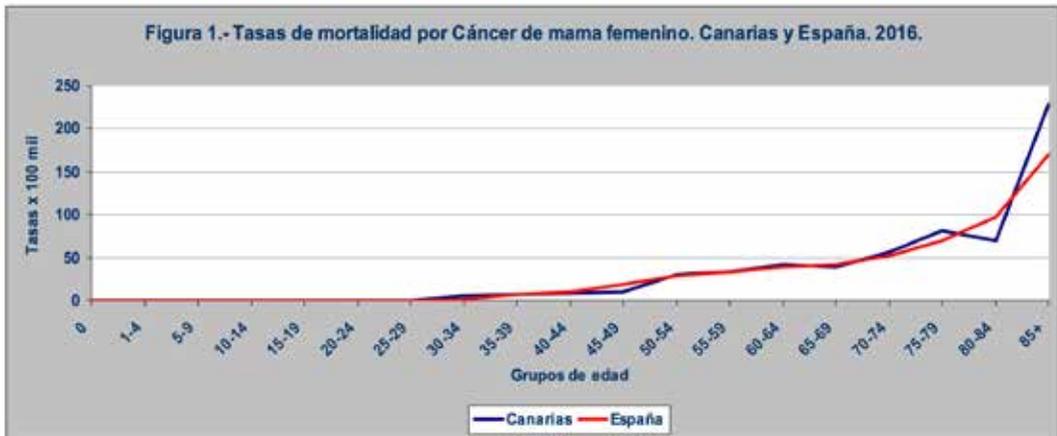


Figura 8. Tasas de mortalidad por Cáncer de mama en Canarias y España.

## 1.2. Clasificación histológica y molecular

### 1.2.1. Clasificación histológica

El cáncer de mama se clasifica en función de su patrón de crecimiento y del grado de diferenciación celular, que determinan el tipo y el grado histológico tumoral. Según la clasificación histológica propuesta por la Organización de la Salud (OMS)<sup>10</sup> el carcinoma ductal infiltrante, hoy establecido como carcinoma infiltrante de tipo no especial es el tipo más común de cáncer de mama, y representa el 80% de todos los casos. El resto de los tumores mamarios se engloban dentro de la categoría de “tipos histológicos especiales”. Este grupo incluye, entre otros, el carcinoma lobulillar infiltrante, el segundo tipo histológico más frecuente, representando el 5-15% de los casos de cáncer de mama<sup>11-15</sup> (Figuras 9 y 10).

### Tumores epiteliales

- Carcinoma infiltrante de mama
  - Carcinoma tipo no especial (previamente llamado ductal infiltrante)
  - Carcinoma lobulillar

- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma con células en anillo de sello
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma neuroendocrino
- Carcinoma papilar
- Tumores mioepiteliales-epiteliales
  - Adenoma pleomórfico
  - Adenomioepitelioma
  - Carcinoma adenoide quístico
- Lesiones precursoras
  - Carcinoma ductal in situ
  - Neoplasia lobulillar (Carcinoma lobulillar in situ/Hiperplasia lobulillar atípica)

- Lesiones proliferativas intraductales
  - Hiperplasia ductal usual
  - Atipia plana
  - Hiperplasia ductal atípica
- Lesiones papilares
  - Papiloma intraductal
  - Carcinoma papilar intraductal
  - Carcinoma papilar sólido
- Proliferaciones epiteliales benignas
  - Adenosis esclerosante
  - Adenosis apocrina
  - Adenosis microglandular
  - Cicatriz radial/ lesión compleja esclerosante
  - Adenomas

### **Tumores mesenquimales**

- Fascitis nodular
- Miofibroblastoma

- Fibromatosis desmoide
- Tumor miofibroblástico inflamatorio
- Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
- Tumor de células granulares
- Tumores benignos de la vaina neural
- Sarcomas (liposarcoma, angiosarcoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, leiomyosarcoma)

### **Tumores fibroepiteliales**

- Fibroadenoma
- Tumor Phyllodes
- Hamartoma

### **Tumores del pezón**

- Adenoma de pezón
- Adenoma siringomatoso
- Enfermedad de Paget del pezón

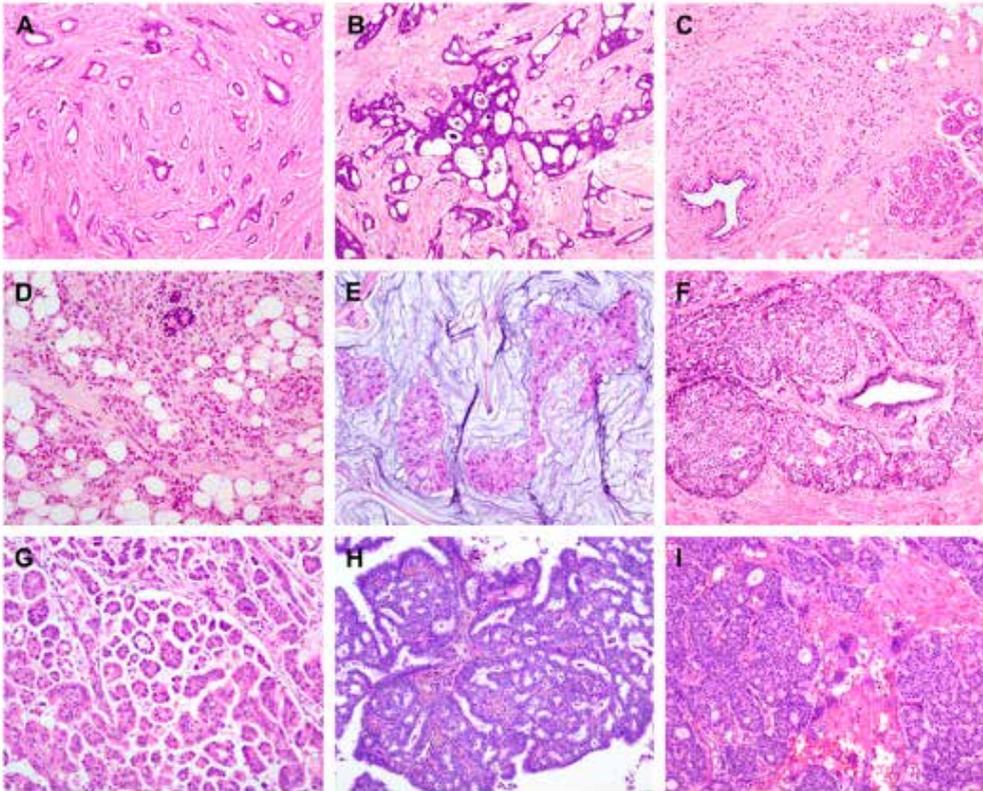
### **Linfoma maligno**

- Linfoma difuso de células B grandes
- Linfoma de Burkitt

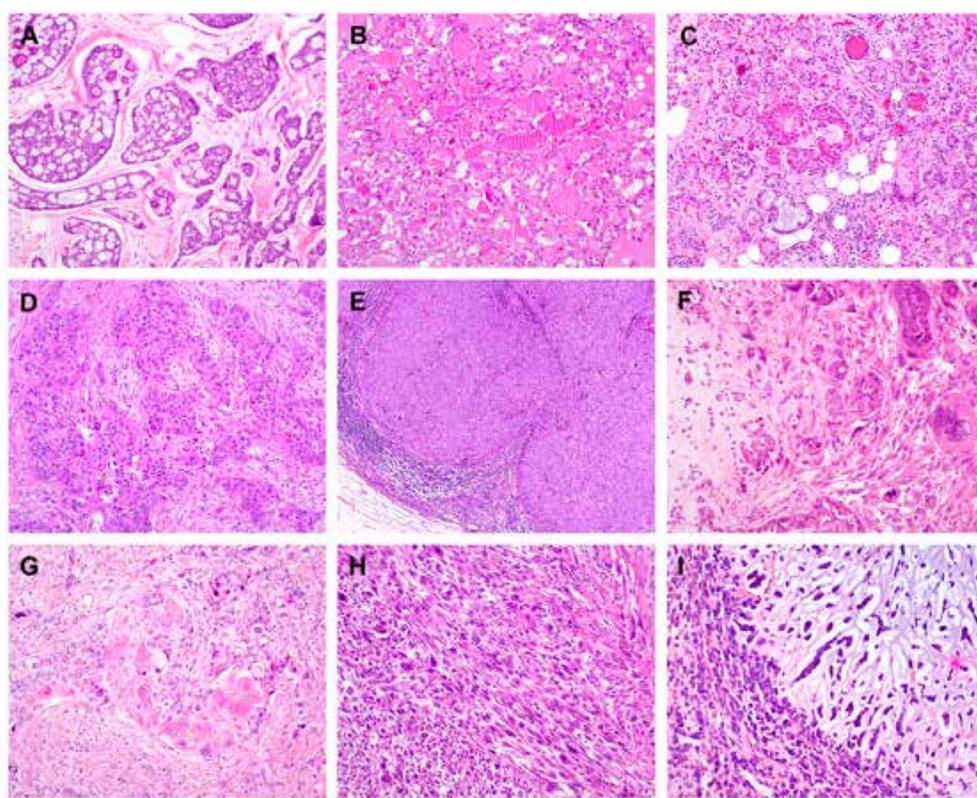
- Linfoma de células T
- Linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosa)
- Linfoma folicular

### Tumores de mama del varón

- Ginecomastia
- Carcinoma (invasivo/in situ)



**Figura 9.** Tipos histológicos especiales de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo. A) Carcinoma tubular. B) Carcinoma cribiforme. C) Carcinoma lobulillar infiltrante clásico. D) Carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico. E) Carcinoma mucinoso. F) Carcinoma neuroendocrino. G) Carcinoma micropapilar. H) Carcinoma papilar. I) Carcinoma ductal infiltrante de bajo grado con células gigantes osteoclasticas.



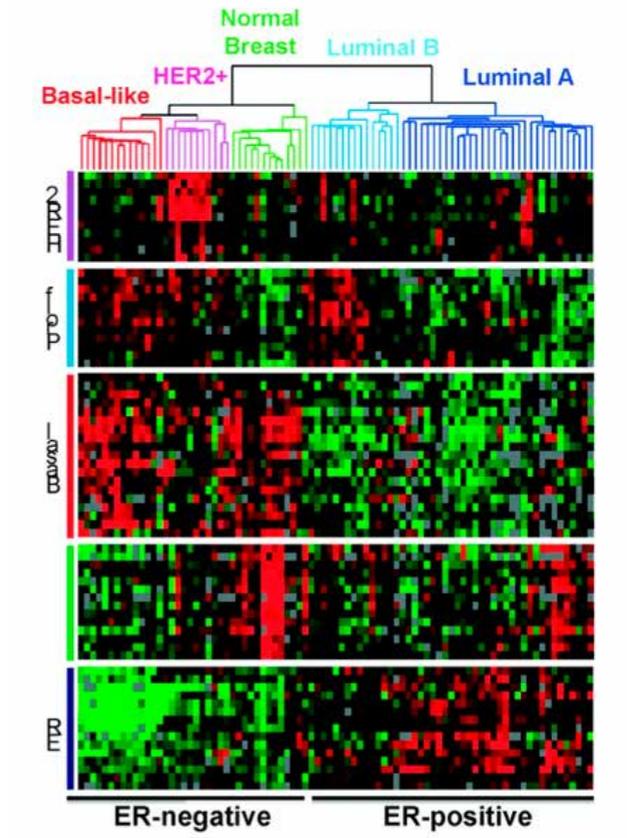
**Figura 10.** Tipos histológicos especiales de cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo. A) Carcinoma adenoide quístico. B) Carcinoma secretor. C) Carcinoma de células acinicas. D) Carcinoma apocrino. E) Carcinoma medular. F) Carcinoma metaplásico con elementos heterólogos. G) Carcinoma metaplásico con metaplasia escamosa. H) Carcinoma metaplásico de células fusiformes. I) Carcinoma metaplásico productor de matriz.

### 1.2.2. Clasificación molecular

Los perfiles de expresión génica han supuesto un gran impacto en el conocimiento de la biología molecular del cancer de mama, proporcionando información pronóstica o predictiva basada en el comportamiento del tumor<sup>16</sup>.

Perou et al en el año 2000<sup>17</sup> identificaron los diferentes subtipos intrínsecos para la clasificación molecular del cáncer de mama, analizando la expresión de genes de microarrays del ADN y agrupándolos según los diferentes genes expresados, lo cual dio lugar a 5 subtipos principalmente separados por la expresión de receptores de estrógenos (RE): dos subtipos luminales A y B

para receptores de estrógenos (RE) positivos y tres subtipos para RE negativos (Her2-enriched, basal-like y Claudin-low) (Figura 11).



**Figura 11.** Heterogeneidad de subtipos moleculares “intrínsecos” en cáncer de mama.

Los tumores Luminales representan el mayor número de casos. La diferenciación en A y B se basa en que estos últimos se caracterizan por una alta expresión de genes de proliferación y una menor expresión de receptores de progesterona (RP). Clínicamente los tumores Luminales B muestran una alta tasa de respuesta a la quimioterapia y una peor supervivencia libre de recidiva a los 5 y 10 años que los Luminales A<sup>18</sup>.

Los subtipos Her2 Luminal (independientemente de los receptores hormonales) o los subtipos Her2-enriched (aquellos con receptores hormonales negativos) se caracterizan por la sobreexpresión de Her2 y genes asociados en el cromosoma 17q12. Ambos se benefician del tratamiento con Trastuzumab

neoadyuvante o doble bloqueo Trastuzumab/Pertuzumab en combinación con quimioterapia, especialmente los Her2-enriched que logran una mayor tasa de respuestas patológicas completas<sup>19</sup>.

En el subtipo triple negativo (TN) predomina el grupo Basal-Like (70-80%) que, desde una perspectiva biológica, se considera un tipo de cáncer por sí mismo. Estos tumores incluyen diversos tipos histológicos de cáncer de mama. Aunque la mayoría son carcinomas ductales infiltrantes de alto grado, también se incluyen tumores medulares, metaplásicos y otros, como el carcinoma adenoides quístico, cuyo pronóstico es más favorable<sup>14</sup>. Los tumores de mama en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 son típicamente del subtipo tipo triple negativo Basal-Like<sup>20</sup>.

En la Conferencia de Sant Gallen de 2011 se aceptó la clasificación inmunohistoquímica (IHQ), la cual se basa en la expresión de receptores hormonales (RE y RP), del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) y en el índice de proliferación Ki67<sup>21</sup> (Tablas 1 y 2).

El papel del índice Ki67 como factor pronóstico se ha sugerido como un importante biomarcador del cáncer de mama y como parámetro de respuesta al tratamiento. Sin embargo, el punto de corte y los métodos de determinación están en debate. El Ki67 debe ser considerado un marcador de heterogeneidad en los diferentes tipos de tumores<sup>22</sup>.

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	<p><b>'Luminal A-like'</b> all of: ER and PgR positive HER2 negative Ki-67 'low'<sup>a</sup> Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)<sup>b</sup></p>	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. <sup>a</sup> A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of $\geq 20\%$ to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	<p><b>'Luminal B-like (HER2 negative)'</b> ER positive HER2 negative and at least one of: Ki-67 'high' PgR 'negative or low' Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available)<sup>b</sup></p> <p><b>'Luminal B-like (HER2 positive)'</b> ER positive HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67 Any PgR</p>	'Luminal B-like' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease. Thus, either a high Ki-67 <sup>a</sup> value or a low PgR value (see above) may be used to distinguish between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like (HER2 negative)'.  'Luminal B-like (HER2 positive)' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease and which are HER2 positive.
Erb-B2 overexpression	<b>'HER2 positive (non-luminal)'</b> HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent	
'Basal-like'	<b>'Triple negative (ductal)'</b> ER and PgR absent HER2 negative	There is an 80% overlap between 'triple negative' and intrinsic 'basal-like' subtype. Some cases with low-positive ER staining may cluster with non-luminal subtypes on gene-expression analysis. 'Triple negative' also includes some special histological types such as adenoid cystic carcinoma.

**Tabla 1.** Subtipos histológicos intrínsecos.

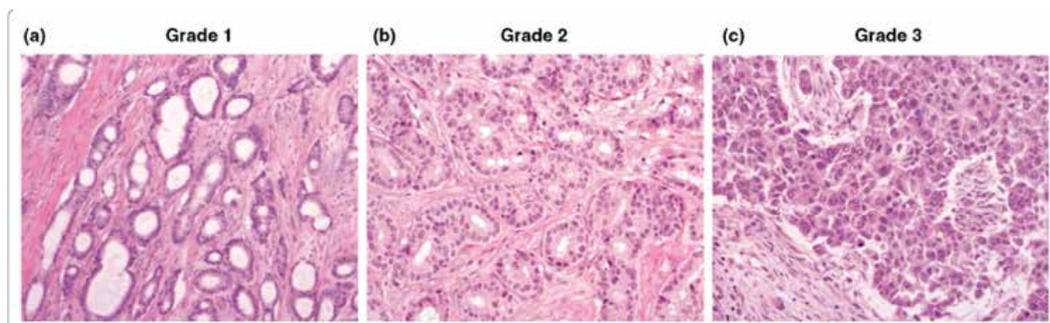
	RE (1%)	RP	Ki-67	Her-2
Luminal A-like	Positivo	$\geq 20\%$	< 14%	Negativo
Luminal B-like Her2 negativo	Positivo	< 20%	$\geq 14\%$	Negativo
Luminal B-like Her2 positivo	Positivo	Indiferente	Indiferente (alto)	Positivo
Her-2 no luminal	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Positivo
Triple negativo	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Negativo

**Tabla 2.** Criterios inmunohistoquímicos para definir subtipos intrínsecos en cáncer de mama.

## 1.3. Factores pronósticos y predictivos

### 1.3.1. Factores pronósticos

Los factores pronósticos son aquellas características del paciente o del tumor que se relaciona con la supervivencia global (SG) o con supervivencia libre de enfermedad (SLE)<sup>23</sup>. Aportan información sobre resultados clínicos, están presentes desde el momento del diagnóstico y son independientes de la terapia administrada, por tanto, son capaces de aportar información sobre la evolución que puede experimentar un paciente determinado. Los dos factores pronósticos mejor establecidos son la afectación ganglionar axilar y el tamaño tumoral, que constituyen la base de la estadificación clínica y patológica<sup>24</sup>. Otros factores implicados en el pronóstico pueden ser dependientes del paciente (edad temprana al diagnóstico, comorbilidades) o dependientes del tumor (estadio tumoral mediante el sistema de clasificación TNM<sup>25</sup>, tamaño tumoral, o invasión linfovascular).



**Figura 12.** Grado histológico del cáncer de mama como se establecen en el Nottingham Grading System. A) Tumor bien diferenciado (grado 1) que demuestra una alta homogeneidad con la unidad ductolobulillar de la mama, >75% de formación de túbulos y una baja cantidad de mitosis celular. B) Tumor moderadamente diferenciado (grado 2). C) Tumor pobremente diferenciado (grado 3) con un marcado grado de pleomorfismo celular, mitosis frecuentes y <10% de formación de túbulos.

### 1.3.2. Factores predictivos

Los factores predictivos son aquellas características del paciente, del tumor o del propio tratamiento que se relaciona con las probabilidades de respuesta a este. Ayudan a la personalización del tratamiento dado que diferencian aquellos pacientes que se van a beneficiar del tratamiento de aquellos que no solo no van a ser capaces de mejorar el pronóstico, sino que incluso es posible que desarrollen toxicidad<sup>23</sup>. La presencia en la biopsia con aguja gruesa (BAG) realizada al diagnóstico de invasión linfo-vascular, tipo histológico, carcinoma ductal “in situ”, estado de los receptores hormonales y sobreexpresión de Her2 son factores pronósticos a la vez que predictivos.

Los estudios actuales se centran en los perfiles genéticos como las plataformas genómicas (Oncotype DX®, Mammaprint®, Mammostrat® o Prosigna®), así como mutaciones en biomarcadores como los genes BRCA 1 y 2 o el gen receptor estrogénico (ESR1). Las plataformas genómicas son herramientas validadas actualmente en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento sistémico en adyuvancia en los tumores Luminales Her2 negativo. La más utilizada en nuestro medio es Oncotype DX®, la cual crea un algoritmo automático asignando una puntuación a la expresión de 16 genes relacionados con el cáncer de mama. Fue validado en dos estudios independientes<sup>26,27</sup>.

El estudio NSABP- B14 confirmaba la puntuación de recurrencia independiente del tamaño tumoral o la edad<sup>26</sup>. El NSABP B-20 proporciona evidencia en aquellos pacientes con ganglios negativos y RH positivos, en los cuales la quimioterapia adyuvante les aportará mayores tasas de SG y SLE<sup>28</sup>.

### 1.3.3. Biomarcadores

Denominamos biomarcador a cualquier característica biológica del paciente o del tumor que se relacione con una situación particular de enfermedad o bien con la posibilidad de respuesta a un tratamiento. Existen biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos<sup>23</sup>. El biomarcador pronóstico informa de la evolución del cáncer (como la recidiva tumoral, progresión tumoral y

muerte). Un buen biomarcador debe ser predictor no solo del pronóstico sino también informar de las respuestas a la terapia<sup>29</sup> (Tabla 3).

• Factores pronósticos	
• Dependientes del paciente	Edad
	Estado general
	Comorbilidades
	Hábitos: tabaco, ejercicio, etc.
• Dependientes del tumor	TNM
	Receptores hormonales
	HER2
	Ki67
	Subtipos moleculares
	Perfiles génicos
• Factores predictivos	
• Algunos perfiles génicos: OncotypeDx®	
• Receptores hormonales	
• HER2	
• Mutaciones en BRCA 1/2	
• Mutaciones en ESR1	
• Nuevos biomarcadores:	
• Células tumorales circulantes	
• ADNtc	
• Mutaciones en BRCA 1/2	
• Mutaciones en ESR1	
• Mutaciones en PI3K	
• Otras mutaciones	
• Perfiles proteómicos, metabolómicos, mutacionales, epigenéticos, etc.	

**Tabla 3.** Factores pronósticos, predictivos y nuevos biomarcadores del cáncer de mama.

Los biomarcadores clásicos son los receptores hormonales, dentro de ellos se introduce el concepto de receptores de estrógenos “low positive” con 1-10% de expresión<sup>30</sup>. Existen estudios que determinan que los cánceres que expresan estos RE son heterogéneos tanto en comportamiento como biología y a menudo tiene perfiles de expresión genética similar a los cánceres de mama con RE negativos.

Entre los nuevos biomarcadores se encuentran mutaciones del gen ESR1, asociado con peor pronóstico según concluye el estudio PEARL presentado en la reunión de la Asociación Americana de Oncología Médica (ASCO) en 2020<sup>30</sup>.

En cuanto a los receptores de membrana Her2-neu, en la última guía de ASCO/CAP 2018<sup>31</sup> se definen los tumores equívocos a los Her2 ++ (borderline) que requieren una tinción completa de membrana y demostrar la amplificación mediante “hibridación in situ”.

El marcador PD-L1 es un nuevo biomarcador en cáncer de mama triple negativo metastásico o localmente avanzado aprobado mediante 2 estudios para el uso de Atezolizumab<sup>32</sup> (IMpassion130) y Pembrolizumab<sup>33</sup> (KeyNote-355) como herramienta terapéutica en pacientes que expresasen este marcador, que aparece en un 20% de pacientes triple negativas y asocia mayores tasas de supervivencia.

Otro biomarcador asociado con el subtipo triple negativo es la mutación de los genes BRCA 1 y 2 (genes asociados al cáncer de mama hereditario), los cuales se asocian con peor pronóstico y alta respuesta a los esquemas de tratamiento quimioterápico basados en platinos, así como a los inhibidores de PARP<sup>34</sup>.

Los linfocitos infiltrantes de tumor (denominados TILs por sus siglas en inglés) podrían tener un importante papel en la inmunoterapia. La reactivación y presencia de estas células inmunitarias en la biopsia de cáncer de mama, sobretudo en tumores agresivos Her2 positivo y triple negativo, mejora la respuesta del sistema inmune que permite unas tasas de supervivencia del 98-99% a 5 años<sup>35</sup>.

#### **1.3.4. Biopsia líquida**

La concentración de ADN circulante (ADNc) en gente sana es muy inferior a la concentración presente en pacientes con cáncer. En el cáncer de mama, diferentes estudios han demostrado la utilidad de esta nueva tecnología, para monitorización de pacientes, con mayor variabilidad en el tiempo, una alta sen-

sibilidad en el cáncer y una correlación con el pronóstico mayor que las células tumorales circulantes. Si en el diagnóstico de la paciente no se detectaba ADNc el pronóstico era mucho mejor si, además se iban haciendo determinaciones en el tiempo<sup>36-39</sup>.

#### **1.4. Papel del comité de tumores en la decisión del tratamiento primario**

El objetivo del Comité de Tumores de mama es la toma de decisiones entre los distintos especialistas implicados (cirujanos, radiólogos, oncólogos, oncólogos radioterapeutas, etc) para la elección del tratamiento primario y posteriores tratamientos adyuvantes adecuados<sup>40</sup>, con el objetivo de “personalizar” el cáncer de mama basándonos en los conocimientos de biología molecular, y de aspectos como el estadio tumoral, el subtipo molecular o la probabilidad de respuesta a la neoadyuvancia, así como la posibilidad de decalaje quirúrgico mamario y axilar.

Una vez realizado el diagnóstico, existen diferentes formas de tratar el cáncer. Los tratamientos locorregionales, como la cirugía y la radioterapia, resultan útiles en tumores diagnosticados en etapas tempranas; mientras que los tratamientos sistémicos emplean fármacos administrados por vía oral, subcutánea o intravenosa que pueden alcanzar las células tumorales en cualquier parte del cuerpo. Dependiendo del tipo de cáncer de mama y de la decisión multidisciplinar emplearemos tratamientos con quimioterapia, terapia hormonal o terapia dirigida contra nuevas dianas terapéuticas.

La quimioterapia neoadyuvante es la opción preferente en el cáncer de mama localmente avanzado. Sin embargo, depende de la biología del tumor y de las características de la paciente, que influyen en la respuesta de forma individual. Los ensayos que han comparado tratamiento adyuvante o neoadyuvante en el pasado intentaron demostrar que no existen diferencias en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión<sup>41</sup>. Sin embargo, hoy en día hay que tener en cuenta la respuesta al tratamiento, especialmente en términos de respuesta patológica completa como un factor predictivo de supervivencia libre de enfermedad<sup>42-43</sup>.

## 1.5. Clasificación TNM en el Cáncer de mama

El American Joint Comitee on Cancer's (AJCC) Staging Manual 8th Edición<sup>44</sup> clasifica los tumores mediante T (tamaño), N (estado ganglionar axilar) y M (metástasis a distancia). La primera edición se publicó en 1977 y desde ahí en cada revisión se incluyen modificaciones respecto a la clasificación previa (7ª edición<sup>45</sup>). Esta clasificación se acompaña de "prefijos" para indicar el momento de la clasificación: como son "c" (diagnóstico clínico-radiológico) y "p" (diagnóstico definitivo en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica).

En cuanto al tipo tumoral se mantiene la clasificación previa excepto que el carcinoma lobulillar in situ no se trata como un carcinoma (ya no se incluye en la categoría pTis) y está considerado un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en esa mama y en la contralateral (x8-10).

En cuanto al tamaño tumoral (T) se mide el foco invasivo de mayor tamaño. Los pequeños focos satélites no deben de sumarse. Si son tumores bilaterales precisan un estadio independiente. En cuanto al estadiaje de tumores pequeños tras biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia por aspiración con aguja de vacío (BAV), puede que la mayor parte de la lesión se haya ido con la biopsia, por lo que medir sólo el foco residual podría resultar en infraestimación de la T. Es importante correlacionar macroscopía y microscopía con el tamaño radiológico para dar el pT más adecuado (Tabla 4).

El carcinoma inflamatorio (pT4d) se diagnostica por afectación de la piel de la mama. Si no existe clínica (eritema y edema de 1/3 de la piel de la mama), la presencia de trombos tumorales linfáticos dérmicos no es categoría pT4d. Si presenta una clínica claramente diagnóstica, no es preciso confirmar con biopsia de piel. El cT4d tras neoadyuvancia sigue siendo ypT4d, aunque se obtenga una respuesta patológica completa (pCR).

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor $\leq 20$ mm in greatest dimension
T1mi	Tumor $\leq 1$ mm in greatest dimension
T1a	Tumor $>1$ mm but $\leq 5$ mm in greatest dimension (round any measurement $>1.0$ – $1.9$ mm to 2 mm).
T1b	Tumor $>5$ mm but $\leq 10$ mm in greatest dimension
T1c	Tumor $>10$ mm but $\leq 20$ mm in greatest dimension
T2	Tumor $>20$ mm but $\leq 50$ mm in greatest dimension
T3	Tumor $>50$ mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see section "Rules for Classification")

**Tabla 4.** Definición del tumor primario (T) clínica y patológica.

En cuanto a las metástasis axilares, según su tamaño, se dividen en micrometástasis (0,2-2mm; pN1mi), macrometástasis ( $>2$ mm; pN1) y células tumorales aisladas ( $<0,2$ mm; pN0+)<sup>44</sup>. Para valorar la afectación neoplásica en el ganglio se cuenta el foco continuo de mayor tamaño, no el área total de la afectación. Se añaden a la categoría N la nomenclatura (f) que indica un diagnóstico realizado por BAG o PAAF y se considera macrometástasis. Se introduce el término (sn) que aplica al ganglio centinela<sup>46</sup> (Tablas 5 y 6).

cN Category	cN Criteria
cNX	Regional nodes cannot be assessed (previously removed)
cN0	No regional nodal metastases
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I and/or level II axillary nodes
cN1mi	Micrometastases
cN2	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases
cN2a	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes
cN2b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases
cN3	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral supraclavicular nodes
cN3a	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases
cN3b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases
cN3c	Metastases to ipsilateral supraclavicular nodes

Tabla 5. Definición clínica de nódulos linfáticos regionales.

pN Category	pN Criteria	pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)	pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only	pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)	pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected	pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy	pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)		
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm		
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs		
pN1c	pN1a and pN1b combined		
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases		
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)		

Tabla 6. Definición patológica de nódulos linfáticos regionales.

En cuanto a la definición de metástasis, en la edición actual se establece que el diagnóstico de metástasis se realiza en el caso de tumores con enfermedad regional (N1) o T2, los casos cM0 sin sospecha clínica no requieren estudios de imagen. Se clasifican como metástasis clínica (cM) y patológica (pM) (Tabla 7).

<b>M Category</b>	<b>M Criteria</b>
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
cM1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
pM1	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

**Tabla 7.** Definición de metástasis a distancia (M).

En cuanto al estadiaje TNM se realiza clasificación en base al tamaño, estado ganglionar axilar y metástasis a distancia. Hay que tener en cuenta que, después del tratamiento neoadyuvante el estadiaje se denomina con el prefijo “y” (clínico-radiológico) o “yp” (patológico) en la clasificación T y N. En caso de respuesta patológica completa, se define como ypT0ypN0cM0 (Tabla 8).

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Tabla 8. Estadiaje TNM. Clasificación por estadios.

## 2. Tratamiento quirúrgico de mama y axila

### 2.1. Cirugía de la mama

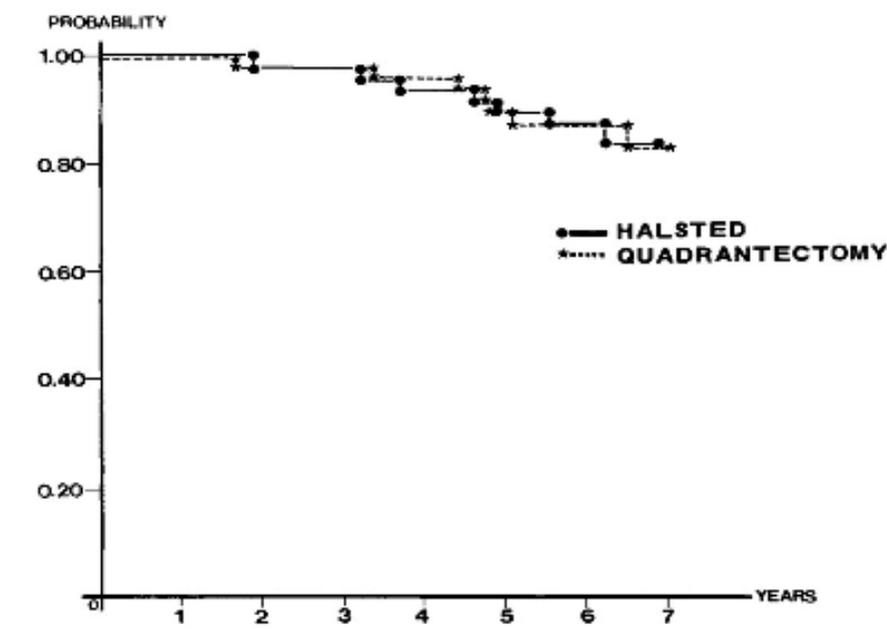
La cirugía del cáncer de mama ha evolucionado históricamente desde el punto de vista de la disminución de la radicalidad en la técnica quirúrgica. Con el paso del tiempo se ha conseguido pasar a técnicas conservadoras, más limitadas y estéticamente mejor realizadas. Estudios randomizados han demostrado que la cirugía conservadora asociada a radioterapia ofrece la misma supervivencia que la mastectomía<sup>47</sup>.

#### 2.1.1. Cirugía conservadora

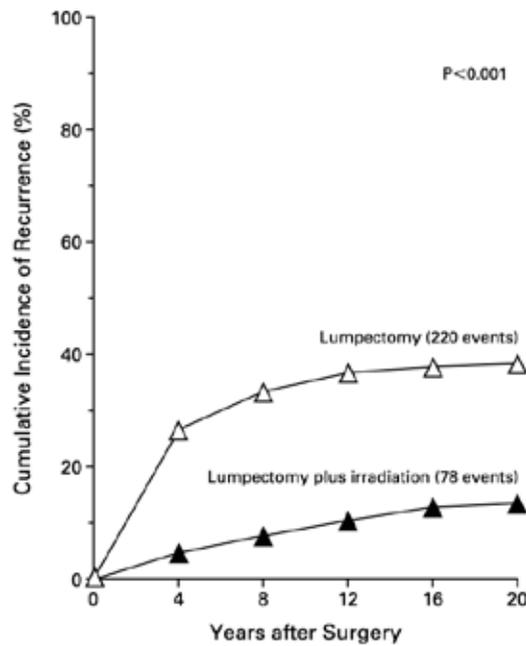
La cirugía conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía) consiste en la extirpación selectiva del tumor con adecuados márgenes quirúrgicos y asociada a irradiación local. Se considera el tratamiento estándar en estadios iniciales

del cáncer de mama. Veronesi et al<sup>48</sup> publica los resultados del primer estudio clínico en los 80, en el cual compara pacientes con cáncer de mama T1N0 entre aquellas sometidas a mastectomía Halsted con otras a las que se realiza cuadrantectomía asociada a radioterapia. No existieron diferencias significativas respecto a la SG ni el intervalo libre de enfermedad (ILE).

Posteriormente, Fisher et al<sup>49</sup> publicaron los resultados a 8 años del NSABP B18, un ensayo multicéntrico con 1843 pacientes estadios I-II diferenciados en mastectomía radical modificada, tumorectomía con linfadenectomía axilar sin radioterapia o tumorectomía con linfadenectomía axilar y radioterapia. No se encontraron diferencias en la SG<sup>50-51</sup> (Figuras 13 y 14).



**Figura 13.** Comparación de supervivencia global de la mastectomía radical con la cuadrantectomía.



**Figura 14.** Comparación de la incidencia de recidiva acumulada de la tumorectomía con la tumorectomía asociada a radioterapia.

En la cirugía conservadora del cáncer de mama se considera el margen oncológicamente correcto el “no ink” cuando el tumor no toca la tinta china en la pieza de resección<sup>52-53</sup>. Establecer los márgenes macroscópicos de forma intraoperatoria es una técnica efectiva dado que puede reducir el número de reintervenciones<sup>54</sup>. Un margen positivo es un importante factor de riesgo de recidiva local<sup>55</sup>, así como son factores a tener en cuenta la radioterapia, el subtipo molecular, el componente “in situ”, la edad, y el tratamiento médico adyuvante<sup>56</sup> (Figura 15).

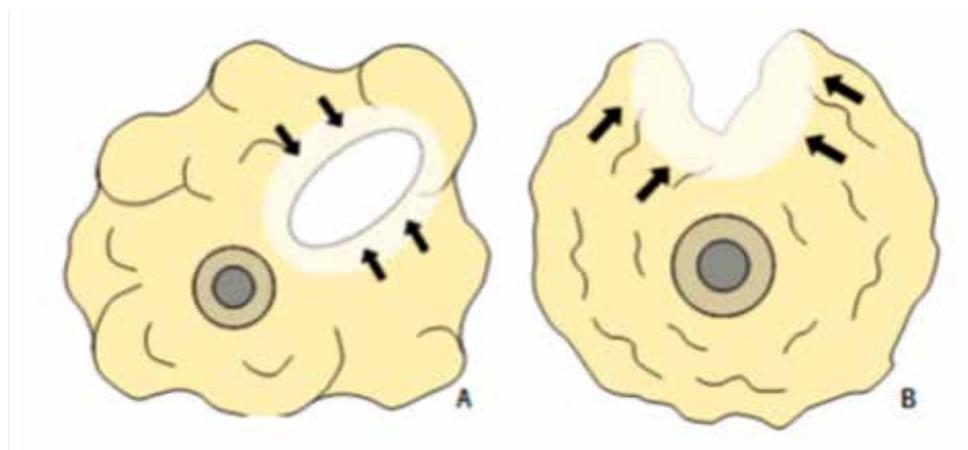


Figura 15. Técnica quirúrgica de cirugía conservadora

### 2.1.2. Cirugía radical (Mastectomía)

Las primeras cirugías mamarias fueron como tratamiento de infecciones y se originaron en los años 300dC, lo cual está documentado en los papiros de Edwin Smith<sup>57</sup>. Las técnicas de cauterización en la mama fueron descritas en la India<sup>58</sup>. En 1296 Leónidas de Alexandria usaba la cauterización para la amputación de la mama<sup>59</sup>. En el siguiente siglo, Galeno recomendó que un tumor sólo podía ser extirpado si era accesible para el cirujano, desaconsejando el uso de cauterización para evitar daño innecesario a estructuras adyacentes<sup>60</sup>. Durante la edad Media y el Renacimiento no se realizaron cirugías de cáncer de mama por orden de la Iglesia católica<sup>61</sup>.

En el siglo XVI, Vesalius describió la anatomía mamaria con el fin de controlar las hemorragias<sup>58</sup>. Entre los siglos XVIII-XIX se realizaron en Japón las primeras mastectomías con anestesia<sup>62</sup>. Al mismo tiempo, en Occidente, Jean Louis Petit describió la exéresis de los ganglios axilares, la mama junto a la fascia, el tejido adiposo y parte del músculo pectoral<sup>63</sup>. A finales del siglo XIII, Bell comenzó a extirpar tumores de mama escindiendo adenopatías axilares mientras preservaba los músculos pectorales y bastante piel<sup>60</sup>. William Halsted acuñó el término “mastectomía radical” a la extirpación de la mama junto a la musculatura pectoral y los ganglios axilares. La primera cirugía radical de Halsted se realizó en 1882 y publicó una exitosa tasa de supervivencia en 1894<sup>64</sup>.

En 1951, Jerome Urban introdujo la mastectomía radical extendida que incluía la resección de la pared torácica y los ganglios de la mamaria interna, demostrando un aumento de 10% en la tasa de supervivencia<sup>65</sup>, sin embargo, en estudios posteriores no hubo diferencias con la mastectomía de Halsted<sup>66-67</sup>. Wangenstein describió la “mastectomía super-radical” que incluía los ganglios de la cadena mamaria interna, supraclaviculares y mediastínicos<sup>68</sup>, en desuso por su alta tasa de mortalidad<sup>69</sup>. La “mastectomía radical modificada” de Patey se describió en 1967<sup>70,71</sup>, e implica la escisión de la glándula mamaria preservando ambos pectorales, la piel de la mama, pezón y areola, y los ganglios axilares (Tabla 9).

Operation	% 5-Yr. Surv.		% 10-Yr. Surv.		Local Recurrence (% in 10 Yr.)
	Nodes -	Nodes +	Nodes -	Nodes +	
<b>Modified radical</b>					
Handley, Thackray (Patey's Oper.)	75	57	61	25	20
Author's series	82	32	63	17	10
<b>Extended radical</b>					
Dahl-Iversen	78	46	59	21	24
Cáceres	83	44	67	25	10
Urban	84	72	63	60	3

**Tabla 9.** Estudio comparativo de la mastectomía radical modificada y extendida.

La mastectomía hoy en día se indica en<sup>72</sup>:

- Pacientes no candidatas a tratamiento conservador:
  - Desproporción entre el tamaño de la mama y el tamaño tumoral.
  - Tumores multicéntricos que no permitan la cirugía conservadora.
  - Respuesta insuficiente a quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvantes.
  - Márgenes de resección persistentemente afectos

- Carcinoma inflamatorio
  - Microcalcificaciones extensas en la mamografía
  - Embarazo primer trimestre
  - Susceptibilidad genética
  - Recidiva local tras tratamiento conservador y radioterapia en < 2 años.
  - Contraindicación de radioterapia: radiación previa con dosis excesiva para la pared torácica.
- Profilaxis-reducción de riesgo en casos de portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 o casos de agregación familiar.
  - Decisión de la paciente.

Existen diferentes técnicas en la actualidad, algunas más novedosas permiten mejores resultados estéticos en términos de reconstrucción mamaria.

- Mastectomía radical: Se extirpa una elipse de piel incluyendo el complejo areola-pezones, la glándula y el pectoral mayor con su fascia, asociado a una linfadenectomía axilar. Este es el tipo de mastectomía más agresivo y está prácticamente en desuso.
- Mastectomía radical modificada: Consiste en la extirpación de toda la glándula y una elipse de piel que incluye el complejo areola-pezones, asociada a una linfadenectomía axilar porque se sospeche afectación ganglionar o bien porque el ganglio centinela resulte positivo. No se extirpa el músculo pectoral mayor (Figura 16).

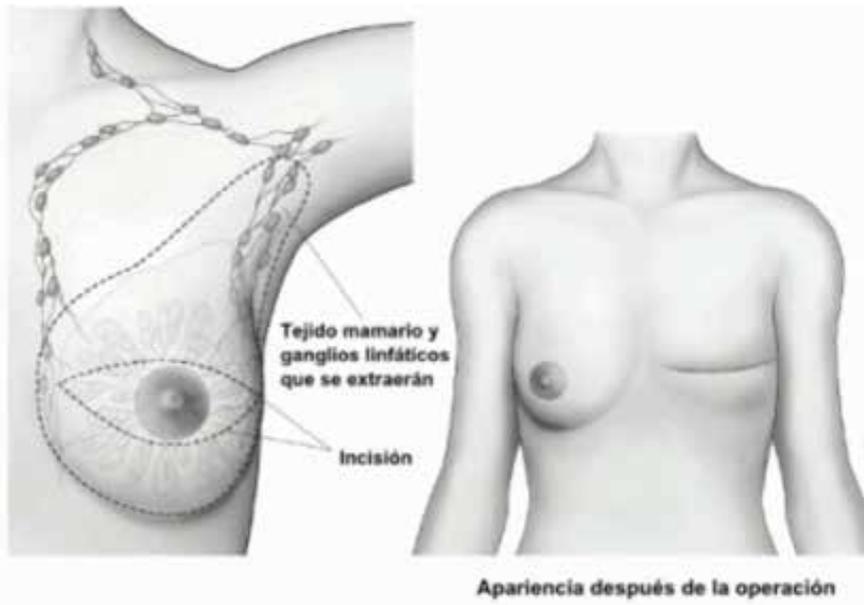
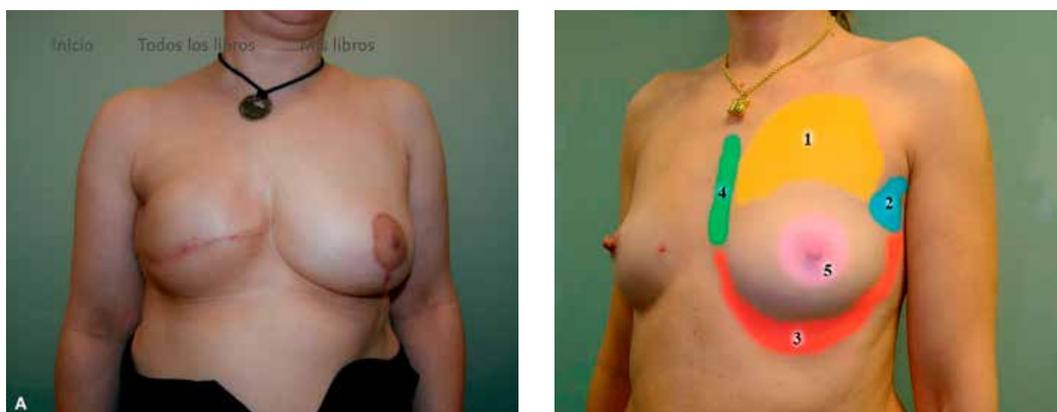


Figura 16. Mastectomía radical modificada.

- Mastectomía simple: Se realiza la escisión de la glándula mamaria en su totalidad y una elipse de piel que incluye el complejo areola-pezón, sin resear el músculo pectoral. No se extirpan los ganglios axilares, bien porque por el tipo de tumor no se sospeche afectación, o porque se haya descartado con una BSGC negativa.
- Mastectomía ahorradora de piel (o mastectomía subcutánea): Se extirpa la glándula mamaria incluyendo el complejo areola-pezón. Está indicada cuando el tumor esté a más de dos centímetros de la superficie cutánea. Se indica tanto en pacientes de alto riesgo como cirugía reductora de riesgo<sup>73,74</sup>, carcinoma "in situ"<sup>75</sup> y carcinomas infiltrantes. Varios estudios<sup>74,76</sup> y un metaanálisis<sup>77</sup> no demostraron diferencias en recidiva local comparada con la mastectomía simple.
- Mastectomía ahorradora de complejo areola-pezón: Se extirpa la glándula mamaria prácticamente en su totalidad preservando la piel, sin resear el complejo areola-pezón. En el complejo areola-pezón se deja una pastilla de tejido mamario generalmente 1-2 centímetros. En muchos centros se realiza una biopsia intraoperatoria de este tejido<sup>78</sup>. Esta técnica se considera de elección en casos de mastectomía profiláctica en pacientes de alto riesgo

por mutaciones genéticas (BRCA 1 y 2) o alta agregación familiar, carcinoma ductal in situ o incluso tras quimioterapia neoadyuvante<sup>73,79</sup>. Las tasas de recidiva local en el complejo areola-pezón se sitúan por debajo del 4%<sup>73,79-81</sup>, siendo la complicación más frecuente es la necrosis del CAP<sup>82,83</sup>, sobretodo en incisiones periareolares<sup>84</sup>.

La reconstrucción mamaria de cualquier tipo (expansor, implantes directos, tejido autólogo.) se debe ofrecer a las pacientes en la medida de lo posible, ya que reduce las repercusiones psicológicas derivadas de la pérdida de identidad femenina<sup>85</sup>.



**Figura 17.** Tipos de mastectomías<sup>86</sup>. A) Mastectomía simple con reconstrucción inmediata asociada a mamoplastia de simetrización contralateral. B) Mastectomía preservadora de piel y pezón. Áreas de riesgo para tejido residual glandular.

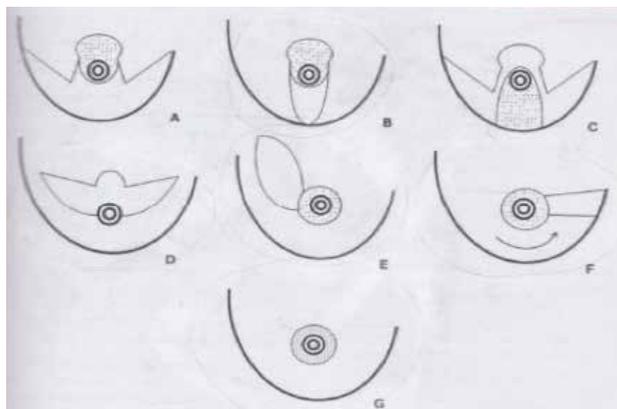
### 2.1.3. Cirugía oncológica

En algunas circunstancias pueden surgir dificultades para la obtención de márgenes libres de enfermedad que harán necesaria una extirpación mayor de tejido que, repercutirá negativamente en el resultado estético de las tumorectomías<sup>87</sup>. Las deformidades más frecuentes tras la cirugía conservadora son la deficiencia de tejido glandular, las retracciones cutáneas cicatriciales derivadas de las exéresis amplias de tejido sumado a los efectos de la radioterapia posterior; las deformidades y retracción del complejo areola-pezón y la asimetría del surco inframamario<sup>88</sup>.

La cirugía oncoplástica combina la cirugía oncológica con técnicas de cirugía plástica y permite una extirpación completa de la lesión, la remodelación inmediata de la mama enferma y, si procede, la simetrización de la mama opuesta durante el mismo acto<sup>87</sup> (Figuras 18 y 19, Tabla 10). El objetivo de los procedimientos oncoplásticos es evitar la deformidad mamaria, prevenir la asimetría y optimizar el tratamiento radioterápico y, por ello, sus principales indicaciones son<sup>87,88</sup>:

- Prevención de deformidades en localizaciones mamarias de alto riesgo
- Prevención de deformidades en grandes extirpaciones mamarias.
- Prevención de asimetrías en mujeres con aumento de tamaño en la mama enferma, o con asimetría previsible tras la modelación oncoplástica.
- Gigantomastia.

En términos de recidivas, SG o SLE no se han encontrado diferencias significativas, lo que sugiere que la oncoplastia es oncológicamente segura<sup>89-90</sup>.



**Figura 18.** Patrones de técnicas oncoplásticas conservadoras. A) Mamoplastia vertical de doble rama con pedículo superior. B) Mamoplastia vertical de rama única con pedículo superior. C) Mamoplastia vertical de doble rama con pedículo inferior. D) Mamoplastia horizontal. E) Mamoplastia lateral. F) Mamoplastia de rotación inferior. G) Mamoplastia circular (“Round Block”).

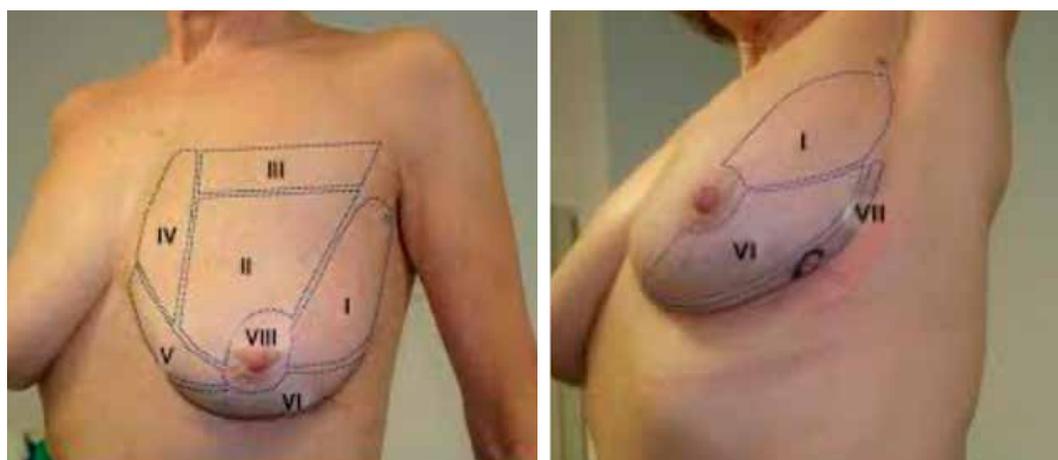


Figura 19. Segmentación mamaria<sup>86</sup>. Visión frontal (A) y visión infralateral (B).

Segmento I	- Deformidad en el contorno lateral - Desviación lateral del CAP	- Remodelación del defecto mediante la movilización de tejido del polo superior - Movilización medial del CAP con patrón circular - Alternativa oncoplástica: mamoplastia lateral
Segmento II	- Deformidad en la superficie del polo superior - Distorsión del CAP	- Incisión periareolar - Remodelación defecto con tejido local - Alternativa oncoplástica: <i>round-block</i> , mamoplastia horizontal, mamoplastia vertical
Segmento III	- Cicatriz visible	- Incisión periareolar - Incisión no visible en segmento II - Acceso axilar en tumores próximos a la axila - Alternativa oncoplástica: mamoplastia vertical con movilización de tejido al segmento III
Segmento IV	- Cicatriz visible - Deformidad visible	- Incisión periareolar o inframamaria - Remodelación del defecto mediante la movilización de tejido del polo superior - Alternativa oncoplástica: mamoplastia vertical con movilización de tejido al segmento IV
Segmento V	- Cicatriz visible - Deformidad visible	- Incisión inframamaria - Alternativa oncoplástica: remodelación con colgajo adipofascial, mamoplastia de rotación inferior, mamoplastia vertical
Segmento VI	- Deformidad del polo inferior - Desviación caudal del CAP	- Alternativa oncoplástica: mamoplastia vertical, remodelación con colgajo adipofascial
Segmento VII	- No deformidad	- Incisión inframamaria - Alternativa oncoplástica: colgajo adipofascial, mamoplastia vertical
Segmento VIII	- Deformidad central tipo «hachazo» - Pérdida del CAP	- Cuadrantectomía central y remodelación local - Alternativa oncoplástica: mamoplastia vertical con/sin reimplantación del CAP

Tabla 10. Alternativas técnicas para la prevención de las deformidades originadas en cada segmento mamario.

## 2.2. Cirugía de la axila

### 2.2.1. Biopsia selectiva de ganglio centinela

El concepto de ganglio centinela (GC) se define como aquel que recibe en primer lugar el drenaje linfático del tumor primario, y, por tanto, el que con más probabilidad contiene metástasis. De ello se deduce que su negatividad predice con suficiente seguridad la ausencia de afectación del resto de ganglios de la axila<sup>91</sup>. La técnica de ganglio centinela en cáncer de mama fue descrita en 1993 por Krag et al<sup>92</sup>, con la introducción de la inyección de trazadores isotópicos y de una sonda detectora gamma. En 1994 Giuliano et al<sup>93</sup> aplicaron la técnica de colorantes vitales. El mismo autor, en un estudio posterior<sup>94</sup>, estableció la hipótesis de que la biopsia de ganglio centinela podía facilitar la estadificación axilar. Actualmente se considera una alternativa válida, con menor morbilidad<sup>95</sup>.

En 1996 Albertini et al<sup>96</sup> emplearon la combinación de colorante azul y radioisótopos para localizar el ganglio centinela con una tasa de detección del 92% y una precisión del 100%. El grupo de Veronesi<sup>97</sup> propuso la linfocentigrafía preoperatoria junto con radiolocalización intraoperatoria para aumentar la precisión e identificar el drenaje antes de la cirugía. Las tasas de detección varían del 86-97% con una tasa de falsos negativos (FN) del 4-16%<sup>98,99</sup>. Los estudios presentados concluyeron que la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) era una técnica segura, factible y predictiva del estado ganglionar axilar.

El metaanálisis de Kim et al<sup>100</sup> demostró una predicción más exacta del estado axilar con falsos negativos en torno al 7,3%. Veronesi et al<sup>101</sup> publicaron el primer ensayo aleatorio de pacientes con BSGC asociando o no la linfadenectomía axilar (LA). Los resultados iniciales demostraron una tasa de FN (TFN) del 8,8% con una precisión del 96,9%. En 102 meses de seguimiento<sup>102</sup> no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la SLE en el grupo de GC versus LA (89,9% versus 88,8%) ni tampoco en la SG (93,5% vs 89,7%). Sólo se encontraron dos recidivas axilares (0,39%) en el grupo de GC.

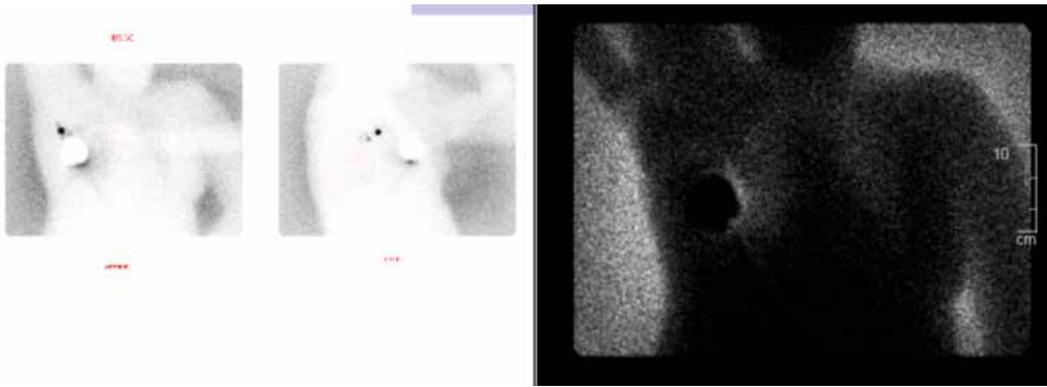
El estudio de la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32<sup>103</sup> evalúa la supervivencia, recidivas y morbilidad dividiendo las pacientes aleatoriamente en tres grupos: BSGC exclusiva, asociada a LA, o asociada a LA sólo si los ganglios centinelas fueron positivos. Los resultados evidenciaron que la SG fue del 91,8% en el grupo de GC exclusivo y del 90,3% en el grupo de GC y LA. La SLE fue del 82,4% en el grupo de GC exclusivo y del 81,5% en el grupo de GC y LA.

### 2.2.1.1. Técnica quirúrgica del ganglio centinela

La BSGC consiste en la inyección de una sustancia (radiotrazador, colorante, etc) en la mama enferma, desde donde pasa rápidamente por los vasos linfáticos a los ganglios axilares, reproduciendo la migración que realizarían las células tumorales, permitiendo localizar el primer ganglio de la cadena linfática o ganglio centinela, el cual puede ser uno o varios ganglios secundarios de menor actividad. La validación de la técnica del GC se realizó en un estudio de Turner et al<sup>104</sup> en 1997 en el cual se analizaron mediante hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, siendo la probabilidad de afectación de otros ganglios cuando el ganglio centinela se encontraba libre de tumor menor del 0,1%, lo que la convierte en una técnica fiable de estadificación axilar.

Según el trazador empleado existen varias técnicas para la realización del ganglio centinela:

- Radiotrazador: Para la realización de la BSGC se utilizan distintos radiotrazadores como marcadores de localización, el más frecuente en Europa es el nanocoloide albúmina sérica humana con Tecnecio 99m<sup>105</sup>. La actividad administrada oscila entre 0,5-3mCi inyectados entre 90 minutos y 24 horas antes de la cirugía en la zona peritumoral, subareolar o subdérmica<sup>106</sup>. Antes de la intervención, se realiza una linfogammagrafía e intraoperatoriamente se utiliza una sonda para detectar los ganglios centinelas (Figura 20).



**Figura 20.** Biopsia de ganglio centinela con radiotrazador de Tecnecio 99m.

- **Trazador ferromagnético:** Consiste en la inyección subareolar o intradérmica, en el momento de la cirugía, de un trazador no radioactivo, el más conocido es el Sienna+, una solución de óxido de hierro superparamagnético de forma preoperatoria. Durante la intervención, con una sonda magnética (SentiMag®) se detecta acumulación de la solución paramagnética en determinados ganglios que son el o los centinelas<sup>107</sup>. Tiene como ventajas que es fácilmente reproducible y proporciona autonomía al cirujano, ya que no necesita colaboración de Medicina Nuclear.

Como desventajas, impide obtener imágenes mediante gammagrafía, se debe calibrar la sonda antes de realizar la medición del ganglio centinela, puede entorpecer el seguimiento posterior por artefactos en las pruebas de imagen, por lo que se debe emplear material de plástico<sup>107-108</sup> (Figura 21).



**Figura 21.** Biopsia de ganglio centinela con trazador ferromagnético.

- Tinción con colorante vital: Consiste en la inyección peritumoral o peria-reolar de tinta azul biocompatible (el más recomendado el azul de metileno o azul de isosulfano patente en dosis de 2mL) en el momento de inicio de la cirugía y se recomienda esperar 10-15 minutos aplicando masaje de forma previa a la intervención, el colorante difunde a través de los linfáticos axilares, y produce una coloración azulada en los GC<sup>105</sup>. Los colorantes vitales fueron las primeras sustancias empleadas como marcaje de ganglio centinela sin embargo no se utilizan de manera exclusiva, sino en combinación con un radiotrazador en casos de dificultades de visualización del ganglio en la linfogammagrafía<sup>109</sup>. La técnica combinada puede ser útil para aumentar las tasas de identificación del GC sin embargo la técnica exclusiva no mejora la detección<sup>110-111</sup> (Figura 22).



**Figura 22.** Biopsia de ganglio centinela con azul de metileno.

- Fluoresceína (verde de indocianina): Consiste en la inyección periareolar o peritumoral de una solución de verde de indocianina previamente a la cirugía, y se detectan los GC de forma intraoperatoria utilizando una sonda FLARE® (Fluorescence-Assisted Resection and Exploration)<sup>112</sup>. El verde de indocianina migra a través de los canales linfáticos desde la región areolar hasta la axila, lo que puede apreciarse por la emisión de luz fluorescente mediante una cámara de luz infrarroja. Esto permite una visualización directa de los trayectos linfáticos y la localización del ganglio centinela. Como ventajas encontramos que se evita la radiación, la necesidad de un servicio de medicina nuclear y las posibles reacciones alérgicas. Varios estudios muy prometedores concluyen que el verde de indocianina para la detección del GC tiene una alta tasa de detección<sup>113-114</sup> (Figura 23).



**Figura 23.** Biopsia de ganglio centinela con azul de metileno.

- **Ecografía con contraste:** Consiste en la inyección periareolar de microburbujas, que difunden a través de los linfáticos axilares y se detectan como ganglios centinelas por la ecogenicidad de las microburbujas en los ganglios axilares. Este novedoso aún no se ha estandarizado como método de detección de ganglio centinela<sup>115</sup>.

En la mayoría de centros nacionales se utiliza la técnica de la BSGC con Tc 99m, que permite dar una información aproximada al médico nuclear del número de GC y su disposición<sup>105</sup>. Si se dispone de equipos SPECT-TAC, se pueden realizar imágenes fusionadas en el caso de no identificación del ganglio centinela en la linfogammagrafía o cuando se prevean dificultades intraoperatorias<sup>116-117</sup>.

Una vez la paciente es anestesiada, se localiza con la gammasonda en la axila el punto que presenta mayor área de radioactividad. Se realiza una incisión en la axila en el punto caliente, que pueda ser ampliada si hay que completar una linfadenectomía axilar. Una vez abierta la fascia axilar, se introduce la sonda y se comprueba la dirección de la radiactividad. Una vez localizada, se tracciona del tejido linfograso y se disecciona el ganglio centinela, y una vez extraído debemos separarnos de la paciente para realizar un último contaje. Se deben extirpar los ganglios radiactivos con cuentas superiores al 10% del más radiactivo (“regla del 10%”) (Figura 24).

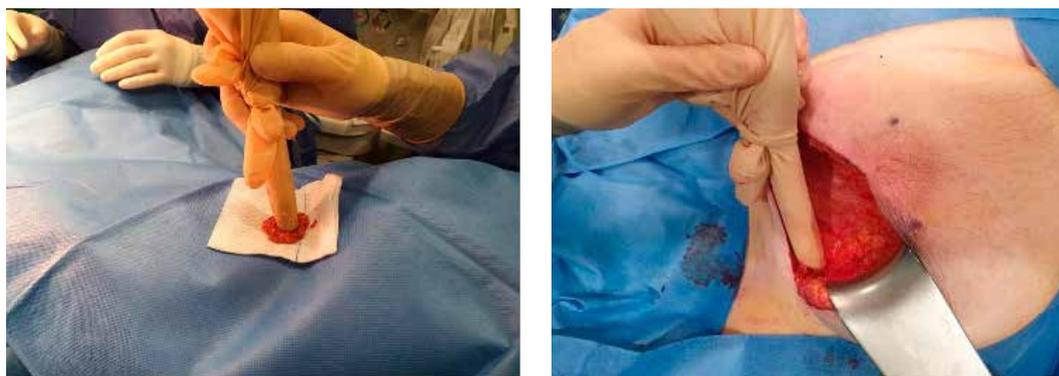


Figura 24. Técnica quirúrgica de biopsia de ganglio centinela.

### 2.2.1.2. Análisis del ganglio centinela

Giuliano et al<sup>118</sup> en 1995 realizan un estudio donde comparan pacientes sometidos a linfadenectomía axilar con aquellos a los cuales se les realiza biopsia de ganglio centinela seguido de linfadenectomía axilar. De ellos, el 29,1% de los pacientes del primer grupo presentaban metástasis axilares mientras que el 42% las presentaban en el grupo de ganglio centinela seguido de linfadenectomía ( $p=0,03$ ). La evaluación mediante hematoxilina-eosina aumenta la sensibilidad para detectar micrometástasis frente a la linfadenectomía (9,2% vs 3%). Si se realiza además por inmunohistoquímica aumenta más la sensibilidad (16% vs 3%) de forma estadísticamente significativa ( $p<0,0005$ ) (Figura 25).

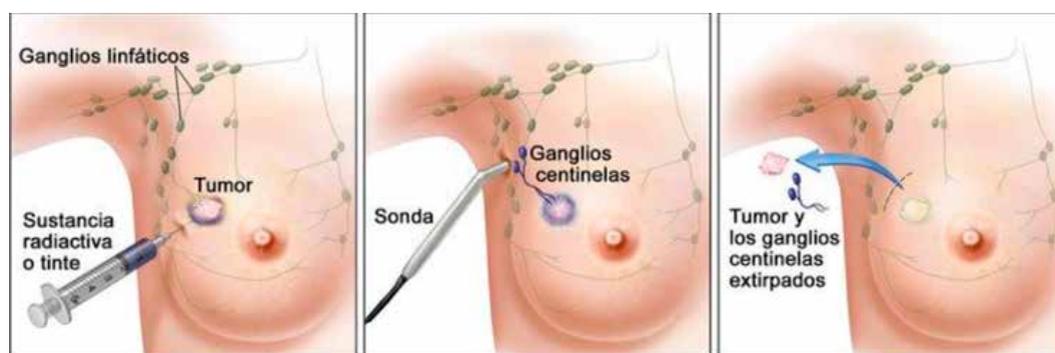


Figura 25. Esquema de la técnica de biopsia de ganglio centinela.

El estudio anatomopatológico de los ganglios centinelas puede realizarse durante la cirugía del tumor primario de forma intraoperatoria lo que lleva a

completar la linfadenectomía axilar en la misma intervención, o puede realizarse de forma diferida, dejando la linfadenectomía para un segundo tiempo si ésta fuera necesaria.

- Cortes histológicos por congelación: Los GC identificados se envían al patólogo para su evaluación microscópica. Se reciben en fresco y son biseccionados si miden  $<0.5\text{cm}$  o se realiza la congelación de una sola sección de ganglio centinela, generalmente de 2 mm si miden  $>0.5\text{cm}$ , posteriormente se fijan en alcohol al 95% y se tiñen con hematoxilina-eosina<sup>119</sup>. El estudio histológico intraoperatorio no permite analizar el GC en su totalidad por lo que debe completarse con el estudio diferido del ganglio restante.
- Citología por impronta: se trata del raspado de una de las secciones, se fija en alcohol 96°. Se tiñe con azul de toluidina y se comparan los cortes histológicos y la citología, emitiendo un resultado de forma rápida<sup>120</sup>. La extensión citológica es sencilla, rápida y económica, pero con menor sensibilidad que el estudio por congelación<sup>121</sup>, con más FN<sup>122</sup>, sobretodo con micrometástasis, tumores bien diferenciados y carcinoma lobulillar infiltrante<sup>123</sup>.
- Técnica molecular OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification): Permite el estudio intraoperatorio del GC en su totalidad basándose en una transcripción reversa del ARN mensajero de la citoqueratina 19<sup>124</sup> en el ganglio centinela, permitiendo su análisis cuantitativo. Los diferentes estudios de validación del método OSNA<sup>125-126</sup> establecen como puntos de corte: macrometástasis (más de  $5 \times 10^3$  copias mRNA/ $\mu\text{l}$ ), micrometástasis ( $2,5 \times 10^2$  -  $5 \times 10^3$  copias mRNA/ $\mu\text{l}$ ) y ausencia de metástasis (menos de  $2,5 \times 10^2$  copias mRNA/ $\mu\text{l}$ ). La duración del método OSNA es de 30 minutos, lo que permite su realización intraoperatoria. Ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 94-95%<sup>127-128</sup>, con el inconveniente del coste y la inaccesibilidad (Figura 26).



Figura 26. Técnica OSNA para la biopsia del ganglio centinela.

### 2.2.1.3. Indicaciones y contraindicaciones de la técnica del ganglio centinela

#### Indicaciones<sup>105</sup>

1. Carcinomas infiltrantes T1- T3, con axila clínica, ecográfica y patológicamente negativa<sup>92</sup>.
2. Carcinoma intraductal con:
  - a) Indicación de mastectomía
  - b) Alto riesgo para infiltración: diámetro  $\geq 3$ cm, palpable, alto grado histológico, o comedonecrosis<sup>129-130</sup>.
3. En el varón se siguen mismas indicaciones que en la mujer<sup>131</sup>.

#### Contraindicaciones absolutas

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante ecografía y citología de las adenopatías sospechosas compatible con metástasis
2. Carcinoma inflamatorio<sup>132</sup>.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gray<sup>133</sup>.

4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

### **Contraindicaciones relativas**

1. Biopsia escisional previa<sup>132</sup>.
2. Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa<sup>134</sup>.
3. Tumores multifocales y multicéntricos<sup>135-136</sup>.
4. Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma<sup>137</sup>.
5. Mujeres gestantes o lactantes, si retirada de la lactancia 24 horas<sup>138-139</sup>.

#### **2.2.1.4. Morbilidad de la biopsia de ganglio centinela**

La morbilidad de la BSGC es muy baja cuando se compara con la linfadenectomía axilar, lo cual se ha demostrado en numerosos estudios<sup>147-150</sup>, con una tasa de complicaciones intraoperatorias y de seroma postquirúrgico muy inferior, y con menor riesgo de alteraciones motoras, sensitivas, o de linfedema del miembro superior, aunque existe un estudio prospectivo multicéntrico que analiza pacientes que reciben azul de isosulfano solo o una combinación con radiocoloide y determinan un 1% de anafilaxia, 1% de infección de herida, seroma en 7,1% y hematoma en 1,4%. A los 6 meses, 8,6% presentan parestesias, 3,8% pérdida de motilidad en el miembro superior, y 6,9% presentaron linfedema en la extremidad superior<sup>151</sup>. En el ensayo del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011<sup>152</sup> presentaron efectos adversos un 70% de pacientes tras biopsia de ganglio centinela asociada a linfadenectomía axilar y un 25% tras biopsia de ganglio centinela ( $p < 0,001$ ) en forma de infección de herida ( $p < 0,016$ ), seromas ( $p < 0,0001$ ) o parestesias ( $p < 0,0001$ ).

## 2.2.2. Linfadenectomía axilar

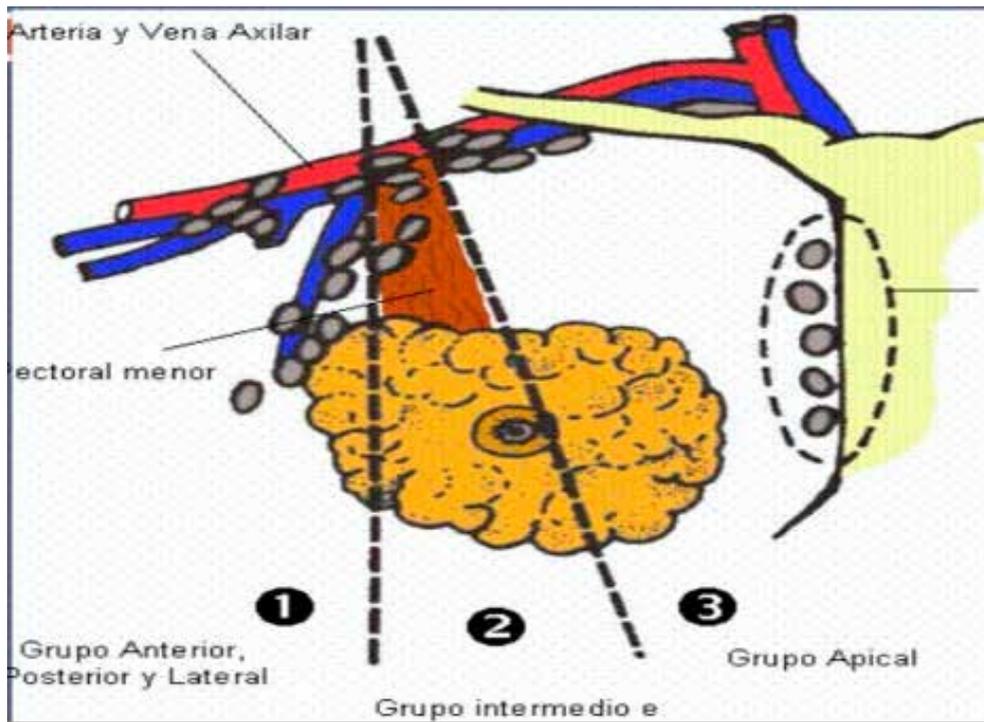
Los ganglios linfáticos axilares constituyen las estaciones de drenaje de la glándula mamaria, lo cual ha permitido justificar desde finales del siglo XIX la linfadenectomía axilar o vaciamiento axilar (LA o VA) como parte del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, evitando así la recidiva local y las secuelas de ulceración, sangrado, infección y dolor. Los beneficios de la LA incluyen el control de la enfermedad, valor pronóstico y un importante papel en la elección del tratamiento. El examen histológico de los ganglios extirpados es el método más preciso para evaluar la propagación de la enfermedad. Aunque algunos estudios han demostrado una mayor supervivencia con la LA<sup>153</sup> sobre todo a corto plazo, se cree esto puede ser atribuido a que el tratamiento de las pacientes con afectación ganglionar suele ir acompañadas de tratamiento sistémico. En el estudio NSABP B-04<sup>154</sup>, las mujeres con cáncer de mama y ganglios negativos fueron asignadas aleatoriamente a 3 grupos: mastectomía radical, mastectomía simple con irradiación ganglionar y mastectomía asociada a linfadenectomía axilar sólo si los ganglios resultaban positivos. No se encontraron diferencias significativas respecto a la SLE, SLR, SLE a distancia, o SG.

### 2.2.2.1. Técnica de la linfadenectomía axilar

La linfadenectomía axilar tiene un papel significativo en el tratamiento locoregional del cáncer de mama. No obstante, su realización conlleva una importante morbilidad y la BSGC ha permitido ser cada vez más conservadores en el manejo de la axila<sup>155-156</sup>. Sin embargo, al disminuir las indicaciones, los cirujanos deben aprender la técnica y dominarla para evitar complicaciones.

Existen 3 niveles quirúrgicos de ganglios linfáticos axilares (Figura 27):

- Nivel I: debajo del límite del músculo pectoral menor.
- Nivel II: dentro/ posterior al músculo pectoral menor.
- Nivel III: encima/ medial al músculo pectoral menor.



**Figura 27.** Niveles quirúrgicos de Berg de los ganglios linfáticos axilares.

El drenaje linfático es de gran importancia en la propagación del carcinoma. En la actualidad la linfadenectomía se realiza incluyendo los niveles I-II de Berg, la escisión de los ganglios del nivel III no supone un claro impacto en la supervivencia<sup>157</sup>, por lo que se limita a ganglios grandes y palpables<sup>158</sup>.

La anatomía quirúrgica de la axila comprende los siguientes límites (Figura 28): El límite superior es el borde inferior de la vena axilar, el límite medial es la pared torácica, el pectoral mayor y el músculo serrato anterior donde se encuentra descendiendo el nervio torácico largo (también llamado nervio de Bell) que lo inerva. A este nivel, sale del segundo espacio intercostal el nervio intercostobraquial, en dirección a la piel de la axila y de la cara medial del brazo ipsilateral. El límite lateral lo constituye el músculo dorsal ancho y el paquete vasculonervioso toraco-dorsal. El límite inferior se encuentra aproximadamente alrededor del 4º-5º espacio intercostal.



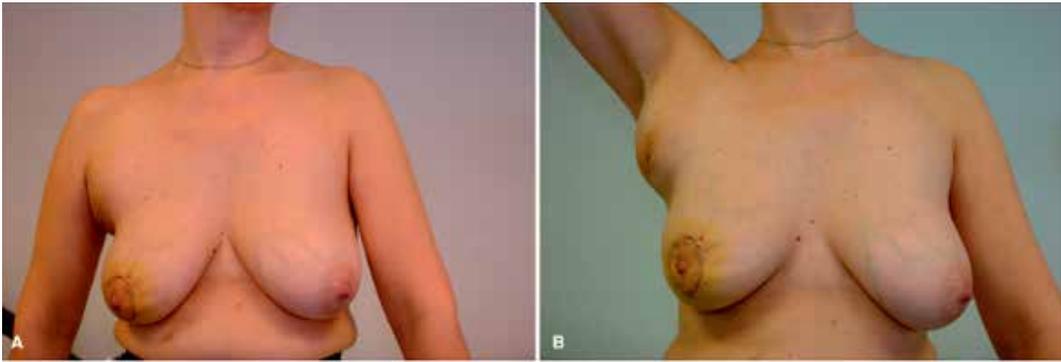
**Figura 28.** Imagen del lecho de linfadenectomía axilar.

### 2.2.2.2. Indicaciones de la linfadenectomía axilar

- Enfermedad metastásica en la axila, en ausencia de neoadyuvancia.
- Afectación ganglionar axilar clínica o radiológica tras la neoadyuvancia.
- Afectación ganglionar en la biopsia selectiva de ganglio centinela: carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias en el análisis molecular OSNA, diagnóstico histopatológico de macrometástasis (metástasis  $\geq 2\text{mm}$ ), salvo en el contexto de pacientes con tumores primarios de “bajo riesgo”, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 ( $\leq 3$  ganglios positivos en pacientes con tumores T1-T2 que vayan a recibir cirugía conservadora y radioterapia), o incluidas en ensayos clínicos.

### 2.2.2.3. Morbilidad a corto plazo

Las complicaciones de la linfadenectomía axilar a corto plazo son las relacionadas con la técnica quirúrgica y las características de la paciente. Entre ellas destacan la infección (3-10%), la hemorragia postoperatoria (1-10%) o el seroma (8-16%). La complicación más frecuente del postoperatorio inmediato es el seroma axilar, el cual se previene con un drenaje aspirativo y un vendaje compresivo (Figura 29).



**Figura 29.** Imagen de seroma axilar<sup>86</sup>. A-B) En ausencia de drenaje axilar, a la semana de la intervención, una masa axilar deforma el contorno.

Las lesiones menos frecuentes, pero más graves, son las lesiones vasculares (la más grave es la lesión de la vena axilar que puede producir una hemorragia profusa que requiere sutura). Las lesiones de otros vasos pueden limitar cirugías posteriores reconstructivas (vena torácica lateral, o toracodorsal).

Las lesiones nerviosas son más frecuentes y menos grave, como la lesión del nervio intercostobraquial, que produce una pérdida de la sensibilidad de la cara medial del brazo y puede ocasionar dolor crónico.

La lesión del nervio torácico largo (nervio de Bell) puede producir una deformación conocida como “escápula alada” que consiste en limitación de la abducción superior a 90 grados del hombro<sup>159</sup>. La lesión del nervio toracodorsal produce una limitación en la aducción del hombro.

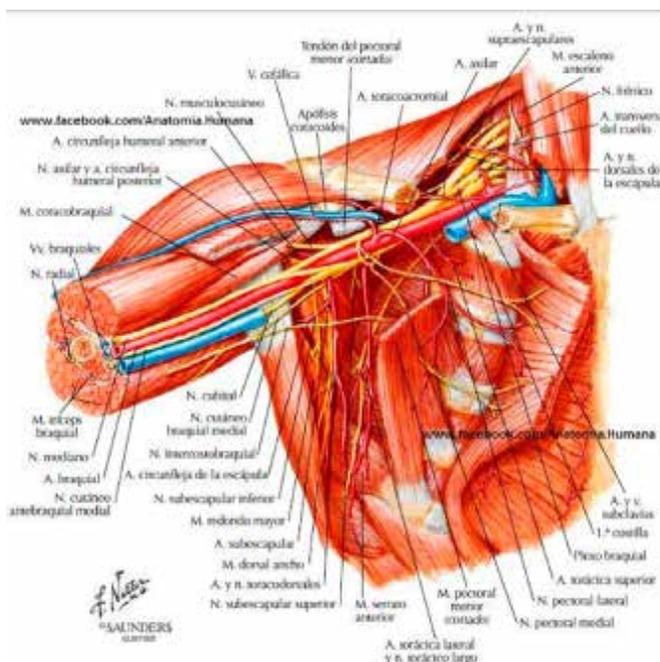


**Figura 30.** Imagen de escápula alada.

El síndrome de la cuerda axilar (Axillary Web Syndrome AWS)<sup>160</sup> se caracteriza por la aparición de un cordón fibroso subcutáneo que se extiende desde la base de la axila hasta la cara interna del brazo asociado a dolor y limitación del movimiento. Ocurre en un 6% de las pacientes en los primeros 1-2 meses tras la intervención quirúrgica. Se trata de un proceso benigno, de resolución espontánea (Figura 31).



**Figura 31.** Imagen del síndrome de la cuerda axilar (Axillary Web Syndrome).



**Figura 32.** Anatomía quirúrgica de la axila<sup>161</sup>.

#### 2.2.2.4. Morbilidad a largo plazo

La complicación a medio-largo plazo más frecuente son los problemas en la movilidad del brazo intervenido. El grado de afectación va desde una leve limitación del hombro hasta el denominado “hombro congelado” que puede producir una incapacidad completa para la flexión y abducción, y ocurre en un 7,7% de casos<sup>162</sup>. La fisioterapia debe iniciarse precozmente para evitar la atrofia muscular, y disminuir la limitación del movimiento. El dolor crónico dura más de tres meses tras la intervención quirúrgica y puede deberse a daño nervioso por tracción indirecta durante la cirugía, por daño mecánico directo (electrocoagulación, instrumentos de corte), o por atrapamiento (debido a al tejido cicatricial, que puede desembocar en neuromas).

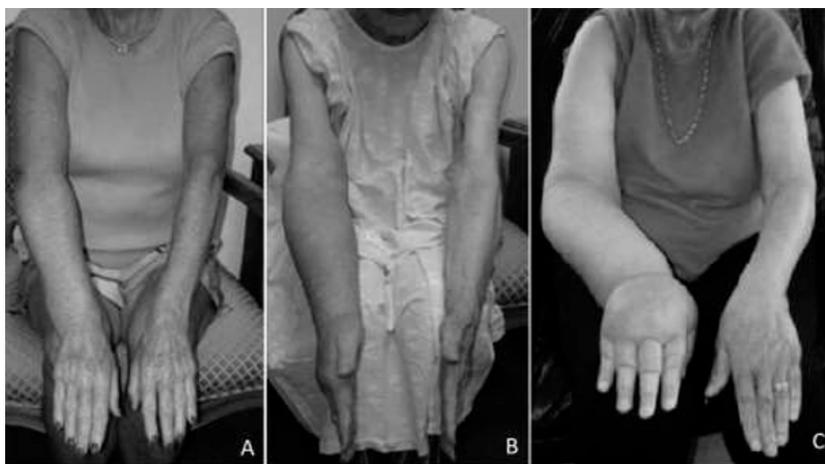
#### 2.2.2.5. Linfedema de miembro superior

Se trata de la principal complicación crónica de esta cirugía y su incidencia es de un 15-50%<sup>163-165</sup>. Se define como una acumulación de líquido linfático rico en proteínas en el intersticio tisular, produciendo edema local, inflamación y fibrosis<sup>163</sup>. La fase inicial consiste en la interrupción del drenaje linfático, que provoca una salida de la linfa al espacio extravascular, produciendo un aumento del volumen del miembro superior intervenido con respecto al contralateral. En las primeras fases se desarrolla el edema blando intermitente, que finalmente se hace continuo, y posteriormente una proliferación local de fibroblastos y colágeno, y una destrucción de elastina, lo que desemboca en una fibrosis<sup>166</sup>.

La International Society of Lymphology (ISL) propone una clasificación del linfedema en 3 estadios en función de sus características clínicas<sup>167</sup> (Figura 33):

- Estadio 0: Se refiere a una condición subclínica o latente en la que el edema no es todavía evidente. Puede ser transitoria y existir meses o años antes de que aparezca un edema manifiesto.

- Estadio I: Acumulación temprana de líquido con un contenido de proteína relativamente alto, que cede con la elevación de la extremidad.
- Estadio II: Implica más cambios en las estructuras sólidas; la elevación del miembro rara vez resuelve el edema tisular y los cambios cutáneos (pitting).
- Estadio III: Comprende la “elefantiasis linfostósica” en la que el pitting puede estar ausente y con otros cambios en la piel como acantosis, alteración del grosor cutáneo, mayor depósito de grasa y fibrosis.



**Figura 33.** Estadios de linfedema del miembro superior<sup>168</sup>. A) Estadio I. B) Estadio II. C) Estadio III.

El linfedema se puede clasificar en 4 grados en función de su severidad<sup>169</sup>:

- Grado 1 (leve): suele afectar a la parte distal del miembro, y la diferencia de circunferencia entre ambos miembros es menor de 4 cm, sin afectación del tejido.
- Grado 2 (moderado): afecta a la mayor parte del miembro, con una diferencia entre ambos miembros entre 4 y 6 cm.
- Grado 3a (severo): afecta a todo el miembro, con una diferencia de la circunferencia del miembro mayor de 6 cm.

- Grado 3b (masivo): igual que el 3a, pero afecta a dos o más miembros.
- Grado 4 (gigante): la extremidad afectada es gigante respecto a la contralateral, debido a un bloqueo completo del drenaje linfático.

**LINFEDEMA Y CÁNCER DE MAMA**

EL LINFEDEMA ES UNA ACUMULACIÓN ANORMAL DE LÍQUIDO Y MACROMOLÉCULAS EN LOS TEJIDOS BLANDOS DEBIDO A UNA ALTERACIÓN EN EL SISTEMA LINFÁTICO. SE MANIFIESTA CON UN AUMENTO DE VOLUMEN DE LA EXTREMIDAD.

**EL SISTEMA LINFÁTICO DE LA MAMA**

Lo forman:

- Ganglios axilares (75%).
- Ganglios paraxilares o mamarios internos.
- Ganglios intercostales.

**PREVENCIÓN**

Conociendo su origen y factores de riesgo, el linfedema se puede prevenir a través de:

- QUIRURGIJA PRECOZ** • EJERCICIO POST-OPERATORIO PRECOZ
- EDUCACIÓN** • INFORMACIÓN ADECUADA AL PACIENTE
- DIAGNÓSTICO PRECOZ** • BIOMEDICANCIA, LINFOGRAFÍA Y PERIMETRÍA

**FACTORES DE RIESGO**

- Cirugía amplia y linfadenectomía, así como complicaciones postoperatorias. Cuanto más agresiva es la cirugía, mayor el riesgo.
- Radioterapia. Cuanto más amplia la zona tratada con radioterapia, mayor el riesgo.
- Quimioterapia.
- Sobrepeso, obesidad e hipertensión.
- Infección en los ganglios linfáticos que afecte a la mano, el brazo o la parte superior del cuerpo.

**SÍNTOMAS**

- Sensación de pesadez en el brazo del lado en el que se ha practicado la intervención quirúrgica.
- Sensación de molestia e hinchazón progresiva en dedo, mano, muñeca, antebrazo o brazo.
- La ropa y accesorios como relojes aprietan e incluso dejan marca.
- Endurecimiento y engrosamiento de la piel (fibrosis).
- Infecciones recurrentes.

**EL EJERCICIO PARA PACIENTES EN RIESGO DE LINFEDEMA ESTADIO CERO O SUBCLÍNICO ES RECOMENDABLE Y SEGURO**

Acostumbra a presentarse en el primer año tras la intervención quirúrgica, pero puede aparecer a las pocas semanas, meses o incluso hasta 20 años después.

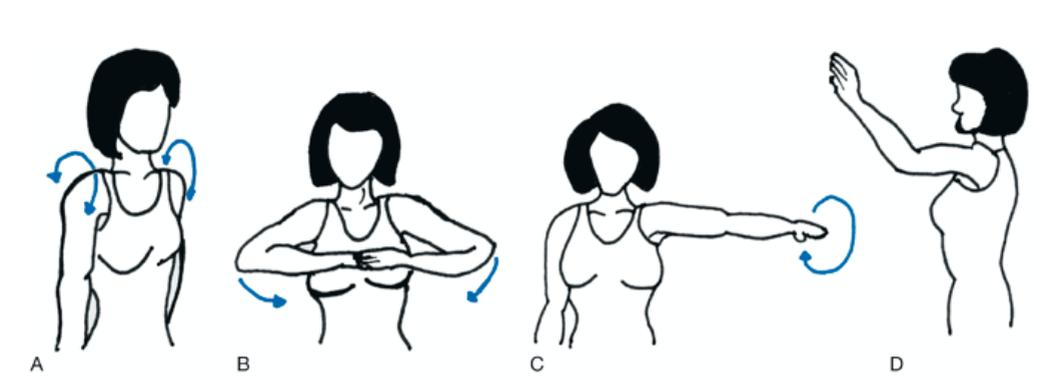
Figura 34. Folleto informativo de linfedema y cáncer de mama para pacientes.

Existen algunos factores de riesgo que predisponen al linfedema en las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar, entre ellos la edad mayor a los 60 años, la radioterapia axilar, la extensión de la linfadenectomía, la aparición de seroma, la obesidad y la afectación ganglionar metastásica<sup>170</sup>. En una encuesta de 1151 pacientes con cáncer de mama, Mortimer et al<sup>171</sup>. evidenció que aumenta con el tiempo después de la radioterapia (23% a los 0-2 años, 45% a los 15 años o más). Un aumento menor en la prevalencia de linfedema era evidente en el grupo sólo tratado con linfadenectomía axilar (20% a los 0-2 años, 30% a los 15 años o más después del tratamiento). La morbilidad asociada al linfedema varía desde hinchazón, limitación en la amplitud del movimiento y debilidad o rigidez de la extremidad, lo cual interfiere en la vida diaria en 33% de las pacientes<sup>172</sup>.

### 2.2.2.6. Factores de riesgo de linfedema

La incidencia de linfedema fue 4 veces mayor en las mujeres con LA comparada con aquellas sometidas a BSGC según un metaanálisis (19,9% versus 5,6%)<sup>173</sup>. La biopsia de ganglio centinela se asocia con un riesgo significativamente menor de linfedema que la linfadenectomía (OR 0,36; IC 95% 0,15-0,86)<sup>174</sup>. El estudio publicado por Mc Laughlin et al<sup>175</sup> comparaba la morbilidad a largo plazo de la biopsia de ganglio centinela con la linfadenectomía y las tasas de linfedema fueron menores cuando se realizaba GC de forma aislada. Según un ensayo clínico randomizado italiano<sup>176</sup>, la BSGC se asocia con una disminución de la morbilidad en el brazo sin evidencia de un impacto negativo en el bienestar psicológico. En el grupo de GC aislado, la quimioterapia neoadyuvante y los cambios asociados a ésta fue el único factor con asociación estadística ( $p < 0.039$ ) mientras el número de ganglios centinela no influye de forma significativa<sup>177</sup>.

El linfedema predispone a complicaciones secundarias como infección del miembro superior, secuelas psicológicas, desarrollo de tumores malignos o alteraciones de la calidad de vida. No existe una cura definitiva del linfedema crónica, pero se puede paliar los síntomas mediante fisioterapia descompresiva en dos fases: una primera fase intensiva para disminuir el volumen (vendajes elásticos, drenaje linfático manual) y una segunda fase de mantenimiento (compresión elástica suave y cuidado cutáneo)<sup>178,183</sup> (Figura 35).



**Figura 35.** Ejercicios recomendados en el postoperatorio como prevención del linfedema. A) Rotación de hombros. B) Elevación de codos. C) Hacer círculos con el brazo. D) Escalar la pared.

### 3. Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante (preoperatorio o de inducción) se realiza con el objetivo de modificar la técnica quirúrgica o valorar la respuesta tumoral. Su desarrollo ha sido uno de los principales avances en el tratamiento del cáncer de mama en las últimas décadas. Históricamente, se indicaba en pacientes con tumores localmente avanzados e inoperables de entrada (carcinoma inflamatorio o con afectación cutánea y muscular). Actualmente, las indicaciones se han extendido al estadio más inicial en casos seleccionados<sup>24,184</sup>.

Los objetivos que pretende conseguir la neoadyuvancia son<sup>185</sup>:

- Prueba de quimio u hormono sensibilidad “in vivo”. Permite determinar la respuesta del tumor al tratamiento en tiempo real.
- Abordaje sistémico precoz y tratamiento de células tumorales circulantes.
- Reducción del tamaño tumoral (“downstaging”) lo que se puede traducir en un aumento de cirugías conservadoras.

La indicación de tratamiento neoadyuvante se suele realizar en el comité de tumores de mama (una vez conocido el diagnóstico y el estadiaje tumoral) y depende de aspectos como el tamaño del tumor, el subtipo molecular, el compromiso ganglionar y el estado basal de la paciente, así como sus comorbilidades<sup>178</sup>. No se puede establecer con ciencia cierta si la paciente se beneficiará de la terapia neoadyuvante por lo que algunos protocolos favorecen su indicación en casos de carcinomas mayores a 2 centímetros o ganglios axilares positivos y el tipo de tratamiento neoadyuvante (quimioterapia u hormonoterapia) depende de la edad y el subtipo molecular.

### 3.1. Quimioterapia Neoadyuvante

La quimioterapia en el contexto neoadyuvante (QTNA), tiene sus inicios en los 80 con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y permite, en algunos casos, convertir un tumor inoperable en uno candidato a cirugía mientras que, en otros, facilita y permite la conservación mamaria<sup>186</sup>. Ha demostrado ser el tratamiento estándar en cáncer de mama localmente avanzado, aunque cada vez se ha extendido su uso para tumores inicialmente operables pero que suponemos tendrán una buena respuesta a la neoadyuvancia<sup>187</sup>.

Los factores predictores de la respuesta a la QTNA son:

- Alto grado histológico
- Receptores hormonales negativos
- Ki67 > 20-30%
- Sobreexpresión de Her2
- Infiltrado inflamatorio (TILs: Tumor Infiltrating Lymphocytes)<sup>188</sup>

Se han publicado múltiples estudios aleatorizados y metaanálisis que no han demostrado diferencias entre quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en términos de SG ni SLE<sup>189-190</sup>. Estas tasas fueron similares en los estudios NSABP-B18<sup>191</sup> y EORTC<sup>192</sup>, en los cuales se evidencia que la QTNA incrementa el porcentaje de cirugías conservadoras sin un aumento significativo de recidivas locales y, además, la tasa de respuestas patológicas completas (pCR) se consideran un factor predictivo de SG y SLE<sup>24,193-194</sup>.

Existen datos que sugieren que las tasas de recidiva local (RL) pueden ser superiores en mujeres inicialmente candidatas a cirugía radical que se someten a neoadyuvancia y logran una cirugía conservadora<sup>195-196</sup>.

### 3.1.1. Esquemas de tratamiento

La indicación de quimioterapia varía en función del subtipo molecular:

- **Subtipo Luminal:**

En este subtipo la QTNA está indicada en el cáncer de mama localmente avanzado para reducir la extensión de la cirugía y tratar las micrometástasis, evaluar la respuesta y sensibilidad al tratamiento de forma precoz. La QTNA también es un tratamiento aceptado para los tumores con metástasis ganglionares N1 y tamaño mayor a 2cm que son candidatos a mastectomía, con intención de conseguir un tratamiento conservador. Está indicada en pacientes pre y postmenopáusicas y se prioriza la indicación de quimioterapia en pacientes con tumores Luminal B, aunque en determinados tumores subtipo luminal A también estaría indicada (carcinoma inflamatorio, afectación ganglionar avanzada, pacientes jóvenes)<sup>158</sup>. Aunque no se ha establecido el esquema óptimo de tratamiento, un régimen secuencial de antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina) y taxanos (paclitaxel, docetaxel) sería el tratamiento recomendado durante un periodo de unos 6 meses. Ensayos clínicos randomizados han demostrado que la adición de taxanos a los esquemas de QTNA basados en antraciclinas mejora los resultados<sup>197-198</sup>.

- **Subtipo Her2-positivo:**

El subtipo Her2-positivo representa aproximadamente el 20% de los cánceres de mama. La sobreexpresión/ amplificación de Her2 es la responsable de la agresividad y el mal pronóstico, sin embargo, actualmente la disponibilidad de inhibidores de Her2 ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo de estas pacientes, mejorando el pronóstico e incluso la tasa de curación. El Trastuzumab (anticuerpo monoclonal murino humanizado anti-Her2) neoadyuvante en combinación con la QT estándar es capaz de inducir una mayor tasa de pCR<sup>199-201</sup> que supera en algunas series el 60%. La indicación de QTNA para los tumores Her2 positivos incluye pacientes con afectación ganglionar o tamaño tumoral >2cm. Los ensayos clínicos randomizados Tryphaena<sup>202</sup> y Neosphere<sup>203</sup>

han demostrado que la adición de Pertuzumab al Trastuzumab en neoadyuvancia logra aumentar exponencialmente las tasas de pCR sin aumentar de forma significativa la toxicidad, incluyendo el riesgo de eventos cardiovasculares<sup>205</sup>.

Esquemas de tratamiento en tumores Her-2 positivos (Tabla 11):

- Tratamiento estándar: Doxorrubicina/Ciclofosfamida 4 ciclos Pertuzumab-Trastuzumab + Paclitaxel 12 semanas.
- Factores de riesgo cardiovascular, contraindicación de antraciclinas: Docetaxel + Carboplatino + Pertuzumab-Trastuzumab.
- Paciente frágil, contraindicación de antraciclinas: Paclitaxel 12 semanas + Pertuzumab-Trastuzumab.

El uso de antraciclinas en combinación con Trastuzumab puede aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca. Sin embargo, en el ensayo Berenice<sup>206</sup>, se agregó Pertuzumab al tratamiento estándar sin evidencia de dicho aumento. Finalmente, tras numerosos estudios, la adición de Lapatinib (inhibidor oral de la Tirosina-Quinasa antiHer2) en neoadyuvancia no puede recomendarse como alternativa<sup>207</sup>.

HER2-Positive <sup>a,1m</sup> Preferred regimens		
<b>Paclitaxel + trastuzumab<sup>11</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV weekly for 12 weeks</li> <li>◊ With:</li> <li>• Trastuzumab 4 mg/kg IV with first dose of paclitaxel</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>• Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly to complete 1 y of treatment. As an alternative, trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days may be used following the completion of paclitaxel, and given to complete 1 y of trastuzumab treatment.</li> </ul>	<b>TCH<sup>12</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>• Carboplatin AUC 6 IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 6 cycles</li> <li>◊ With:</li> <li>• Trastuzumab 4 mg/kg IV wk 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>• Trastuzumab 2 mg/kg IV for 17 wks</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>• Trastuzumab 6 mg/kg IV</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.<sup>5</sup></li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab 8 mg/kg IV wk 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>• Trastuzumab 6 mg/kg IV</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.<sup>5</sup></li> </ul>	<b>TCH + pertuzumab<sup>13</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>• Carboplatin AUC 6 IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 6 cycles</li> <li>◊ With:</li> <li>• Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1</li> <li>• Pertuzumab 840 mg IV day 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>• Trastuzumab 6 mg/kg IV on day 1</li> <li>• Pertuzumab 420 mg IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.<sup>5</sup></li> </ul>

HER2-Positive <sup>K,L,M</sup>	
<b>Preferred Regimens:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel + trastuzumab<sup>K,O</sup></li> <li>• TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab<sup>K</sup>)</li> <li>• TCHP (docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab<sup>K</sup>)</li> <li>• If no residual disease after preoperative therapy or no preoperative therapy: Complete up to one year of HER2-targeted therapy with trastuzumab<sup>K</sup> (category 1) ± pertuzumab.<sup>P</sup></li> <li>• If residual disease after preoperative therapy: Ado-trastuzumab emtansine (category 1) alone<sup>Q</sup> if ado-trastuzumab emtansine discontinued for toxicity, then trastuzumab<sup>K</sup> (category 1) ± pertuzumab to complete one year of therapy.<sup>P</sup></li> </ul>	
<b>Useful in Certain Circumstances:</b>	<b>Other Recommended Regimens:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab<sup>K</sup></li> <li>• AC followed by T<sup>N</sup> + trastuzumab<sup>K,N</sup> (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab, various schedules)</li> <li>• AC followed by T<sup>N</sup> + trastuzumab<sup>K</sup> + pertuzumab<sup>N</sup> (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab plus pertuzumab, various schedules)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AC followed by docetaxel<sup>P</sup> + trastuzumab<sup>K,N</sup> (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel + trastuzumab)</li> <li>• AC followed by docetaxel<sup>P</sup> + trastuzumab<sup>K</sup> + pertuzumab<sup>N</sup> (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel + trastuzumab + pertuzumab)</li> </ul>

Tabla 11. Regímenes de tratamiento preoperatorio en pacientes Her2 positivo<sup>158</sup>.

- Subtipo Triple negativo:

Representa aproximadamente el 15-20% de todos los carcinomas de mama, presenta un curso clínico agresivo y peor pronóstico. Un porcentaje de estas pacientes presentan mutación BRCA por lo que deben ser valoradas en unidades de consejo genético. Las pacientes con TNBC tienen opciones limitadas, los resultados de varios estudios indican que el esquema secuencial de antraciclinas y taxanos se asocia a mejores resultados<sup>208</sup>. La adición de sales de platino a la quimioterapia demostraron una mejoría en pCR (37% a 52%)<sup>209</sup> aunque con mayores efectos adversos hematológicos sin una mejoría clara de SLP o SG, por lo que únicamente se considera en pacientes seleccionadas. También se han realizado ensayos clínicos como el GeparSepto<sup>210</sup> o el ETNA<sup>211</sup> en los cuales se objetiva una mejor pCR con Nab-paclitaxel.

Esquemas de tratamiento en tumores Her-2 negativos (Tabla 12):

- Tratamiento estándar: Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Paclitaxel semanal
- En casos concretos: Doxorrubicina/Ciclofosfamida// Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluorouracilo
- Otros regímenes recomendados: Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Docetaxel//Epirubicina/Ciclofosfamida //Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida)
- Pacientes seleccionados Paclitaxel + carboplatino// Docetaxel + carboplatino

HER2-Negative Preferred Regimens	HER2-Negative Other Recommended Regimens	HER2-Negative Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense AC followed by paclitaxel<sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.<sup>f</sup></li> </ul> </li> <li>◊ Followed by:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> by 3 h IV infusion day 1                   <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Dose-dense AC followed by weekly paclitaxel<sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.<sup>f</sup></li> </ul> </li> <li>◊ Followed by:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• TC<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AC followed by docetaxel every 3 weeks<sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.</li> </ul> </li> <li>◊ Followed by:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1                   <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• EC chemotherapy<sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 830 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days for 8 cycles.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• TAC chemotherapy<sup>5</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days for 6 cycles.<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense AC<sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• AC<sup>6</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• CMF chemotherapy<sup>7</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> PO days 1–14</li> <li>▶ Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> IV days 1 &amp; 8</li> <li>▶ 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV days 1 &amp; 8               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 28 days for 6 cycles.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• AC followed by weekly paclitaxel<sup>8</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.</li> </ul> </li> <li>◊ Followed by               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Weekly paclitaxel + carboplatin<sup>9</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, and 15</li> <li>▶ Carboplatin AUC 6 day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days x 4 cycles.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Docetaxel + carboplatin (4–6 cycles)<sup>10,r</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> day 1</li> <li>▶ Carboplatin AUC 6 day 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Cycled every 21 days x 4–6 cycles.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

<sup>f</sup>All cycles are with myeloid growth factor support. See NCCN Guidelines for Hematopoietic Growth Factors.

HER2-Negative <sup>g</sup>	
<b>Preferred Regimens:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks<sup>h</sup></li> <li>• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel<sup>h</sup></li> <li>• TC (docetaxel and cyclophosphamide)</li> <li>• If triple-negative breast cancer (TNBC) and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy: capecitabine<sup>i</sup></li> </ul>	
<b>Useful in Certain Circumstances:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)</li> <li>• CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)</li> <li>• AC followed by weekly paclitaxel<sup>h</sup></li> </ul>	<b>Other Recommended Regimens:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AC followed by docetaxel every 3 weeks<sup>h</sup></li> <li>• EC (epirubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)</li> <li>• Select patients with TNBC in the preoperative setting only:<sup>j</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Weekly paclitaxel + carboplatin<sup>i</sup></li> <li>▶ Docetaxel + carboplatin<sup>i</sup></li> </ul> </li> </ul>

Tabla 12. Regímenes de tratamiento preoperatorio /adyuvante en pacientes Her2 negativo.

### 3.2. Hormonoterapia Neoadyuvante

El tratamiento hormonal preoperatorio o neoadyuvante hasta hace pocos años se limitaba a pacientes ancianas, frágiles o que por otras causas no parecían candidatas a otros tratamientos. Con el mayor conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama y la definición de los subtipos tumorales este paradigma ha cambiado y el tratamiento hormonal debería ser de elección en aquellas pacientes, mayoritariamente postmenopáusicas e independientemente de la edad o comorbilidad, que presenten factores predictivos de respuesta a terapia endocrina como son:

- Bajo grado histológico
- Expresión de receptores hormonales
- Her2 negativo
- Ki67 <20-30%

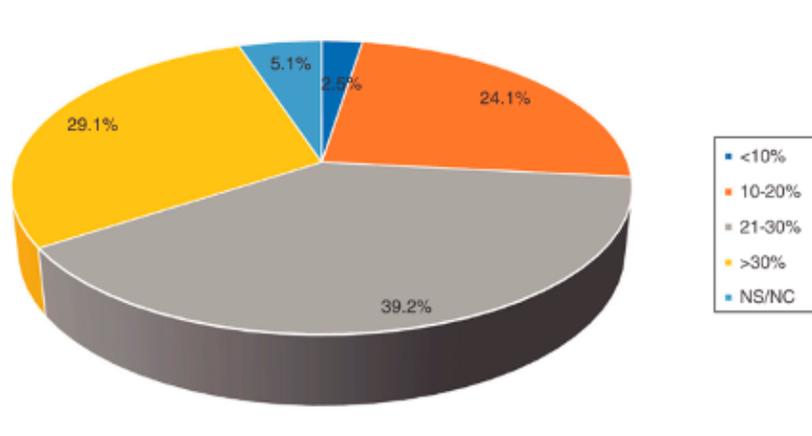
En las pacientes con mejor respuesta a hormonoterapia podría evitarse la quimioterapia en casos seleccionados<sup>159,212</sup>. Este subgrupo de pacientes obtiene una tasa de respuestas patológicas similar con ambos tratamientos con un perfil de tolerancia bastante más favorable en el grupo de terapia hormonal<sup>213-214</sup>. Es necesario considerar la fragilidad en pacientes ancianas mediante una valoración por Oncogeriatría que emplean herramientas como el test de Barthel, G8hf, que pueda condicionar el tratamiento a realizar, así como la morbilidad asociada<sup>215</sup>.

### 3.2.1. Tipos de tratamiento hormonal

El tratamiento recomendado en estas pacientes es un inhibidor de la aromataza (IA) como Letrozol, Anastrozol o Exemestano diario durante un periodo estimado de 6 a 12 meses con una monitorización estrecha tanto a nivel clínico como radiológico para valorar respuesta, estabilidad o progresión. La hormonoterapia neoadyuvante en pacientes premenopáusicas es controvertida y aun no establecida, debido a que se prefiere un tratamiento quimioterápico a pesar de no conseguir pCR en la mayoría de los casos indicados.

En la actualidad, en cáncer de mama localmente avanzado, se ha producido un avance en el manejo de las pacientes con la aprobación de la combinación de tratamiento hormonal con terapia dirigida en primera y segunda línea (inhibidores de ciclina y de mTOR)<sup>216-217</sup>. Con intención de probar la eficacia de la terapia combinada, se están realizando múltiples ensayos clínicos con terapia endocrina combinada con tratamientos biológicos (inhibidores de ciclina, P13K y otros) con resultados prometedores.

El grupo del Hospital de la Paz en Madrid<sup>218</sup> realizaron un estudio con el objetivo de establecer el estado actual del empleo de la hormonoterapia neoadyuvante (HTNA) en las distintas unidades de patología mamaria del territorio nacional, realizando una encuesta electrónica a los socios de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). 79 encuestas fueron contestadas, 59 (74,7%) pertenecían a centros públicos y 29,1% a centros privados. Respecto al empleo de la HTNA, 19 encuestados (24,1%) contestaron emplearlo en el 10-20% de casos, 31 (39,2%) en el 21-30%, y 23 (29,1%) en más del 30% (Figura 36).



**Figura 36.** Empleo de tratamientos neoadyuvantes para cáncer de mama.

En el caso de la hormonoterapia y de cara a valorar la necesidad de tratamiento adyuvante posterior, se debería aplicar el Post Neoadjuvant Endocrine Prognostic Index (PEPI score)<sup>219</sup> que incluye la expresión de Ki67 en la pieza quirúrgica, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y los niveles de expresión de receptores de estrógenos, post tratamiento hormonal neoadyuvante.

Se clasifican en diferentes grupos:

- Grupo 1 (score 0): Recidiva 3% con o sin QT.
- Grupo 2 (score 1-3): Recidiva 5% con QT versus 22% sin QT.
- Grupo 3 (score >4): Recidiva 17% con QT versus 35% sin QT.

### 3.3. Respuesta a la Neoadyuvancia

La evaluación de la respuesta es fundamental durante el proceso asistencial y se realiza al finalizar el tratamiento para valorar el tratamiento quirúrgico y sistémico posterior. La cantidad de lesión residual en la pieza quirúrgica de las pacientes que han recibido quimioterapia es un excelente factor pronóstico y a menudo se usa para valorar los nuevos regímenes de tratamiento<sup>198,220-221</sup>.

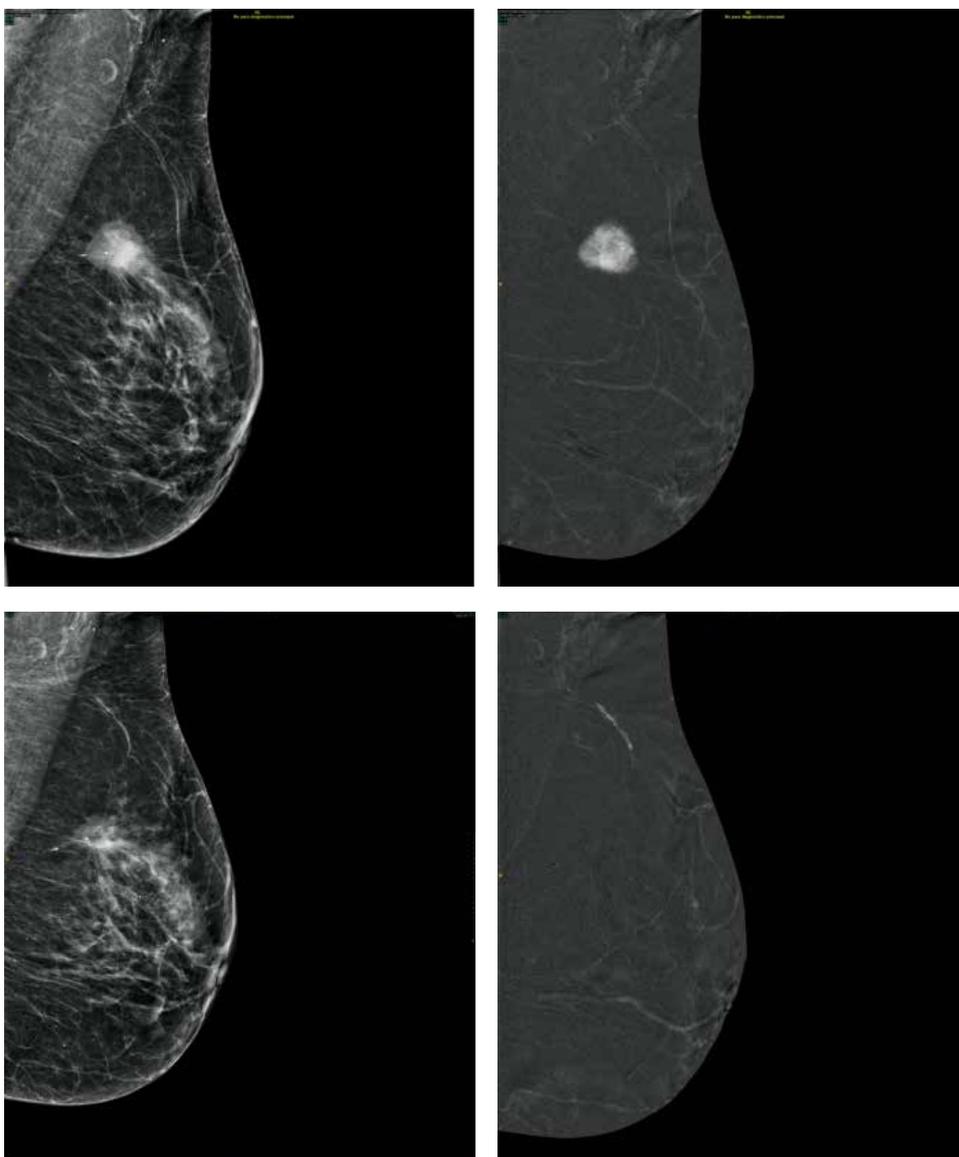
#### 3.3.1. Valoración clínico-radiológica de la respuesta

Existe una gran variabilidad en la correlación entre la respuesta clínica y radiológica que debe ser tenida en cuenta de cara a plantear el tratamiento quirúrgico postneoadyuvancia. En un estudio de 189 pacientes<sup>222</sup>, la precisión del examen físico, la ecografía y la mamografía fue del 66%, 75% y 70% comparada con los hallazgos en el análisis patológico final, lo cual puede ser útil para predecir el tamaño patológico residual tras la neoadyuvancia. La valoración de la respuesta clínica se debe realizar durante el tratamiento neoadyuvante de cara a monitorizar la respuesta, así como suspender el tratamiento en caso de toxicidad o progresión.

Los métodos más empleados para evaluar la respuesta postneoadyuvancia se basan en: exploración física, ecografía axilar y resonancia nuclear magnética (RMN) que constituye la prueba radiológica más sensible para la valoración de la enfermedad residual<sup>223-224</sup>. La RMN presenta una alta especificidad (91%) con una baja sensibilidad (63%) para predecir la pCR, y una excelente correlación radiopatológica<sup>225-226</sup>. En cuanto a la predicción de la pCR, la RMN comparada con la ecografía es más sensible (87.7% vs 91.4%) y específica (56.8 vs 33.3%)<sup>227</sup>.

Si no disponemos de resonancia o no se puede realizar, una opción a valorar en centros con experiencia, es la mamografía espectral realizada con contraste de sustracción (CESM), con una alta sensibilidad (85.7%) y especificidad (71.4%)<sup>228</sup>. Según algunos estudios, la CESM se correlaciona con la RMN en cuanto a la predicción del tamaño de las lesiones residuales<sup>229-231</sup>. Sin embargo,

la CESM tiende a infraestimar las dimensiones totales de la pieza histológica y en el caso de los cánceres asociados a microcalcificaciones ha demostrado elevar el porcentaje de falsos positivos<sup>231</sup>. La CESM presenta una fiabilidad similar en neoadyuvancia por lo que podría ser una alternativa a la RNM en caso de que estuviera contraindicada, no disponible o no tolerada<sup>230-233</sup> (Figura 37).



**Figura 37.** Valoración de respuesta a la neoadyuvancia mediante mamografía con contraste. a) Pre-neoadyuvancia. b) Post-neoadyuvancia.

La resonancia magnética también presenta limitaciones y entre las causas más frecuentes de discordancia radio-patológica se encuentran la existencia de falsos negativos, como focos de carcinoma infiltrante menores de 5mm y tumores lobulillares o de estirpe no usual; o de falsos positivos, como focos o áreas de realce por carcinoma in situ o cambios fibrosos postneoadyuvancia<sup>234-235</sup>. Es importante marcar el tumor antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante con uno o 2 marcadores habitualmente con guía ecográfica para poder valorar la lesión residual, especialmente importante en la respuesta radiológica completa<sup>234-236</sup>.

La respuesta radiológica se clasifica según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)<sup>237</sup> y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>238</sup> (Tabla 13):

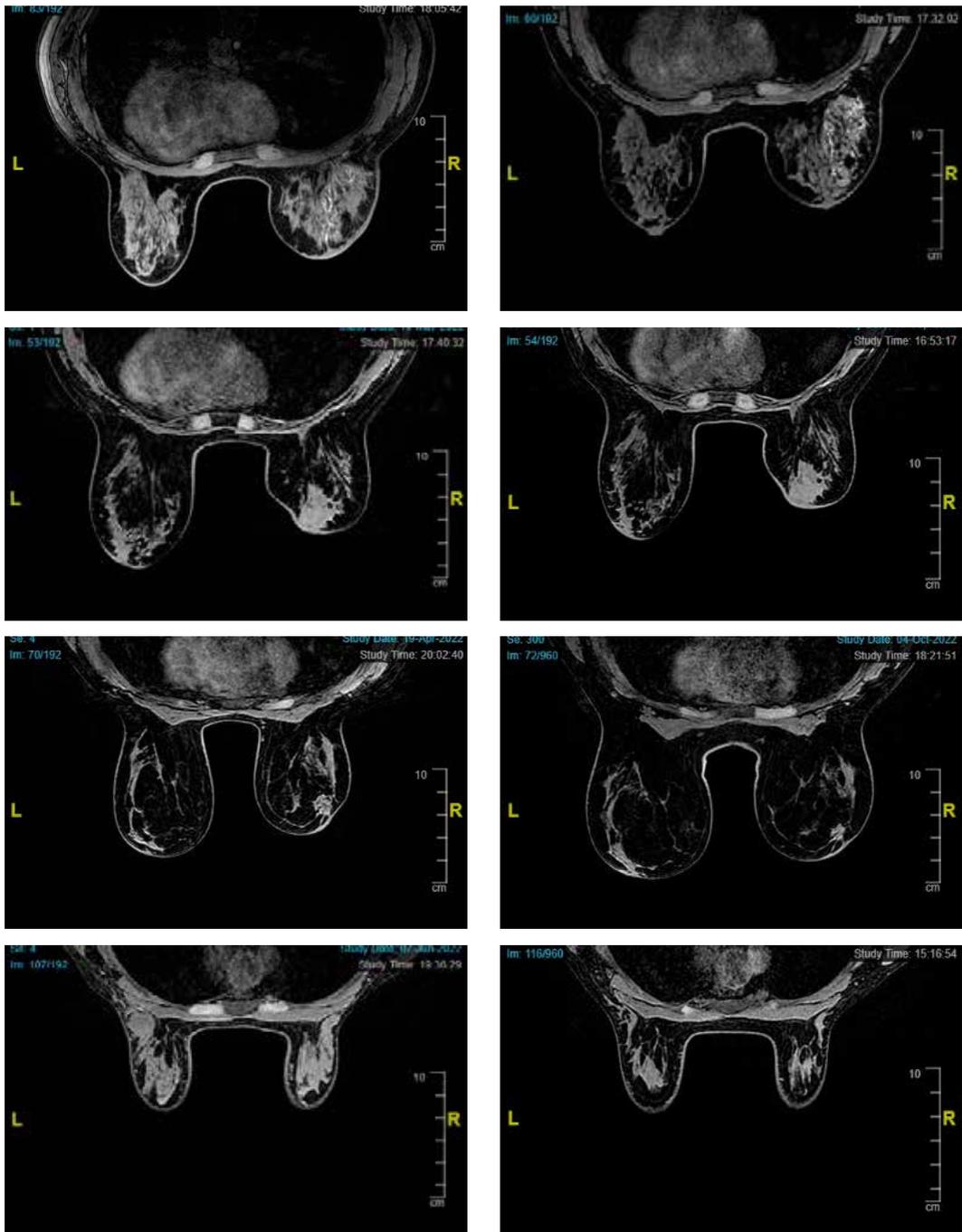
- Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones.
- Respuesta parcial: disminución de al menos el 30% de la suma de los diámetros de las lesiones. La OMS establece respuesta parcial mayor o igual a 50% y respuesta parcial menor a 50% pero superior o igual a 30%.
- Estabilidad: sin respuesta al tratamiento ni progresión de enfermedad.
- Progresión: aumento mayor del 20% de la suma basal de los diámetros o aparición de nuevas lesiones.

<b>Mejor respuesta</b>	<b>RECIST: cambios en la suma de diámetros mayores</b>
Respuesta completa	Desaparición de lesiones; confirmado a las cuatro semanas
Respuesta parcial (RP)	30 % de reducción de la suma diámetro mayor; confirmado a las cuatro semanas
Enfermedad estable	No cumple criterios de RP o PE
Progresión de enfermedad (PE)	Incremento del 20 % con aumento mínimo de 5 mm

<b>Target lesions</b>	<b>Non-target lesions</b>	<b>New lesions</b>	<b>Overall response</b>
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

*CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable*

**Tabla 13.** Criterios RECIST de respuesta radiológica a la quimioterapia.



**Figura 38.** Valoración de respuesta radiológica a la neoadyuvancia mediante resonancia magnética. a) Progresión b) Estabilidad, c) Respuesta parcial, d) Respuesta radiológica completa.

Un patrón de respuesta radiológica en la RMN es la reducción del volumen tumoral<sup>239-240</sup>. En cuanto a la respuesta morfológica se clasifican tres tipos:

- Reducción concéntrica: desde la periferia hacia el centro.
- Reducción fragmentada: rotura o segmentación interna, sin variación del tamaño tumoral.
- Reducción mixta: se observan ambos patrones de respuesta.

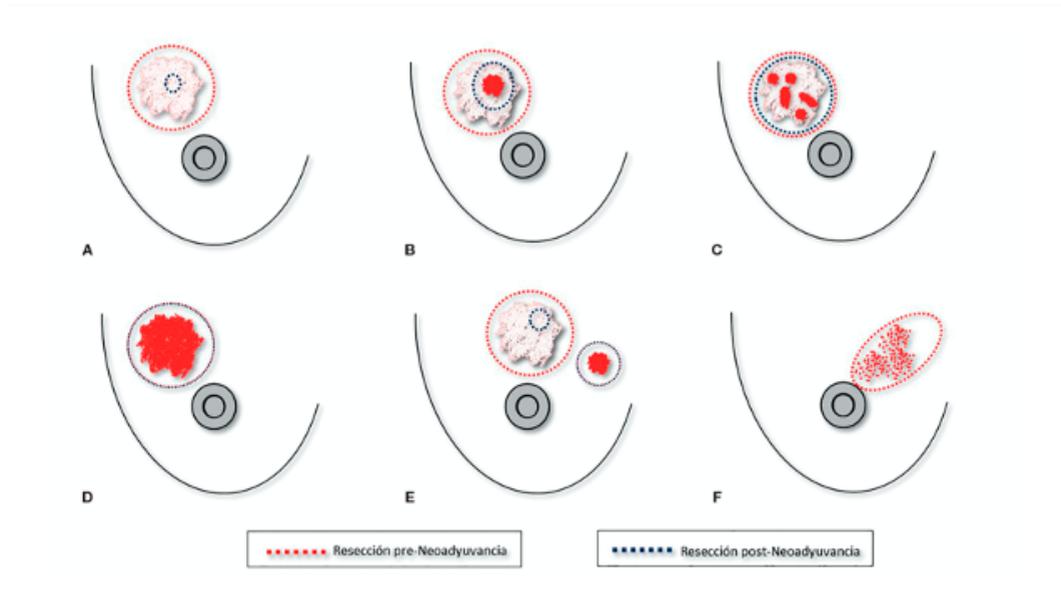
El tipo reducción concéntrica es más frecuente en el carcinoma ductal mientras que el tipo fragmentado lo es en el carcinoma lobulillar. De forma teórica, el patrón de reducción concéntrico puede favorecer la cirugía conservadora mientras que el patrón fragmentado la dificulta<sup>234</sup>. El subtipo molecular determina un tipo de realce y patrón de respuesta característico, siendo los subtipos Her2 positivo y triple negativo, que asocian respuestas concéntricas e incluso completas<sup>241-242</sup>.

### 3.3.2. Planificación del tratamiento quirúrgico.

La planificación del tratamiento debe realizarse teniendo en cuenta las características biológicas del tumor primario, perfil histológico, e inmunofenotípico, tamaño tumoral y su forma de respuesta, así como la afectación ganglionar de inicio ya que estas variables condicionan el grado de respuesta y la posibilidad de realizar una cirugía conservadora en mama y axila<sup>185</sup> (Figura 39).

Las tasas de cirugía conservadora tras la neoadyuvancia se sitúan en torno al 25%, con unas tasas de recidiva local en torno al 5-16% a 5 años y 3-24% a 10 años<sup>243</sup>. Las limitaciones para el tratamiento conservador serían: invasión linfovascular, afectación ganglionar inicial (muy discutido), enfermedad residual multifocal o extensa, progresión, respuesta parcial menor o fragmentada. Las contraindicaciones serían: tumoración residual mayor a 5cm de diámetro, afectación directa de la piel o edema cutáneo, afectación de la pared torácica,

microcalcificaciones extensas, carcinoma inflamatorio, enfermedad multicéntrica y contraindicación de radioterapia<sup>244</sup>.



**Figura 39.** Respuesta tumoral a la quimioterapia y planificación quirúrgica. La extensión quirúrgica después de quimioterapia depende de la enfermedad residual. Una respuesta mayor del 90% (A) o una respuesta concéntrica (B) permitirán la reducción del volumen extirpado en comparación con la presentación inicial del tumor. Por el contrario, una respuesta fragmentada (C), falta de respuesta o progresión (D), o la presencia de microcalcificaciones (F) no permiten modificar el volumen de resección respecto a la fase inicial del tumor. En una situación intermedia se encuentran las respuestas grado 3 de Miller y Payne (30-90%) en las cuales la planificación quirúrgica se hará acorde a la enfermedad residual. En las masas múltiples (E) la planificación quirúrgica precisa de una valoración individual de respuesta en cada uno de los tumores.

Obtener márgenes adecuados en cirugía conservadora es el factor de riesgo más importante de recidiva local en las pacientes tratadas de cirugía de inicio y, por lo tanto, también lo es tras la neoadyuvancia. En la actualidad existe controversia sobre si debe utilizarse el criterio de no tocar la tinta china o “no ink” en el contexto de cirugía postneoadyuvancia, aunque es aceptado en algunos estudios y en la edición de 2017 del Consenso de Sant Gallen, donde se aceptó mayoritariamente considerar el criterio “no ink”<sup>245</sup>.

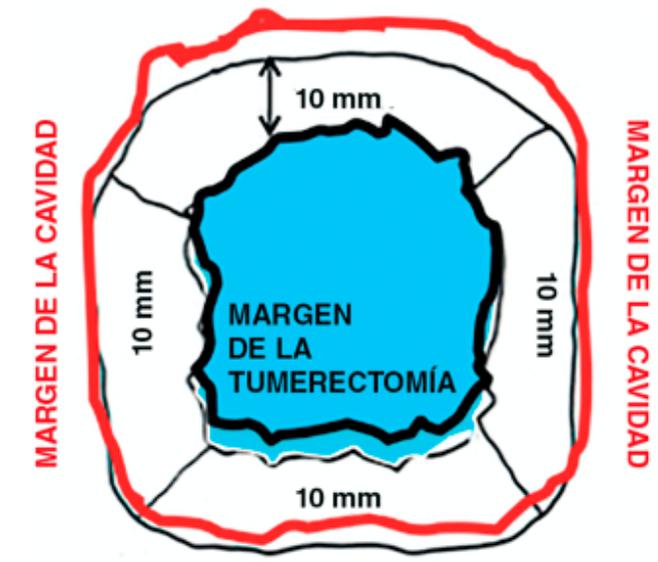


Figura 40. Márgenes correctos en tumorectomías tras neoadyuvancia.

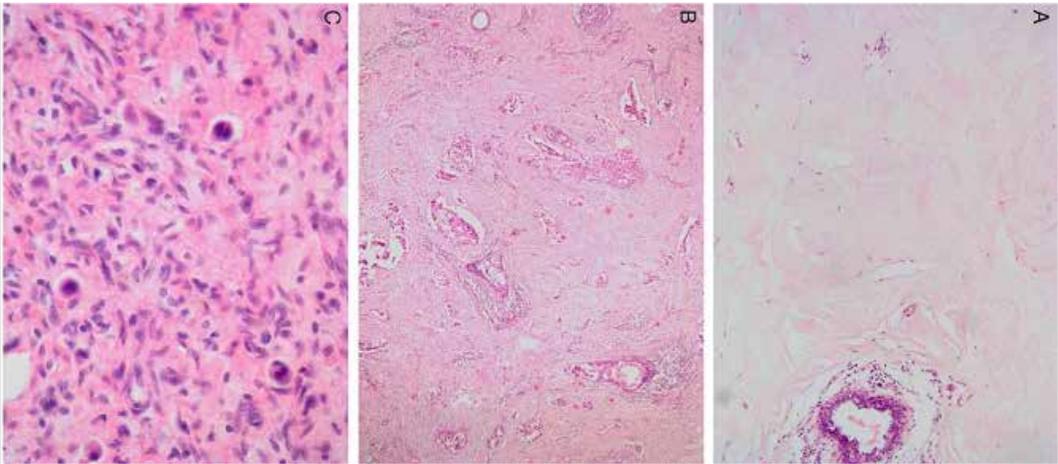
### 3.3.3. Valoración patológica de la respuesta

Existen diversas clasificaciones para valorar la respuesta a la neoadyuvancia y no está definida cual es la más indicada. En 2015 se publicaron recomendaciones para la estandarización de la evaluación patológica de la respuesta a la neoadyuvancia<sup>246</sup>, debiendo incluir la presencia o ausencia de enfermedad residual, el porcentaje de necrosis, la apoptosis celular, la fibrosis y la multifocalidad o multicentricidad<sup>247</sup>.

La quimioterapia neoadyuvante supone una serie de cambios en el lecho tumoral que debe tenerse en cuenta a la hora de realizar el análisis anatómico-patológico de la pieza. Es importante que las lesiones estén marcadas incluso aunque se prevea una mastectomía. Los cambios postquimioterapia pueden estar presentes en los ductos y lóbulos adyacente, con diferentes grados de atipia y variación del tamaño nuclear y morfología que hay que distinguir de carcinoma in situ residual<sup>248</sup> (Figura 41).

A nivel microscópico se observa una zona central pálida edematosa con un área central de cicatriz y fibrosis, la cual indica la resección del área donde se localizaba el tumor inicial. El estado de los márgenes puede ser difícil y a veces

se usan bloques de mayor tamaño y más numerosos, para visualizar los focos residuales<sup>249</sup>. Es importante tener en cuenta que el Ki67 puede modular la respuesta a la quimioterapia sobre todo tras la hormonoterapia primaria<sup>250-251</sup>.



**Figura 41.** Imágenes de respuesta patológica a la neoadyuvancia. a) Respuesta completa. b) Respuesta parcial mayor. c) No evidencia de respuesta.

El estado ganglionar tras la quimioterapia es un factor pronóstico independiente postquimioterapia. Tras el tratamiento, los ganglios linfáticos afectados son más difíciles de reconocer por la fibrosis y la atrofia celular, es por ello que la linfadenectomía axilar postneoadyuvancia presenta menos cantidad de ganglios.

Los patrones histológicos de respuesta a la neoadyuvancia son similares a los patrones clínico-radiológicos y se clasifican en tres grupos:

- Respuesta concéntrica: regresión tumoral desde la periferia hacia el centro, lo cual supone una reducción real del tamaño tumoral.
- Respuesta parcheada o en nidos tumorales: se produce de forma fragmentada con nidos aislados de nidos tumorales esparcidos en focos generalmente de menor tamaño que el foco original.

- Respuesta mixta: se observa una zona central con tumor residual con respuesta concéntrica mientras que en la periferia se observan pequeños focos residuales o cuando en la zona central se observa tumor residual con nidos celulares.

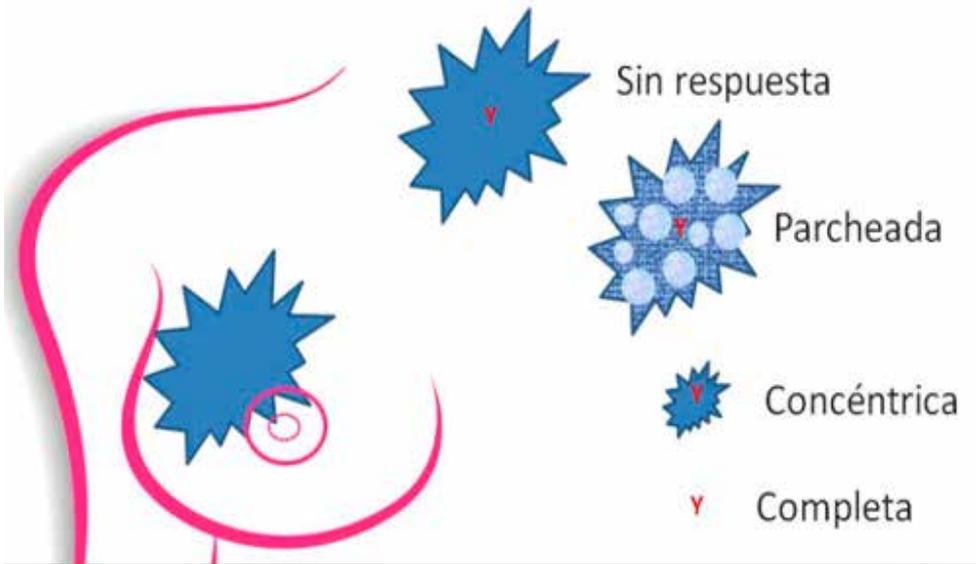


Figura 42. Patrones histológicos de respuesta a la quimioterapia.

### 3.3.4. Clasificación de respuesta histológica a la neoadyuvancia

La respuesta patológica completa se define como la ausencia de tumor infiltrante o in situ tanto en la mama como en la axila<sup>250-253</sup>. La presencia de invasión linfovascular o la existencia de células tumorales aisladas en los ganglios, no se considera respuesta patológica completa. El estado ganglionar postneoadyuvancia sí ha demostrado significado pronóstico<sup>254</sup>.

Existen diferentes clasificaciones de valoración de la respuesta patológica en función de la definición de respuesta completa, el estado ganglionar y los cambios observados respecto a la biopsia inicial. El Residual Cancer Burden (RCB)<sup>255</sup> es el método preferido por la mayoría de los grupos para cuantificar la enfermedad residual en los ensayos clínicos de neoadyuvancia en cáncer de mama, seguido de la clasificación ypTNM de la AJCC<sup>256-257</sup> y el Miller & Payne (M&P)<sup>258</sup>.

• National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NASBP B-18)<sup>191</sup>

Es el sistema usado en uno de los más grandes estudios de quimioterapia neoadyuvante en el que se comparan los efectos clínicos del tratamiento con doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) en el pre y postoperatorio. Se trata de un estudio de 1234 pacientes con una tasa de respuesta completa del 13% en aquellos con respuesta clínico-radiológica y 7% sin ella. El estudio mide los efectos del tratamiento en el cáncer infiltrante siendo la pCR la ausencia de infiltración en la pieza postquirúrgica. Existen tres categorías de respuesta: completa (cuando no hay tumor infiltrante), parcial (caracterizado por la presencia de agrupaciones pequeñas o individuales dispersas de células tumorales en un estroma desmoplásico o hialino), y no respondedor (cuando la pieza no muestra cambios).

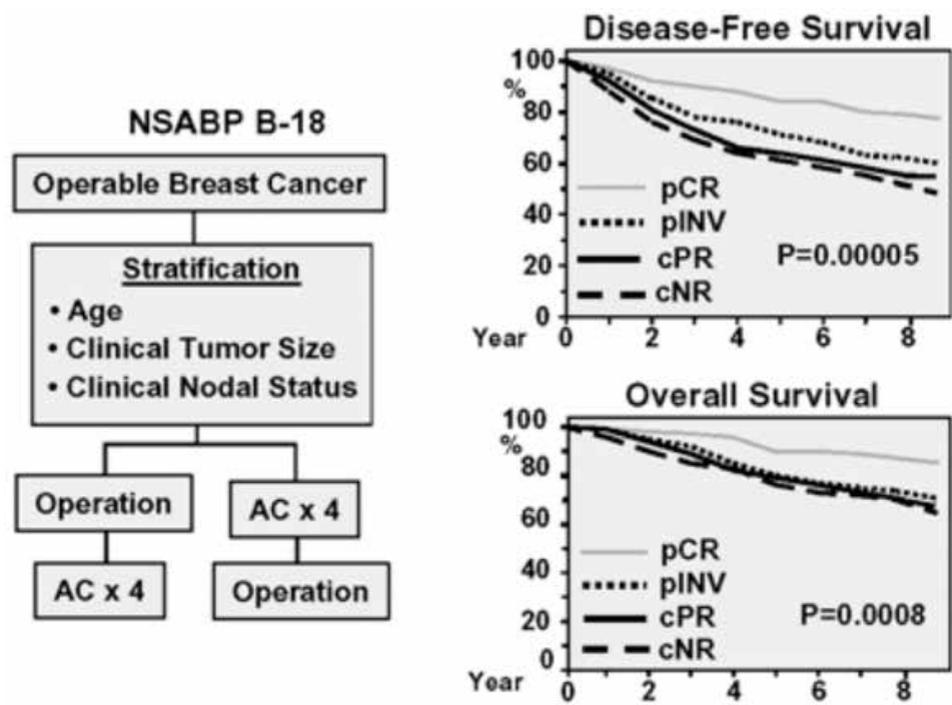


Figura 43. Esquema NASBP B-18 Trial<sup>259</sup>.

- **Miller & Payne**<sup>258</sup>

El propósito de este estudio de 176 pacientes fue evaluar un nuevo sistema de valoración histológica de respuesta a la quimioterapia y determinar si tiene un valor pronóstico. Evalúa la presencia de carcinoma infiltrante, siendo la pCR la ausencia de cancer infiltrante en la mama, encontrándose en un 14% de las pacientes. La respuesta a la neoadyuvancia se divide en 5 grupos en función de la celularidad antes y después del tratamiento. No estudia los ganglios axilares ni la invasión vascular. El grado 5 incluye la persistencia de carcinoma in situ. Existe una correlación con la SG ( $p=0.02$ ) y SLE ( $p=0.04$ ) a 5 años del 71% y 60%. El sistema de clasificación de Miller & Payne es un factor predictor independiente de SG con un papel importante en el manejo clínico (Tabla 14).

	G1	Sin cambios en celularidad tumoral invasiva
	G2	Reducción < 30%
	G3	Reducción entre 30% - 90%
	G4	Reducción > 90%
	G5	Ausencia de células tumorales infiltrantes

**Tabla 14.** Clasificación de respuesta patológica de Miller & Payne.

- **Residual Cancer Burden**<sup>255</sup>

El estudio de Symmans et al, de 382 pacientes, estableció el sistema de gradación más usado en la actualidad, el cual combina las medidas del lecho tumoral y la celularidad, así como el estado ganglionar (número y tamaño) para predecir la supervivencia libre de recidiva a distancia (SLRD). La pCR se determina como la ausencia de cáncer infiltrante y se encontró en un 16% de las pacien-

tes. La diferencia en las tasas de recidivas entre los grupos de peor pronóstico (RCBIII) y mejor pronóstico (RCB0) fue de 36.3% (95% CI= 21.4-51.4) a 5 años y 52.2% (95% CI= 35.1- 66.9) a 10 años (Figuras 44 y 45).

## Residual Cancer Burden Calculator

\*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

**(1) Primary Tumor Bed**

Primary Tumor Bed Area:  (mm) X  (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area):  (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease:  (%)

**(2) Lymph Nodes**

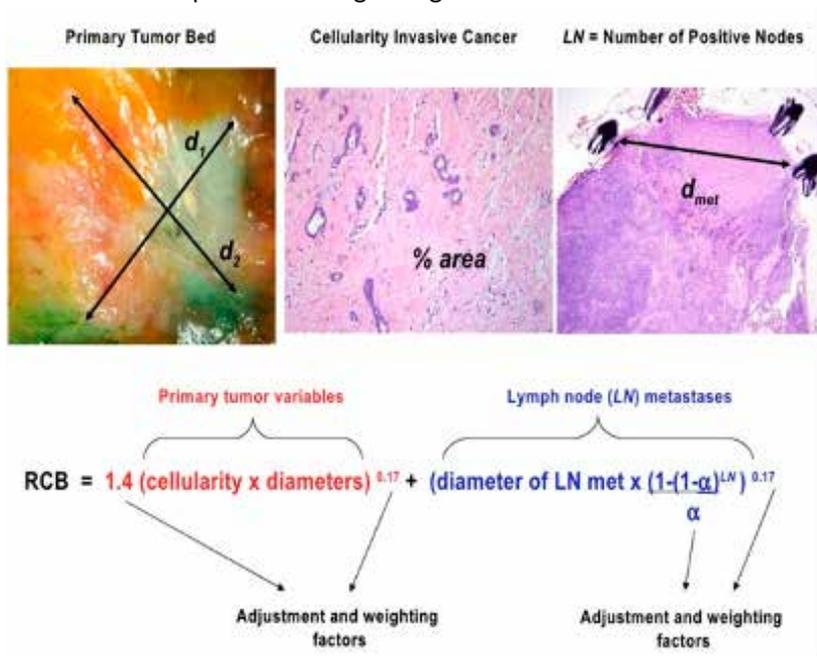
Number of Positive Lymph Nodes:

Diameter of Largest Metastasis:  (mm)

Residual Cancer Burden:

Residual Cancer Burden Class:

Figura 44. Cálculo de la respuesta histológica según el sistema Residual Cancer Burden (RCB).



A) Cálculo informático. B) Cálculo matemático.

- RCB-0 Respuesta completa (sc 0)
- RCB-I E. residual mínima (>0-1,35)
- RCB-II E. residual moderada (1,35-3,2)
- RCB-III E. residual extensa (>3,2)

**Figura 45.** Clasificación de la respuesta patológica del RBC.

• **American Joint Comitee on Cancer (AJCC)** <sup>256</sup>:

Carey et al. realizaron un estudio en 132 pacientes definiendo el tamaño tumoral en caso de respuesta en forma de nidos celulares tumorales como la distancia entre estos, a no ser que el tumor fuera claramente concéntrico. De esta manera, este sistema puede equiparar grandes tumores con nidos tumorales dispersos. La enfermedad residual se define como la presencia de carcinoma infiltrante y la respuesta patológica completa incluye el carcinoma ductal in situ en la pieza y se encontró en un 17% de las pacientes. Las pacientes con respuesta patológica completa mostraron una SLRD a 5 años del 95% (95% CI= 87-100). Existieron diferencias estadísticamente significativas en la SLRD ( $p<0.001$ ) y SG ( $p<0.001$ ).

### 3.3.5. Implicaciones pronósticas de la respuesta patológica completa

En función del subtipo molecular se han demostrado diferencias en la tasa de pCR, lo cual conlleva implicaciones pronósticas. Los tumores triple negativos y Her2 positivo presentan una mayor tasa de respuestas completas tras la quimioterapia comparadas con los luminales, sobre todo con el luminal A. Los subtipos con mejor respuesta a la quimioterapia presentan una alta probabilidad de recidiva en los casos en los que no se consiga obtener una respuesta completa<sup>259-261</sup>. Los tumores triple negativos que obtienen pCR presentan un pronóstico similar al de otros subtipos que también la consiguen. Sin embargo, si no consiguen respuesta completa presentan peor pronóstico, con altas probabilidades de recidiva<sup>262</sup>.

El estudio de von Minckwitz et al<sup>263</sup> presentaba buen pronóstico en el subgrupo Her2, sólo si conseguían una respuesta patológica completa. En cuanto a los

tumores Luminales, la tasa de respuestas completas patológicas tras la quimioterapia neoadyuvante es más baja<sup>261-264</sup>. Un metaanálisis publicado en 2012<sup>265</sup> analiza la tasa de pCR en función de los subtipos moleculares utilizando 2 modelos de clasificación diferente con una asociación entre el subtipo tumoral y el porcentaje de pCR en ambos modelos ( $p < 0.0001$ ). La pCR fue de 8.3% en los Luminales 18.7 en los Her2+ con RH positivos, 38.9% en los Her2+ con RH negativos y 31.1% en los Triple negativo. El valor pronóstico de la pCR es mayor en los subtipos de tumores agresivos, Her-2 positivo y Triple negativo<sup>209,266-267</sup>.

### 3.3.6. Respuesta patológica completa axilar

La quimioterapia neoadyuvante en pacientes con afectación axilar al diagnóstico (cN+) produce una negativización en aproximadamente el 40-50% de las pacientes<sup>145</sup> existiendo variaciones entre los diferentes subtipos moleculares<sup>265-266</sup>. La respuesta patológica completa se define como la ausencia de cáncer invasivo tanto en mama como en axila y está asociada a mejor SG y SLE comparada con la respuesta sólo en la mama, lo cual demuestra el importante factor pronóstico de la respuesta completa patológico axilar<sup>43-251</sup>.

En el ensayo clínico ACOSOG Z1071<sup>145</sup>, la tasa de pCR axilar global fue de 41,1%, con una tasa de respuesta por subgrupo molecular de 49,4% en los tumores triple negativo, 64,7% en los Her2 positivos y del 21,1% en los Luminales-Her2+ ( $p < 0,0001$ ). El estudio de Choi et al<sup>268</sup> publicaron un estudio en 2019 donde publicaron tasas de pCR axilar de 65% en tumores Her2+/RH-, 58,6% en tumores Her2+/RH+, 60,3% en TN y 32,5% en tumores HR+/Her2-.

La evaluación de la respuesta axilar tras el tratamiento neoadyuvante se realiza usualmente mediante ecografía axilar (que se asocia generalmente a la RMN en la mama, lo cual ha demostrado ser fiable para detectar la presencia de enfermedad axilar residual), con una sensibilidad del 23,9-71% y una especificidad del 70-90% con un valor predictivo negativo del 50-83%<sup>269-270</sup>. El estudio de Steiman et al<sup>271</sup> mostró unos resultados en precisión de la respuesta axilar de 39% sensibilidad, 88% especificidad, 93% valor predictivo positivo y 26% valor predictivo negativo con una precisión global del 48%. El estudio de

Hieken et al<sup>272</sup> mostró una sensibilidad del 58% y una especificidad del 70% en la respuesta ganglionar evaluada por resonancia magnética y un valor predictivo positivo del 57% y valor predictivo negativo del 71%.

Se han evaluado sistemas de predicción de respuesta axilar a la neoadyuvancia para identificar a las pacientes en las que se podría evitar una linfadenectomía axilar como son aquellas pacientes que presentan en la ecografía factores predictores de respuesta independientes como son el alto grado histológico en la pieza tumoral, los receptores hormonales negativos, la disminución del tamaño tumoral residual en la pieza quirúrgica, la ausencia de pérdida de hilio graso y el grosor cortical excéntrico de los ganglios axilares en la ecografía de reestadiaje<sup>273</sup>.

#### 4. Manejo axilar post-neoadyuvancia

La BSGC es una herramienta menos invasiva que la linfadenectomía axilar para la estadificación axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales sin afectación axilar, con una tasa de identificación del GC superior al 95% y menos de 5% de falsos negativos<sup>103,274</sup>. Si el GC es negativo, se acepta la no realización de linfadenectomía axilar, evitando la morbilidad asociada.

En el caso de GC positivo en pacientes N0 de inicio que no reciben quimioterapia sistémica, se pueden aplicar los criterios del estudio del ACOSOG Z0011<sup>275</sup> que incluía pacientes con cáncer infiltrante de mama T1-T2 sin afectación axilar y 1 o 2 ganglios centinelas positivos en el cual, con un seguimiento de 9,3 años y 856 pacientes se obtuvo una SG a 10 años de 86.3% en el grupo de GC y 83.6% en el de linfadenectomía axilar. La SLE a 10 años fue de 80.2% en el grupo de GC y 78.2% en el grupo de linfadenectomía. Sólo un paciente recidivó a los 5-10 años en el grupo de GC y ninguno de ellos lo hizo en el de linfadenectomía axilar. El estudio EORTC 10981-22023 AMAROS<sup>276</sup> se realizó en pacientes con cirugía conservadora T1-T2 sin adenopatías palpables al diagnóstico y con un GC positivo y se randomizan para someterse a linfadenectomía axilar o radioterapia. La recidiva axilar a 5 años fue de 0,43% tras LA versus 1,19% tras radioterapia.

La BSGC una técnica reproducible y fiable en las pacientes NO al diagnóstico que no han recibido terapia sistémica primaria, por lo que la controversia en los últimos años se ha centrado en las pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante. Se prefiere la realización de la técnica de la BSGC una vez ha finalizado el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, la quimioterapia produce cambios en el tumor primario que repercuten en la alteración del drenaje linfático induciendo contracción, fibrosis linfovascular y degeneración grasa, lo que puede contribuir a la obstrucción de los canales linfáticos, resultando así en falsos negativos<sup>191,277-278</sup>.

El estudio SENTINA<sup>279</sup> (SENTInel NeoAdjuvant) fue realizado para evaluar un algoritmo específico para estandarizar la BSGC en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el cual los pacientes con enfermedad ganglionar negativa se sometieron a BSGC antes de la neoadyuvancia (brazo A). Si el GC era positivo, un segundo GC se realizaba después de la quimioterapia (brazo B).

Las mujeres con enfermedad positiva en la axila al diagnóstico (cN+) recibieron quimioterapia neoadyuvante y aquellos que se convirtieron a clínicamente negativas tras la quimioterapia (ycNO: brazo C) fueron tratados con BSGC y linfadenectomía axilar. Sólo los pacientes que persisten con enfermedad ganglionar positiva tras la neoadyuvancia (ycN1) se sometieron a linfadenectomía axilar sin BSGC (brazo D) siendo el objetivo primario la tasa de falsos negativos demostrada en el brazo C. De 1737 pacientes que recibieron quimioterapia, 1022 se sometieron a BSGC antes de la neoadyuvancia con una tasa de detección del 99,1%. En las pacientes que se convirtieron tras la neoadyuvancia de cN+ a ycNO la tasa de detección fue del 80% y los falsos negativos 14,2%. Este estudio concluyó que la BSGC es un método de diagnóstico eficaz antes de la neoadyuvancia.

Podemos diferenciar dos tipos de eventos relacionados con las pacientes con cáncer de mama que precisan tratamiento neoadyuvante, por un lado, aquellas pacientes con axila clínica y radiológicamente negativa al diagnóstico (cN0), y por otro lado las pacientes con afectación axilar al diagnóstico (cN1).

#### 4.1. Axila negativa al diagnóstico

En las mujeres con axila clínicamente negativa (cN0) que reciben neoadyuvancia, la BSGC parece ser el tratamiento más apropiado, debido a la baja morbilidad de la técnica y la baja tasa de falsos negativos<sup>280-281</sup>. En 2017, en el consenso de Sant Gallen, 95.7% de los expertos recomendaron la BSGC para pacientes cN0 que se sometieron a neoadyuvancia. 60% de los expertos apoyaron que la BSGC debía realizarse tras la neoadyuvancia mientras que 20% preferían realizarlo antes. El resto de los expertos apoyaron que se podría realizar tanto antes como después<sup>145,282-283</sup>.

En las pacientes con axila negativa al diagnóstico (cN0), sin sospecha clínico-radiológica o con biopsia negativa si hubiese adenopatías sospechosas, las guías clínicas aceptan la realización de la BSGC tanto antes del tratamiento sistémico primario como después<sup>274,284-285</sup>. Previamente hemos comentado cómo la tasa de detección de la BSGC disminuye tras el tratamiento, así como aumentan los falsos negativos<sup>276</sup>. Sin embargo, existen numerosos estudios que han demostrado tasas de identificación de la BSGC postneoadyuvancia del 93-96% similares a las obtenidas en pacientes con estadios precoces sin neoadyuvancia (97-98%)<sup>286-287</sup>.

Van der Heiden-Van der Loo et al<sup>286</sup> en su estudio de 1138 pacientes comparó la tasa de identificación del GC en función de la realización de la BSGC previa a la neoadyuvancia (n=980) o posterior (n= 203), siendo la tasa de identificación del GC diferente según se realizara antes o después de la neoadyuvancia (98% versus 95%; p=0.032). Hunt et al<sup>287</sup> compararon las tasas de detección del GC en pacientes cN0 que recibieron quimioterapia neoadyuvante o cirugía de inicio. Los pacientes con neoadyuvancia fueron más jóvenes (51 versus 57 años, p< 0.0001) con tumores cT2-cT3 (87,3% versus 18,8%, p< 0.0001). La tasa de identificación del GC fue del 97,4% en el grupo de neoadyuvancia y 98,7% en el grupo de cirugía. (p= 0.017). Este estudio concluye que la BSGC tras la quimioterapia es tan eficaz para la estadificación axilar como en pacientes con cirugía de inicio, así como la BSGC tras quimioterapia presenta menos GC positivos y disminuye las linfadenectomías axilares innecesarias.

Las tasas de detección del GC tras la quimioterapia en el subgrupo de pacientes cN0 son del 94-96%<sup>288-289</sup>. Las tasas de falsos negativos de la BSGC en estas pacientes se encuentran alrededor del 5-12%<sup>287,289-293</sup>. El estudio de Bi et al<sup>283</sup> estudia esta población diferenciándola en subtipos histológicos con tal de predecir el momento óptimo en base a la respuesta del tumor a la neoadyuvancia. En general, 17,6% de pacientes obtuvieron una pCR con una tasa de respuesta completa axilar del 34,5% la cual fue significativamente mayor en pacientes Her2 positivas y en el subtipo triple negativo (53,2%) que en pacientes Luminales (21,2%  $p < 0.001$ ). La tasa de falsos negativos en estas pacientes fue 19,4% en general, siendo 28,1% en Luminal A/B, 13,3% en TN y 10% en Her2 positivo. Como conclusión, determinan que combinando la tasa de respuesta completa axilar en los diferentes subtipos moleculares y excelente control locorregional con la radioterapia, propusieron que sería preferible realizar la BSGC previo a la neoadyuvancia en pacientes cN0 en subtipos RH+/Her2-, mientras que la BSGC se realiza después de la neoadyuvancia en aquellas pacientes con subtipo TN y Her2 positivo para aumentar las posibilidades de evitar la linfadenectomía axilar.

Algunos autores sugieren que la estadificación quirúrgica axilar podría ser eliminada de forma seleccionada, especialmente en subtipos TN y Her2 positivo<sup>294</sup>. Como ya hemos comentado en el capítulo de la biopsia de ganglio centinela, el uso de la técnica OSNA para evaluación de los ganglios en neoadyuvancia es útil en este escenario debido a que con este método se detectan metástasis microscópicas o células tumorales aisladas tras la neoadyuvancia en pacientes con axila negativa al diagnóstico. También permite tomar decisiones sobre la indicación de realizar o no la linfadenectomía axilar tras la neoadyuvancia para evitar retrasos en la administración del tratamiento y el beneficio de las pacientes de realizar un único procedimiento<sup>295</sup>.

La principal ventaja de la realización de la BSGC postneoadyuvancia en pacientes cN0 sería la valoración de la axila en un solo acto quirúrgico, aprovechando la cirugía de la mama y con la idea de evitar linfadenectomías axilares innecesarias. Además, estas pacientes pueden responder igualmente a nivel

mamario, pudiendo realizarse cirugía conservadora, que, asociada a radioterapia mamaria adyuvante, podría contribuir al control local de la enfermedad.

En dos metaanálisis se encontraron una tasa de identificación del 94 y 96% con una tasa de falsos negativos del 7 y 6% respectivamente, lo que nos permite afirmar que la BSGC tras la neoadyuvancia es factible con una precisión aceptable y en el caso de obtener GC con micrometástasis o células tumorales aisladas podrían ser considerados negativos y evitar la linfadenectomía<sup>290,296</sup>.

## **4.2. Axila positiva al diagnóstico**

La utilización de la BSGC en la estadificación del cáncer de mama se ha convertido en una herramienta diagnóstica estándar de mayor sensibilidad para detectar enfermedad ganglionar ha ampliado sus indicaciones a situaciones en las que no estaba considerada, como es la neoadyuvancia.

En las pacientes diagnosticadas con axila positiva al diagnóstico (cN+) que reciben neoadyuvancia, la realización de BSGC está sujeta a controversia dado que existe una tasa de detección más baja y una tasa más alta de falsos negativos<sup>297-300</sup>. Existen una serie de artículos publicados que recomiendan la realización de esta técnica en las pacientes cN+ con negativización clínico-radiológica tras el tratamiento sistémico primario<sup>158,285,300</sup>. Sin embargo, existen diferencias en la literatura en cuanto a los criterios de selección de pacientes y aspectos técnicos del procedimiento, sin existir un claro consenso y es por ello por lo que la linfadenectomía todavía es la técnica axilar de elección en muchos centros especializados en cáncer de mama<sup>301</sup>. Se han realizado numerosos estudios evaluando la validez de la BSGC, dando luz a las diferentes técnicas para aumentar la detección y disminuir los falsos negativos.

### **4.2.1. Técnicas de marcaje del ganglio afectado al diagnóstico**

Las adenopatías patológicas se identifican por ecografía durante el diagnóstico inicial y se biopsian con aguja gruesa para su diagnóstico anatomopatológico. En el mismo tiempo de la punción, el radiólogo puede marcar el ganglio

sospechoso mediante la colocación de un dispositivo que podrá localizarse posteriormente (Tabla 15).

Tecnología	Coste	Colocación	Seguridad	Desventajas
<b>Clip metálico</b>	Bajo	En el momento de la biopsia	Riesgo mínimo	Dificultad localización con ECO Migración
<b>Solución de carbono</b>	Bajo	En el momento de la biopsia	Riesgo mínimo	Potencial dificultad en la visualización
<b>Semilla I125</b>	Semilla: bajo	5-7 días antes de la cirugía Neoadyuvancia(??)	Problemas de seguridad radiológica	Regulación por el Consejo de Seguridad Nuclear
	Sonda: alta			
<b>Semilla ferromagnética</b>	Magseed: medio	En el momento de la biopsia	Riesgo mínimo	Requiere material quirúrgico no metálico Contiene níquel Importante artefacto en la RMN Profundidad 3-4 cm
	Sonda SentiMag: alto	Sin restricción en la duración		
<b>Radar/ Infrarrojo</b>	Clip reflector: medio	En el momento de la biopsia. Sin restricción en la duración	Riesgo mínimo	Contiene níquel Marcador grande Los tejidos axilares pueden impedir señal Profundidad 4-5 cm
	Consola y sonda: alto			
<b>RFID</b>	RFID: bajo	En el momento de la biopsia Hasta 30 días antes de la cirugía	Riesgo mínimo	Falta de ensayos que demuestran Neoadyuvancia??
	Sonda: alto			

**Tabla 15.** Técnicas del marcaje del ganglio patológico previo a neoadyuvancia.

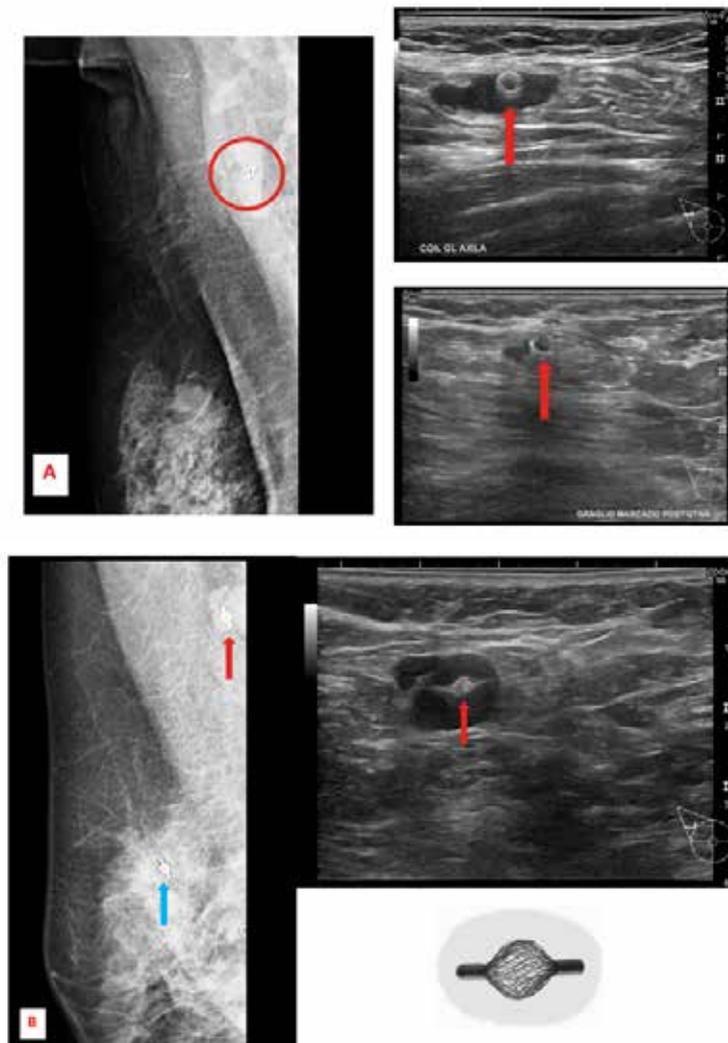
Existen diferentes técnicas de marcaje del ganglio previo a la neoadyuvancia:

- **Clip metálico (Figura 46):**

Los clips más utilizados como marcadores tanto en la mama como en la axila son generalmente metálicos, con un tamaño de 2-4mm. Entre sus ventajas destaca lo extendido de su uso en las lesiones mamarias (accesibles en la mayoría de los centros), su detección posterior no interferirá con la BSGC y han mostrado ser seguros, sin embargo, sus principales desventajas son su capacidad de migración durante la quimioterapia y la dificultad en su localización ecográfica posterior en muchas ocasiones<sup>302-306</sup>. Algunos clips se han fabricado asociados a un material biorreabsorbible con una base de hidrogel que se hidrata tras su colocación para facilitar su visión ecográfica. Pueden ser localizados mediante una ecografía<sup>306</sup> o la colocación de un arpón<sup>307-309</sup>.

El marcaje con arpón metálico previo a la cirugía es un procedimiento económico y accesible con bajo riesgo de complicación. El estudio de Plecha et al<sup>307</sup> incluyó 107 pacientes de las cuales 91 recibieron neoadyuvancia, la tasa de identificación y exéresis del ganglio clipado en el grupo en que se realizó el marcaje con arpón guiado por ecografía fue del 97% frente al 83,3% en el grupo en que no se realizó localización con arpón. Las tasas de identificación fueron superiores al 95% en todos los grupos. El estudio de Hartmann et al<sup>308</sup>, sin embargo, demuestra una tasa de identificación del ganglio clipado del 70,8% y lo atribuyen al posible desplazamiento del arpón con los movimientos de las pacientes después de su inserción o por parte del cirujano durante el acto quirúrgico.

El estudio de Sisó et al denominado ILINA<sup>306</sup> incluyó 46 pacientes cN+ a las que se administró neoadyuvancia y se localizó correctamente el ganglio clipado con ecografía intraoperatoria en 44 de los casos. En el 79.5% de las pacientes se realizó la escisión del ganglio clipado tras su localización ecográfica seguida de BSGC y LA. La técnica demostró una precisión global del 97.1% y una TFN del 4.1%.



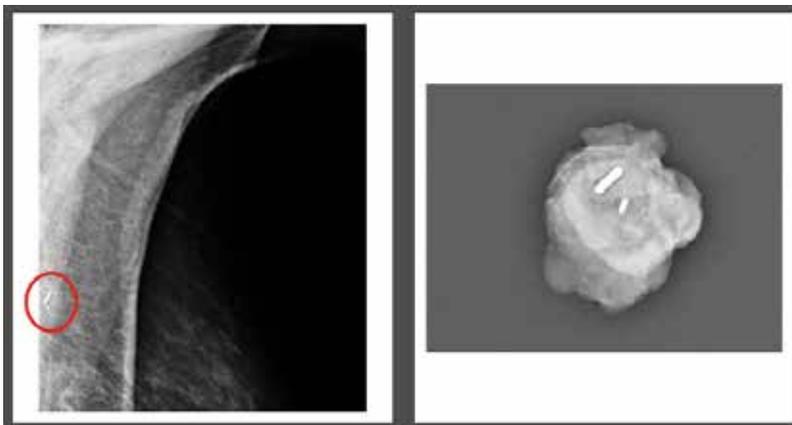
**Figura 46.** Ejemplos de visualización en las pruebas de imagen de los marcadores, clips metálicos: a) con forma de anillo. b) con forma de cesta.

- **Solución acuosa de carbono:**

En esta técnica se inyecta una solución de carbón para la localización, similar a un tatuaje. Esta “tinta” negra teñiría el ganglio para que pueda visualizarse durante la cirugía y así poder extirparlo. Entre sus ventajas destaca ser una técnica de bajo coste, con disponibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios<sup>309-311</sup>. Entre sus principales inconvenientes destaca la dificultad para evitar su difusión en los tejidos circundantes y que se oscurezca la identificación del ganglio.

- **Semillas de radioyodo (I-125) (Figura 47):**

Es una fuente radiactiva encapsulada con una longitud de 4,5 mm, un diámetro externo de 0,8 mm y un grosor de la pared de 0,05mm. El nivel de radiactividad dentro de la semilla varía de 0,1- 0.3 milicurios, con una vida media de 60 días y un pico de emisión de radiación gamma de 27keV. Las semillas de Iodo-125 se consideran seguras para la exposición humana por el Consejo de Seguridad Nuclear. El principal estudio que demuestra su utilidad como marcador preneoadyuvancia es el trabajo Marking Axillary lymph nodes with Radioactive Iodine seeds (MARI)<sup>312</sup>, propuesto en 2010 por el Netherlands Cancer Institute de Amsterdam consiste en el marcaje preneoadyuvancia del ganglio afecto directamente con semillas radioactivas para su posterior localización y exéresis. En este estudio realizaron una TAD a 100 pacientes, con una tasa de localización del 97% y una tasa de FN 7%. Entre sus ventajas destaca ser una técnica muy precisa, con una alta tasa de éxito en la localización intraoperatoria por la fácil localización de la semilla con la sonda gammagráfica<sup>313</sup>. El estudio RISAS<sup>314</sup>, pretende validar la combinación de MARI y BSGC para estadificar la axila post-NAC en pacientes cN+, con el objetivo de eliminar la linfadenectomía en las pacientes con pCR axilar. Su principal inconveniente es la radiactividad que genera. Otro inconveniente, es que es preciso disponer de la colaboración de un Servicio de Medicina Nuclear autorizado por el Consejo de Seguridad Nuclear.



**Figura 47.** Imágenes radiológicas de semilla de Iodo 125 y clip metálico en el ganglio axilar. a) Mamografía prequirúrgica. b) Radiografía de la pieza quirúrgica.

- **Semilla de hierro:**

Fabricada en acero inoxidable y óxido de hierro, se puede implantar a una profundidad de 3-4cm y mantenerse en el tejido sin restricción de tiempo. Dicha semilla es localizada por una sonda que genera un campo magnético que permite su localización de manera intraoperatoria. Entre sus ventajas destaca por ser un método seguro y fiable que no precisa el uso de radiactividad. Teóricamente no existe un deterioro de la señal con el tiempo, permitiendo colocar la semilla antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante, mejorando la flexibilidad en la coordinación entre el equipo quirúrgico y el de radiología. Sus principales inconvenientes son las interferencias que provocan en la RNM, su limitación para aplicarlos en profundidad, y el coste de implementación es elevado. Es un método seguro y fiable para la cirugía conservadora y recientemente se han publicado los primeros estudios en axila con una tasa de detección del 97%, si bien no existen trabajos sobre su uso específico en la disección dirigida de la axila<sup>315-316</sup>.

- **Tecnología de radar y luz infrarrojos:**

Se basa en la localización del ganglio mediante el implante de un reflector radar para posteriormente localizar la reflexión de las ondas de radar mediante una sonda intraoperatoria. Se está probando en la cirugía mamaria<sup>317</sup>, aunque todavía no se aplica en la axila debido al gran tamaño del reflector y elevado precio.

- **Identificadores por radiofrecuencia:**

Recientemente aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en humanos. Consiste en la colocación de un microchip encapsulado, que emite una señal de radiofrecuencia que puede ser detectada por una sonda intraoperatoria. Se ha utilizado únicamente en lesiones no palpables de mama, aunque en el año 2020 se publicó el primer estudio sobre el uso de la radiofrecuencia para el marcaje ganglionar en la disección axilar dirigida<sup>318</sup>. Entre sus ventajas destaca ser teóricamente más económico de implementar que

otras opciones y no emitir señal radiactiva. Su mayor inconveniente es que se encuentra en fase de desarrollo.

Todas las herramientas previamente expuestas demuestran que, a pesar de que no existe un método idóneo de localización del ganglio afecto y BSGC postneoadyuvancia, la tasa de detección es muy alta y la TFN ha disminuido en los últimos ensayos publicados, lo que justifica realizar esta técnica combinada como alternativa a realizar directamente linfadenectomía axilar en estas pacientes.

Múltiples ensayos clínicos en la actualidad tratan de demostrar tasas aceptables de FN para GC en pacientes cN1 tras haber recibido tratamiento neoadyuvante, pero remarcan la importancia de realizar un examen axilar clínico-radiológico al finalizar el tratamiento sistémico que nos permita identificar y predecir el estado ganglionar, el uso de la técnica de doble trazador, la obtención de al menos 3 GC o incluir el ganglio marcado con clip, reduciendo la tasa de FN<sup>266,319-320</sup>.

#### **4.2.2. Controversias en la BSGC en pacientes cN+**

El marcaje del ganglio afectado se planteó como hipótesis en estudios iniciales para evaluar el beneficio de referenciarlos cuando son metastásicos al diagnóstico. Puede realizarse en el momento de la realización de la biopsia o después de confirmar la presencia de afectación metastásica en el estudio histológico. En el estudio ACOSOG Z1071<sup>145</sup> el ganglio afectado fue marcado con un clip metálico en un 32% de las pacientes incluidas en las cuales se recomendaba documentarlo durante la cirugía, realizar una radiografía del GC y de la linfadenectomía en los casos en los que no se identificara. Posteriormente se publicaron los resultados de este subgrupo y se estudiaron 203 pacientes con colocación de clip en el ganglio afectado con una tasa de identificación del 76% y de falsos negativos del 7,2% frente al 26,9% si el ganglio clipado se encontraba en la linfadenectomía axilar<sup>302</sup>. En los últimos años, se han realizado estudios de validación del marcaje del ganglio afectado pretratamiento con el objetivo de mejorar las TFN, con una disminución en aquellos en los que el GC coincide

con el ganglio marcado (81,4% y FN 4,2%), evitando la linfadenectomía axilar si este ganglio es negativo<sup>303</sup>.

Los primeros estudios publicados datan del 2000 y se basan en la BSGC realizada en pacientes con axila negativa que habían recibido neoadyuvancia, en los cuales se añadía la linfadenectomía axilar para comprobar la afectación ganglionar, resultando en una tasa de detección axilar por encima del 90%<sup>279,321-323</sup> con una tasa de falsos negativos por debajo del 10%<sup>324-327</sup>.

En el grupo de pacientes con axila positiva al diagnóstico, si no se demuestra respuesta o si hubiese progresión a nivel ganglionar, está indicada la linfadenectomía axilar. Sin embargo, en casos de respuesta axilar completa clínico-radiológica existen estudios que evalúan la validez de la BSGC como herramienta para la estadificación axilar. A partir del 2005 empiezan a surgir los primeros estudios publicados donde se objetiva una tasa de detección del 80-98% con una alta variabilidad de TFN, algunos entre el 8-15%<sup>145,279,293,299,328-330</sup>, sin embargo, existen resultados por encima del 20%<sup>145,331-333</sup>. Los resultados de la mayoría de los estudios iniciales de validación realizando GC muestran una respuesta completa en el resto de los ganglios incluidos en el vaciamiento de la axila de un 30-40% de los pacientes, lo cual podría evitar la realización de la linfadenectomía axilar en caso de BSGC negativa<sup>145,266,296,298</sup>.

Los estudios actuales se centran en analizar la detección del GC y el porcentaje de FN derivados de esta técnica y el objetivo es conseguir la mejor técnica para minimizar este riesgo de forma que se pueda establecer en los protocolos clínicos este procedimiento de forma segura y basada en la evidencia científica. Es por ello que en los últimos años la mayoría de los estudios publicados en este grupo de pacientes se centra en las técnicas de marcaje del ganglio centinela para realizar la exéresis del ganglio marcado acompañada de la BSGC como alternativa a la doble técnica de colorante azul y radioisótopo, lo que se denomina "Targeted Axillary Dissection" (TAD)<sup>334-338</sup>. En estos casos, la TAD como método de estadificación axilar tras la neoadyuvancia es una técnica factible y segura, permitiendo disminuir la extensión y la morbilidad de la cirugía axilar.

Para ello, es necesario marcar el ganglio antes de iniciar la neoadyuvancia y localizarlos posteriormente<sup>339-340</sup> (Tabla 16).

Estudios	ACOSOG Z1071 <sup>145</sup>	SENTINA <sup>279</sup>	SN FNAC <sup>331</sup>	MARI <sup>312</sup>	TAD <sup>340</sup>	RISAS <sup>314</sup>
Técnicas de localización	GC	GC	GC	Semilla I 125	GC + semilla I125 después de NAC	GC + semilla I125 antes de NAC
Tasa FN	12,6%	14,2%	8,4%	7%	2%	Pendiente

**Tabla 16.** Estudios comparando técnicas mínimamente invasivas de evaluación axilar en pacientes cN+ al diagnóstico tratados con QTNA.

## 5. Justificación de la Tesis

El manejo global del cáncer de mama está en continua evolución y dirigiendo sus líneas de investigación hacia un algoritmo de tratamiento cada vez más individualizado, tal como se vislumbra en la importancia que damos a la decisión del comité de tumores para el manejo multidisciplinar. A su vez, la calidad de vida de las pacientes es fundamental en el proceso diagnóstico y terapéutico. La neoadyuvancia ha jugado un papel fundamental en las pacientes que hace unos años se consideraban de “peor pronóstico” y con peores secuelas físicas y estéticas desde el punto de vista quirúrgico, dado que su empleo puede convertir los tumores en resecables y optar por medidas más “conservadoras”, siempre que la respuesta sea favorable.

Este trabajo surge de la necesidad de validar la neoadyuvancia en una muestra de población durante un largo plazo, con el fin de demostrar la capacidad para obtener tasas de respuesta completa patológica en mama y axila, ya que este hecho supone un fuerte impacto en el pronóstico de las pacientes, especialmente aquellas que presentaban subtipos tumorales que previamente eran considerados como de peor pronóstico. Es un hecho que la neoadyuvancia permite obtener mayores tasas de cirugía conservadora en la mama y la axila, por lo que es fundamental conocer de antemano los factores pronósticos de

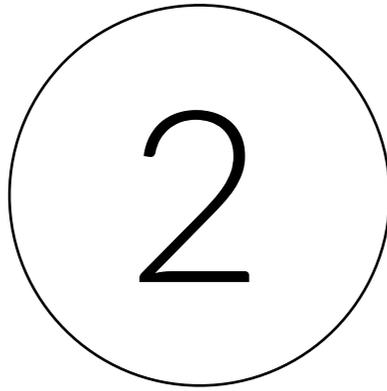
respuesta al tratamiento en los cuales la indicación sea clara, incluso en estadios iniciales. La pregunta fundamental que nos realizamos al inicio del trabajo y por la que iniciamos este proyecto fue: ¿por qué algunas pacientes responden y otras no?, y ¿cuál es la implicación de esta respuesta en el pronóstico y la supervivencia de las pacientes?

En cuanto al manejo axilar, todavía es controvertido el hecho de la omisión de la linfadenectomía axilar. En pacientes con axila previamente negativa al diagnóstico, la indicación es más determinante a realizar biopsia de ganglio centinela tras la neoadyuvancia, dado que si ésta resulta negativa se evitará en la mayoría de centros la linfadenectomía axilar. Este trabajo pretende demostrar que la realización de biopsia de ganglio centinela en aquellas pacientes que presentan una buena respuesta clínico-radiológica a la neoadyuvancia, podría evitar la linfadenectomía axilar con seguridad oncológica sin que ello suponga un aumento en las recidivas locorregionales. Incluso se plantea un tema cuestionado en la actualidad, como es la omisión de la linfadenectomía axilar, empleando la radioterapia como control locorregional en pacientes con mínima afectación residual post-neoadyuvancia.

“Ese precioso y necesario don del sentido común,  
que es el menos común de los sentidos”

Ramón Gómez de la Serna





HIPÓTESIS

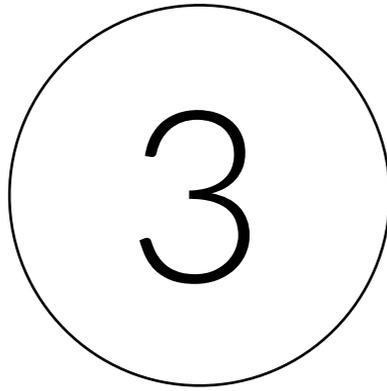


## HIPÓTESIS

---

- Las variables asociadas a patrones de respuesta histológica más favorables (incluso respuesta patológica completa) permiten realizar cirugías conservadoras tanto a nivel mamario como axilar en aquellos casos en los que el tratamiento quirúrgico suele ser más agresivo.
- Una respuesta completa a la quimioterapia permite realizar un tratamiento conservador sobre la mama y biopsia selectiva del ganglio centinela axilar evitando de esta forma la mastectomía y la linfadenectomía axilar, tratamientos asociados a una gran morbilidad.
- La biopsia selectiva de ganglio centinela postneoadyuvancia es válida para predecir correctamente la estadificación axilar tras la administración del tratamiento neoadyuvante, incluso en casos de afectación axilar clínica y/o radiológica comprobada histológicamente en el diagnóstico.
- La irradiación axilar sin vaciamiento ganglionar tras la neoadyuvancia en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante con negativización del ganglio inicialmente afectado al diagnóstico presenta tasas de recidiva local y supervivencia similares a la linfadenectomía axilar.
- El conocimiento de los factores pronósticos y predictores de respuesta patológica completa permitirá seleccionar aquellas pacientes que se beneficiarían de estos tratamientos conservadores.
- La respuesta patológica completa es un marcador pronóstico de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global por lo que es fundamental dirigir los esfuerzos a conseguir este resultado al decidir un tratamiento neoadyuvante.





## OBJETIVOS



## OBJETIVOS

---

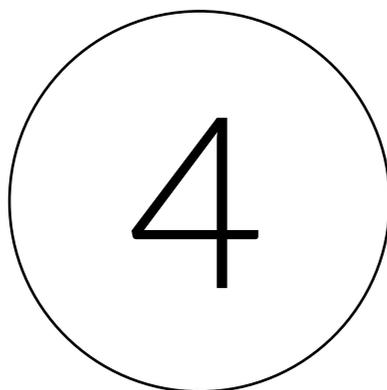
### Objetivo principal

- Demostrar que no existe menor supervivencia global y libre de enfermedad en las pacientes sometidas a tratamiento conservador de la mama y axila tras una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, comparándolas con aquellas pacientes que no obtuvieron respuesta y por tanto se sometieron a cirugías más agresivas.
- Determinar los factores asociados con respuesta completa en la mama tras la neoadyuvancia, así como su implicación pronóstica.
- Analizar los factores que predicen una mejor respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico, y los factores asociados a la persistencia de enfermedad axilar en aquellas pacientes con ganglios negativos al diagnóstico.
- Validar la fiabilidad de la biopsia selectiva de ganglio centinela para la evaluación de los ganglios axilares tras la administración de tratamiento neoadyuvante en casos de afectación axilar clínica y/o radiológica comprobada histológicamente.

### Objetivos secundarios

- Determinar la tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela y la tasa global de falsos negativos para determinar la fiabilidad de la biopsia de ganglio centinela como técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia.
- Evaluar la fiabilidad de la ecografía axilar y la resonancia mamaria como técnicas de valoración de respuesta tras la neoadyuvancia.
- Valorar si la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante impacta en la supervivencia de las pacientes estudiadas.

- Analizar los factores implicados en la existencia de enfermedad axilar residual no esperada (aquellas con ganglios inicialmente negativos que reciben neoadyuvancia).
- Calcular el “downstaging” o reducción del tamaño tumoral, con el fin de determinar el porcentaje de cirugía conservadora en mama y axila derivados de la respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante.



## MATERIAL Y MÉTODOS



## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 1. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo e inferencial sobre una base de datos prospectiva, en el cual se incluyen pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el Complejo Hospitalario Universitario Insular- Materno Infantil (CHUIMI) de Gran Canaria entre los años 2010 a 2017 con un seguimiento posterior de 5 años, hasta junio de 2022.

### 2. Selección de la muestra

- Población total: 1100 pacientes diagnosticadas de Cáncer de mama en el periodo 2010-2017, ambos inclusive.
- La base de datos empleada en el estudio fue recogida del registro de Tumores de mama y las variables fueron seleccionadas de la historia clínica de cada paciente de forma electrónica o en archivos del Hospital Insular Materno-Infantil de Gran Canaria.
- Población muestral: 382 pacientes diagnosticadas entre 2010-2017 de cáncer infiltrante de mama estadio II (tamaño superior a 2 centímetros o con afectación axilar al diagnóstico) se dividieron según el tratamiento seleccionado tras el diagnóstico, tal como se muestra en la Figura 48.

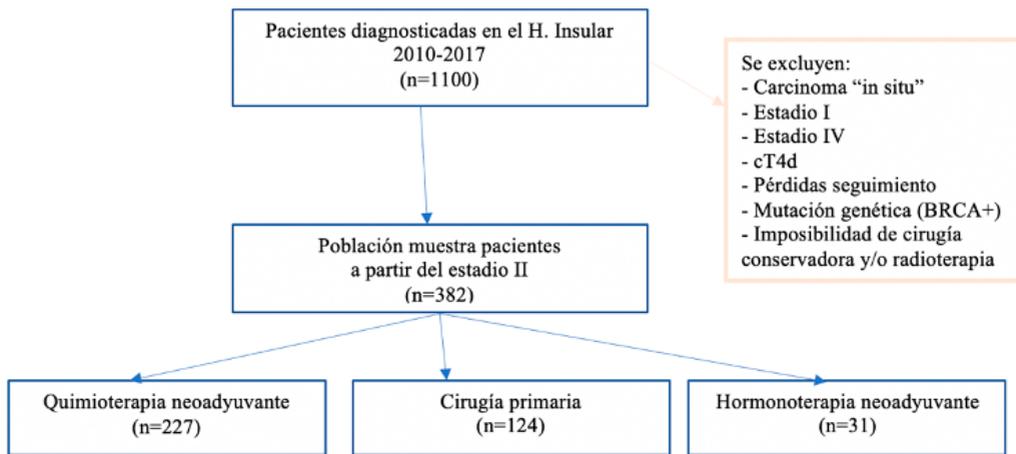


Figura 48. Diagrama de flujo de selección de la muestra.

### 3. Criterios de inclusión

- Cáncer de mama infiltrante a partir del estadio II (confirmado histológicamente): infiltración metastásica ganglionar axilar (cN+) y/o tamaño tumoral mayor a 2 centímetros.
- Estudio de extensión negativo (TAC toracoabdominal, Gammagrafía ósea o pet-TAC) que confirma ausencia de enfermedad metastásica a distancia.
- En caso de neoadyuvancia con quimioterapia (con intención de obtener respuesta y posterior cirugía) debe haberse realizado de forma completa durante 4-6 meses y mínimo de 6 meses en el caso de la hormonoterapia.
- Pacientes en las cuales después de la quimioterapia se plantee un tratamiento conservador y entren dentro de los criterios para el tratamiento con radioterapia adyuvante.

### 4. Criterios de exclusión

- Carcinoma ductal o lobulillar "in situ".

- Metástasis demostradas radiológicamente durante el diagnóstico.
- Pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama estadio I (tumores de tamaño menor a 2 centímetros y sin afectación axilar al diagnóstico).
- Pérdidas en el seguimiento.
- Carcinoma inflamatorio.
- Biopsia selectiva de ganglio centinela realizada previa al tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes portadores de mutación genética con predisposición al cáncer de mama.
- Imposibilidad de realizar tratamiento con radioterapia adyuvante.
- Ecografía axilar al diagnóstico con más de 4 ganglios sospechoso BEDI  $\geq 3$ .
- Linfadenectomía axilar con menos de 10 ganglios extraídos (incluidos los centinelas en caso de realizarlo).
- Paciente embarazada o lactante.

## 5. Variables del estudio

### 5.1. Variables cuantitativas

Edad de la paciente (años)

Tamaño al diagnóstico (cT): milímetros

Tamaño definitivo (pT): milímetros

Duración tratamiento neoadyuvante: meses

Fecha de la intervención

Tiempo entre diagnóstico y cirugía: meses

Tiempo hasta la radioterapia: meses

Fecha de última revisión

Tiempo de seguimiento: meses

## **5.2. Variables cualitativas nominales:**

Tipo de lesión inicial: nódulo palpable, lesión no palpable

Tipo tumoral en la biopsia (BAG) inicial: carcinoma ductal infiltrante (CDI), carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), otros

Tipo de quimioterapia neoadyuvante

Cirugía en mama: tumorectomía, mastectomía.

Cirugía axilar: centinela, linfadenectomía, centinela + linfadenectomía

TNM clínico

Anatomía patológica definitiva: CDI, CLI, otros, pCR (respuesta patológica completa)

Ganglio centinela (número ganglios positivos/total)

Vaciamiento axilar (número ganglios positivos/total)

TNM patológico

Subtipo Histológico: Luminal A, Luminal B, Triple Negativo, Her2 positivo

Adyuvancia: Radioterapia (RT), Hormonoterapia (HT), RT+HT. Seguimiento: Libre enfermedad (LE), Metástasis a distancia (M), Recidiva local (RL), Recidiva locorregional (RLR), otras causas.

### 5.3. Variables cualitativas ordinales

Clasificación BI-RADS: IVa, IVb, IVc, V

Respuesta mama histológica (Clasificación Miller&Payne): I, II, III, IV, V

Respuesta mama radiológica:  $\leq 50$ ,  $>50\%$

Respuesta axilar radiológica:  $\leq 50$ ,  $>50\%$

Grado histológico: I, II, III

Índice de proliferación celular Ki67:  $>14\%$ ,  $\leq 14\%$

Estadio: IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC

### 5.4. Variables cualitativas dicotómicas

Sexo: mujer, hombre

Componente intraductal: sí, no

Invasión linfovascular: sí, no

Adenopatías axilares al diagnóstico (cN1): sí

Axila positiva (sospecha radiológica): sí, no

Axila positiva (confirmada por anatomía patológica): sí, no

Tipo de biopsia axilar: BAG/ PAAF

Neoadyuvancia: sí, no

Adenopatías axilares postneoadyuvancia (ycN0): sí, no

Respuesta axilar definitiva (ypN0): sí, no

Receptor de Estrógeno (RE): positivo, negativo

Receptor de Progesterona (RP): positivo, negativo

Expresión proteína Her-2: positivo, negativo

Radioterapia (RT): sí, no

Hormonoterapia (HT): sí, no

Éxitus: sí, no

## **6. Aspectos éticos**

El protocolo de investigación se evaluó por el Comité Ético de Investigación Científica (CEIC): registro CEIm-CHUIMI-2017/930 (Anexo III). No ha existido ningún riesgo adicional para las pacientes en cuanto a su salud, ya que la inclusión en el estudio no implica ninguna variación en cuanto al procedimiento diagnóstico y terapéutico habitual del cáncer de mama.

Dado que el estudio no supone ningún cambio en el protocolo asistencial, no hemos considerado oportuno la necesidad de un consentimiento informado.

Asimismo, tampoco ha implicado ninguna vulneración de la privacidad de sus datos. han sido recogidos y custodiados por el investigador principal, manteniendo durante todo el proceso la confidencialidad de estos.

## **7. Metodología del estudio**

Realizamos una búsqueda de datos en la base electrónica del hospital (programa informático DRAGO) y en archivos de papel. almacenados en una base de datos de Microsoft Excel. Utilizamos para la redacción los programas Microsoft Word, Paint y Power Point. En cuanto a las referencias bibliográficas, se han seguido las reglas del estilo Vancouver.

Este trabajo de investigación ha sido realizado teniendo en cuenta y siguiendo los criterios de STROCSS 2021<sup>341</sup> para estudios observacionales (Anexo IV).

### **7.1. Estudio diagnóstico**

En la primera visita en consulta de cirugía de mama se les realizó una anamnesis completa a las pacientes con sospecha de cáncer de mama. Se efectuó una exploración mamaria y axilar para evaluar la existencia de nódulo mamario palpable, describir las características de este, su tamaño y localización y la presencia de posibles alteraciones cutáneas, defectos de retracción, o alteración del complejo areola-pezones. En todos los casos se valoraron mediante palpación ambas axilas para detectar adenopatías palpables, detallando su número, tamaño, consistencia y movilidad.

Como pruebas complementarias, se realizaron en todas las pacientes mamografía y ecografía mamaria y axilar. Para la caracterización de las lesiones mamarias en la mamografía y ecografía se empleó la clasificación BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

En cuanto a la evaluación ecográfica de las adenopatías axilares, los criterios de sospecha de malignidad fueron:

- Morfología redondeada con pérdida del hilio graso.
- Hipoecogenicidad.
- Engrosamiento cortical (mayor de 3 mm).
- Vascularización periférica.
- Aspecto fusionado (signo de mal pronóstico).

En lesiones sospechosas (a partir de BIRADS IV) se realizó una biopsia con aguja gruesa (BAG) de la mama. En los casos de carcinoma infiltrante se especificó además del tipo tumoral y la presencia o no de carcinoma in situ, el estudio inmunohistoquímico: receptores de estrógeno, receptores de progesterona, índice de proliferación celular Ki67 y expresión de Her-2 (en caso de resultado borderline se realizó hibridación in situ para su determinación).

En el caso de adenopatías axilares sugestivas de invasión tumoral por criterios radiológicos se les realizó una biopsia con aguja gruesa (BAG) de 14G, o una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía (principalmente PAAF y si ésta fuese negativa, pero persistiese la sospecha, la recomendación sería realizar una BAG). Todas las pacientes debían tener una ecografía axilar al diagnóstico, en el caso de cN+ con <4 adenopatías BEDI $\geq$ 3.

Definimos cuatro subtipos histológicos en nuestro estudio en base al estudio inmunohistoquímico realizado en la biopsia inicial, según la clasificación del servicio de Anatomía patológica: Luminal A (receptores hormonales (RH) positivos/Her2 negativo/Ki67  $\leq$  14%), Luminal B (RH positivos/Her2 negativo/Ki67 >14%) Her2 positivo ((que a su vez se puede diferenciar en aquellos Luminal B Her2 positivo (RH+/Her2+) o Her2 enriched (RH-/Her2+)) o Triple negativo (RH negativos /Her2 negativos, independientemente del Ki67).

En todos los casos se realizó una analítica completa con marcadores tumorales y perfil hepático y un estudio de extensión (TAC toracoabdominopélvico con

contraste intravenoso y Gammagrafía ósea, en casos de enfermedad altamente diseminada o estudio no concluyente, se puede valorar pet-TAC) para descartar afectación metastásica a distancia.

## 7.2. Elección de la estrategia de tratamiento

Las pacientes se comentaban en el Comité Multidisciplinar de Cáncer de Mama, y aquellas que precisaban tratamiento neoadyuvante se citaban como visita conjunta del equipo quirúrgico con oncología médica.

- Neoadyuvancia estándar: en la mayoría de los casos esquema de Taxanos x 12 ciclos (Taxol/ Docetaxel/ Paclitaxel) + Antraciclinas x 4 ciclos cada 21 días (AC/FEC: Adriamicina y Ciclofosfamida/ Fluorouracilo, clorhidrato de Epirubicina y Ciclofosfamida), pudiendo variar este esquema en función de las características de las pacientes, el subtipo molecular o la decisión de Oncología médica tras el comité de tumores.
- En los casos de sobreexpresión del Her-2: tratamiento biológico concomitantemente con la quimioterapia (Trastuzumab exclusivamente, o Trastuzumab asociado a Pertuzumab).
- Hormonoterapia neoadyuvante (en pacientes de edad avanzada o de tipología frágil según valoración de Oncogeriatra): tratamiento con Inhibidores de Aromatasa (Letrozol o Exemestano principalmente).

Tras la finalización de la neoadyuvancia, las pacientes fueron remitidas a consulta de Cirugía para programar la intervención quirúrgica entre 4 y 6 semanas tras la finalización de esta.

### 7.3. Valoración de la respuesta a la neoadyuvancia

Para establecer la respuesta radiológica del tumor en mama y ganglios axilares, se realizaba una valoración que consiste en exploración física, resonancia magnética nuclear (RMN) y ecografía axilar a todos los pacientes antes y después de la quimioterapia neoadyuvante. La disminución del tamaño tumoral de más del 50% fue considerado un resultado favorable.

La ausencia de enfermedad axilar en las pruebas complementarias llevó a realizar biopsia selectiva de ganglio centinela postneoadyuvancia. Los ganglios centinelas con macro o micrometástasis fueron considerados como enfermedad residual.

La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante fue evaluada de forma individualizada en la mama y en los ganglios axilares de acuerdo con la clasificación de Miller & Payne. La ausencia de malignidad o presencia de carcinoma ductal in situ en la mama fue considerada como respuesta patológica completa. En la axila, la ausencia de malignidad o presencia de células tumorales aisladas en los ganglios axilares fue considerada como respuesta patológica axilar.

### 7.4. Protocolo de tratamiento

Un protocolo de tratamiento, en consenso con el servicio de Radiología y Oncología Radioterápica, se desarrolló para proporcionar a los pacientes con ganglios axilares positivos al diagnóstico el mejor tratamiento posible. En el caso condicional de pacientes cN+ que se convierte en ycN0 tras la neoadyuvancia se podía evitar la linfadenectomía axilar y optar por biopsia selectiva de ganglio centinela seguido de radioterapia.

Tratamiento neoadyuvante	Respuesta al tratamiento clínico /ECO	BGC post-QT	Vaciamiento axilar	Tratamiento adyuvante
Quimioterapia	Axila Negativa	Realizado con cualquier número de ganglios afectados	No se realiza	Radioterapia Hormonoterapia según RH Trastuzumab según Her-2
Quimioterapia	Axila Positiva	No indicación	Vaciamiento axilar	Radioterapia Hormonoterapia según RH Trastuzumab según Her-2

**Tabla 17.** Protocolo de tratamiento post-quimioterapia neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama cN+ del CHUIMI.

### 7.5. Técnica de biopsia de ganglio centinela post-neoadyuvancia

En cuanto a la realización de la BSGC postneoadyuvancia (en los casos de buena respuesta clínica y radiológica), también se sigue una metodología:

- El día previo a la intervención quirúrgica se realizaba el marcaje del ganglio centinela por el servicio de Medicina Nuclear, mediante la inyección de radio-trazador y la adquisición de imágenes en la linfogramagrafía. El trazador isotópico empleado fue nanocoloide de albúmina humana marcado con Tc99m en dosis de 3 mCi en un volumen total de 0,8 ml. El radiotrazador se inyectaba por vía periareolar o subareolar en la mayoría de los casos, en función de la localización del tumor o de la preferencia del servicio de Medicina Nuclear.
- Tras la administración del radioisótopo, se realizó una linfogramagrafía para evaluar la migración de este a los ganglios de la axila. Se obtuvieron imágenes precoces a los 30 minutos, en proyección anterior y lateral, así como tardías a las 2 horas. La zona de localización del ganglio centinela se marcó en la axila de las pacientes para facilitar su localización intraoperatoria.
- El día de la cirugía y previo a la intervención, se realizaba la inyección de azul de metileno (o azul patente) con aguja subcutánea y jeringa de 10-20mL a nivel peri o subareolar, se realizaba un masaje a las pacientes durante 3-5

minutos previo a la intervención quirúrgica. Una vez iniciada la cirugía axilar, tras la apertura de piel y fascia clavipectoral, con la sonda de detección se localizaba el ganglio con mayor número de cuentas radiactivas (“hot spot”), que se consideró el primer ganglio centinela.

- Posteriormente, se evaluaba con la sonda la presencia de radiactividad en otros puntos de la axila, a fin de localizar ganglios centinela secundarios. Se extirpaban tanto el ganglio con mayor carga radiactiva (primer GC) como el resto de los ganglios que presentaban un número de cuentas igual o superior al 10% del número de cuentas del primer ganglio centinela. Posteriormente se extirpaban los ganglios que visualmente presentaban coloración azul.
- En caso de que GC y azul coincidiesen, era fundamental extraer otro GC para poder justificar la omisión de la linfadenectomía axilar si éstos resultaban negativos para malignidad o con mínima afectación residual. Esta técnica es considerada como “doble trazador”, la cual sólo fue correcta si al menos 2 ganglios centinelas eran extirpados para ser analizados, con el fin de disminuir el número de falsos negativos.
- Cuando la biopsia de ganglio centinela no fue realizada de esta forma por imposibilidad técnica o ausencia de migración del trazador, directamente se indicaba la realización de linfadenectomía axilar de niveles axilares I y II de Berg. Se seleccionaron sólo aquellas pacientes en las cuales se había realizado un vaciamiento ganglionar reglado con un mínimo de 10 ganglios extirpados (incluyendo los centinelas).
- En los casos de cN1 pre-neoadyuvancia, se deben haber extraído un mínimo de 2 GC con un máximo de 8 ganglios extraídos durante la intervención quirúrgica, incluyendo ganglios centinelas y no centinelas.

## 8. Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante programas como IBM SPSS© versión 28.0.1.1 y SAS software versión 9.3.

### 8.1. Análisis descriptivo

- Variables cuantitativas de interés para obtener la media, la mediana y la desviación estándar.
- Variables cualitativas: se calcularon las frecuencias en la población diana.

### 8.2. Análisis inferencial

- Análisis longitudinal de evolución en el tiempo del grupo de pacientes con axila positiva al diagnóstico en los cuales valoramos la elección de tratamiento inicial y la técnica quirúrgica axilar a lo largo del tiempo.
- Tablas de contingencia donde se calcularon la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pacientes sometidas a BSGC post-neoadyuvancia, calculando a su vez la tasa de falsos negativos de la técnica empleada para el análisis del ganglio centinela.
- Realizamos las mismas tablas a su vez para determinar la valoración de la respuesta a ECO y RMN en axila y en mama post-neoadyuvancia.

### 8.3. Análisis comparativo

- Pacientes con respuesta al tratamiento tratadas con quimioterapia neoadyuvante diferenciando 2 grupos: respuesta mamaria y respuesta axilar, en los cuales se distribuyen a su vez en dos grupos (respondedores versus no respondedores) siendo respondedores aquellos que consiguen una respuesta patológica completa (mamaria o axilar) en base a la definición ya citada previamente.

- Pacientes con axila negativa al diagnóstico (cN0) diferenciando aquellos pacientes con persistencia de enfermedad tras la neoadyuvancia (ypN+) de aquellas que responden al tratamiento (ypN0).

Para el análisis de las diferencias en las variables categóricas empleamos la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o el estadístico exacto de Fisher y para las diferencias en las variables continuas la prueba T de Student o pruebas no paramétricas en aquellas variables alejadas de la normalidad.

Para las variables continuas no apareadas se utilizó la prueba T-Student o U de MannWhitney. Para las variables continuas relacionadas o apareadas la prueba T-Student de datos apareados o test de Wilcoxon de los rasgos con signos, así como la regresión logística binaria para datos significativos en el análisis univariante.

#### **8.4. Análisis multivariante**

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para identificar los factores asociados a respuesta a la neoadyuvancia y generar un modelo predictivo. La capacidad del modelo predictivo de diferenciar entre los dos grupos fue probada usando un análisis ROC (área bajo la curva). Todos los resultados fueron considerados como estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0.05$ . Los intervalos de confianza fueron del 95% con un nivel de significación del 5%.

#### **8.5. Análisis de supervivencia**

Se llevó a cabo el análisis del seguimiento oncológico para la elaboración de las curvas de supervivencia. Definimos la supervivencia global en función del tiempo, transcurrido en meses, entre la fecha del diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente o el último seguimiento si está libre de enfermedad, y la supervivencia libre de enfermedad, definido como el tiempo en meses durante el que no se detecta ningún signo de enfermedad (recidiva o metástasis). Utilizamos el análisis de Kaplan-Meier para la realización de dichas curvas.



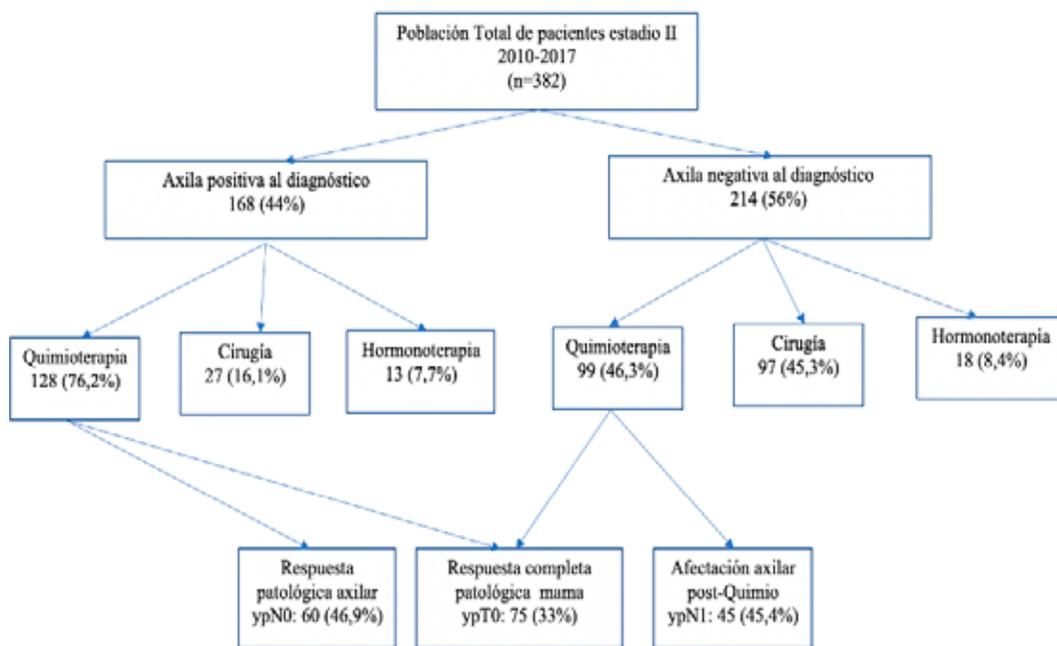
RESULTADOS



## RESULTADOS

### 1. Criterios de selección

De un total de 1100 pacientes tratadas por cáncer de mama durante el periodo de estudio, se incluyeron 382 pacientes con estadio II/III, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión previamente comentados. De esta población se seleccionaron las pacientes intervenidas tras tratamiento neoadyuvante (227 pacientes, 20,6% del total) con el fin de valorar el grado de respuesta a éste, tal y como se observa en la Figura 49.



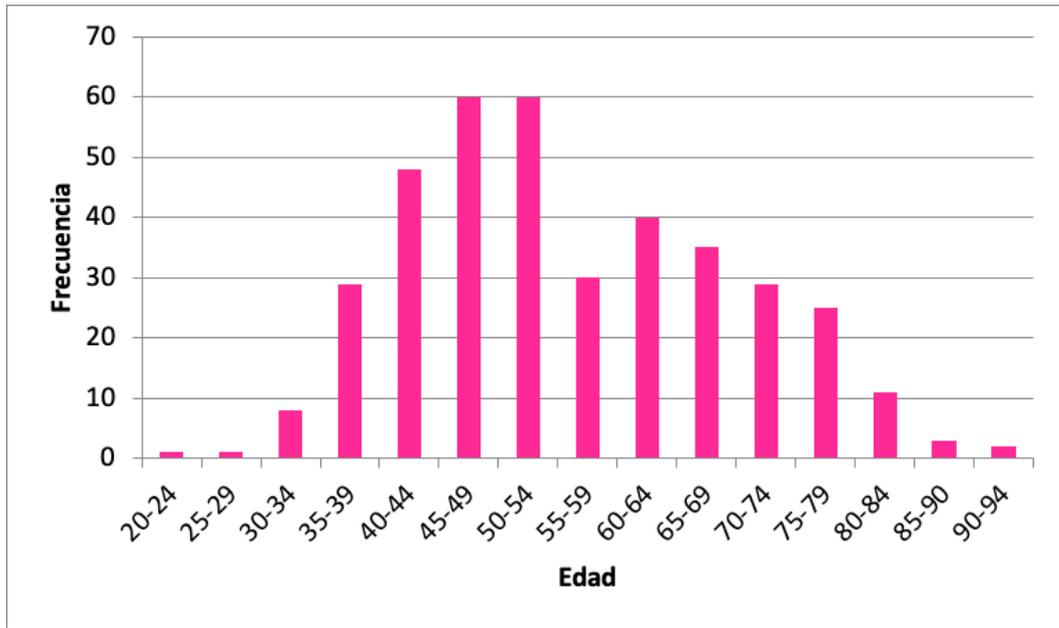
**Figura 49.** Diagrama de flujo de tratamiento de las pacientes y respuestas a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila.

### 2. Análisis descriptivo

#### 2.1. Características de la población global

En la muestra inicial (n=382) la edad de las pacientes presenta un rango de 24 a 92 años, con una edad media de 55,7 años, mediana de 53 y desviación

estándar 13,4 tal y como se muestra en la Figura 50, objetivando el mayor pico en edades comprendidas entre los 40-55 años y un segundo pico en torno a los 60-79 años.

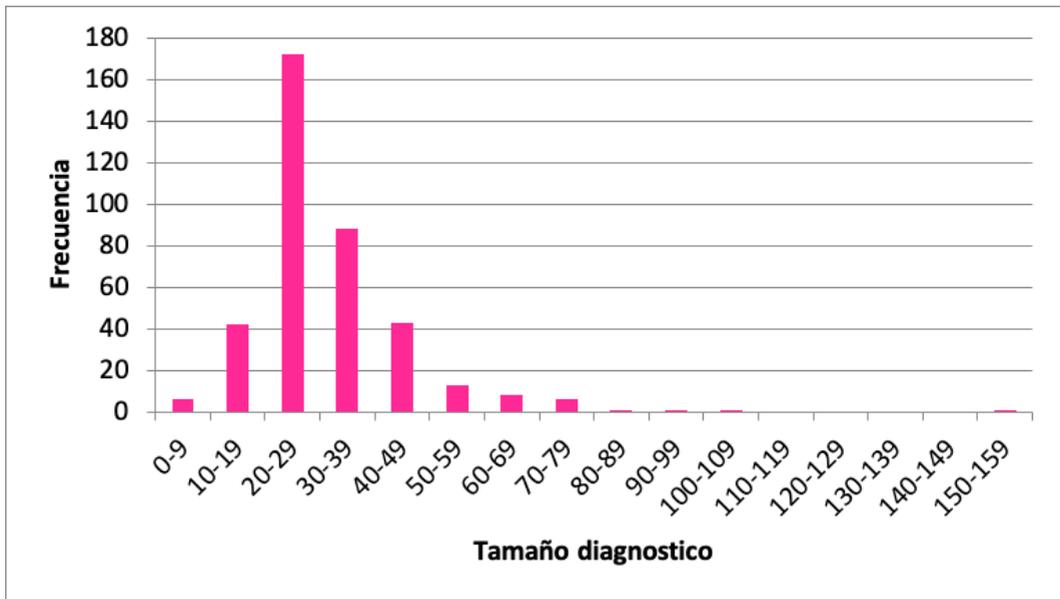


**Figura 50.** Diagrama de barras en base a la edad.

En cuanto al sexo, encontramos en la muestra 5 varones (1,3% del total). El resto de las pacientes estudiadas pertenecían al sexo femenino. Los varones siguieron el mismo esquema terapéutico de las mujeres en la muestra según su estadio inicial, edad y comorbilidades.

El principal motivo de consulta fue la detección de un nódulo mamario por auto-palpación en 339 pacientes (88,7% de casos), seguido de la detección de hallazgos sospechosos en las mamografías de cribado: 25 pacientes presentaron una distorsión no palpable (6,5%) y 18 pacientes microcalcificaciones (4,8%). 4 de los nódulos palpables presentaban ulceración cutánea asociada a masa palpable y 5 pacientes telorragia unilateral asociada, sin retracción del pezón.

El tamaño clínico-radiológico inicial (cT) varió de 6-150mm con una media de 29,2mm, mediana de 25mm con una desviación estándar de 14,4 tal y como se muestra en la Figura 51, con el mayor pico de tamaño entre los 2 a 3 centímetros.



**Figura 51.** Diagrama de barras en base al tamaño radiológico.

En cuanto al BI-RADS solo tenemos en cuenta a partir del tipo IV que obliga a realizar biopsia en la mama con un 17,3%, siendo más numerosos los casos de BI-RADS V con un 82,7%, lo cual tiene sentido al ser tumores más avanzados.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante o tipo no especial, en un 89,3%, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante en un 8,8% y otros fueron excepcionales, destacando el carcinoma papilar en 4 de las pacientes.

Las características histológicas de los tumores están representadas en la Tabla 18:

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Tipo Histológico</b>		
Carcinoma ductal	341	89,3
Carcinoma lobulillar	34	8,8
Carcinoma adenoescamoso	1	0,3
Carcinoma neuroendocrino	1	0,3
Carcinoma papilar	4	1
Ca coloide	1	0,3
<b>Subtipo Histológico</b>		
Luminal A	88	23,1
Luminal B	166	43,4
Her 2	70	18,3
Triple Negativo	58	15,2
<b>Grado Histológico</b>		
I	91	23,8
II	173	45,3
III	118	30,9
<b>Componente intraductal</b>		
Si	241	63,1
No	141	36,9
<b>Componente linfovascular</b>		
Si	81	21,2
No	301	78,8

**Tabla 18.** Características de las pacientes al diagnóstico.

En cuanto al TNM, el análisis descriptivo del tamaño tumoral al diagnóstico (cT), la afectación axilar (cN), se resume en la Tabla 19. Como hemos descrito previamente, se excluyeron a las pacientes estadio IV.

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Tamaño tumoral al diagnóstico</b>		
T1a	0	0
T1b	20	5,2
T1c	20	5,2
T2	300	78,6
T3	30	7,9
T4a	2	0,5
T4b	10	2,6
T4c	0	0
<b>Afectación axilar al diagnóstico</b>		
cN0	214	56
cN+	168	44
<b>TNM diagnóstico</b>		
IIA	246	57,3
IIB	118	33
IIIA	11	10,1
IIIB	7	3,6

**Tabla 19.** Estadificación clínica según la clasificación TNM.

## 2.2 Características de las pacientes con axila positiva al diagnóstico

Se estudiaron un total de 168 pacientes (44% del total de 382 pacientes) con adenopatías axilares patológicas al diagnóstico (cN+). Sólo un varón de los 382 pacientes estudiados pertenece a este grupo (constituyendo un 0,6% del total). La edad media de las pacientes al diagnóstico fue de 54,2 años, con una mediana de 52 años y una desviación estándar de 13,4.

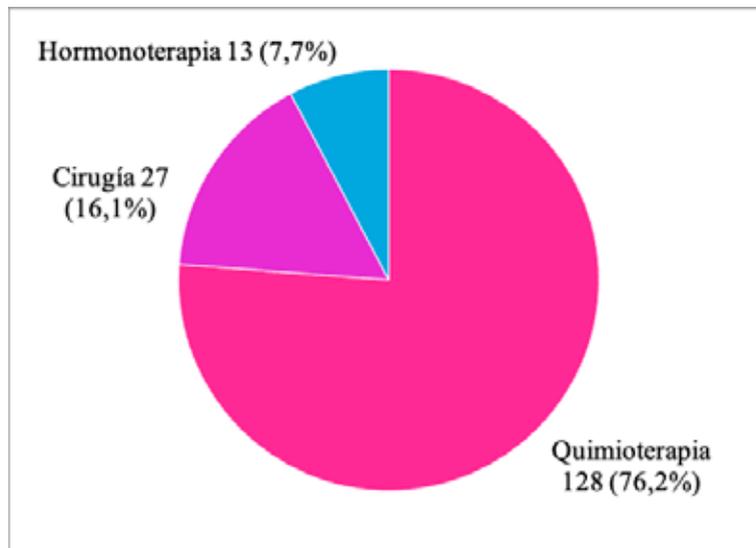
Con respecto al diagnóstico de las adenopatías axilares, tras la realización de ecografía axilar se realizó un estudio anatomopatológico de la muestra que se obtuvo de 2 formas: la más utilizada fue la biopsia con aguja gruesa (BAG) con un 63,7% y como alternativa menos invasiva la punción-aspiración con aguja

fina (PAAF) con un 36,3%. Tanto la información clínica de las pacientes, como las variables anatomopatológicas, inmunohistoquímicas, y de estadificación al diagnóstico, se resumen en la Tabla 20.

Características	Pacientes	
	n	%
<b>Tipo Histológico</b>		
Carcinoma ductal	153	91,1
Carcinoma lobulillar	13	7,7
Carcinoma adenoescamoso	1	0,6
Carcinoma neuroendocrino	1	0,6
<b>Subtipo Histológico</b>		
Luminal A	27	16,1
Luminal B	72	42,9
Her 2	41	24,4
Triple Negativo	28	16,6
<b>Grado Histológico</b>		
I	24	14,3
II	86	51,2
III	58	34,5
<b>Tumor size (T)</b>		
T1a	0	0
T1b	20	11,9
T1c	20	11,9
T2	100	59,5
T3	22	13,1
T4	6	3,6
<b>BI-RADS</b>		
IV	18	10,7
V	150	89,3
<b>Diagnóstico AP axilar</b>		
BAG	107	63,7
PAAF	61	36,3
<b>Cirugía de la mama</b>		
Tumorectomía	142	84,5
Mastectomía	26	15,5

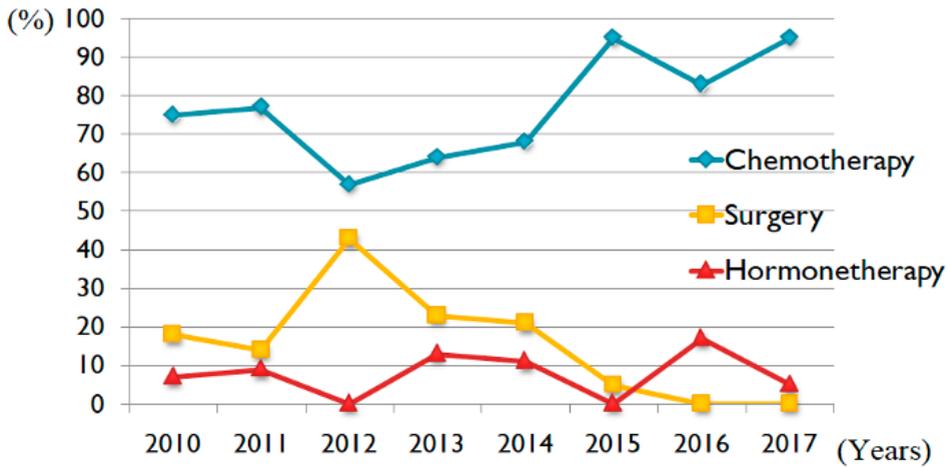
**Tabla 20.** Características de las pacientes con axila positiva al diagnóstico.

El tratamiento primario más frecuente en las pacientes con ganglios axilares positivos al diagnóstico fue la quimioterapia en 128 de ellos (76,2%), seguido de cirugía en 27 pacientes (16,1%) y hormonoterapia en 13 pacientes (7,7%), en mujeres de edad avanzada con presencia de receptores hormonales positivos en la biopsia inicial, que no pueden o es preferible por comorbilidades evitar la quimioterapia como tratamiento neoadyuvante (Figura 52).



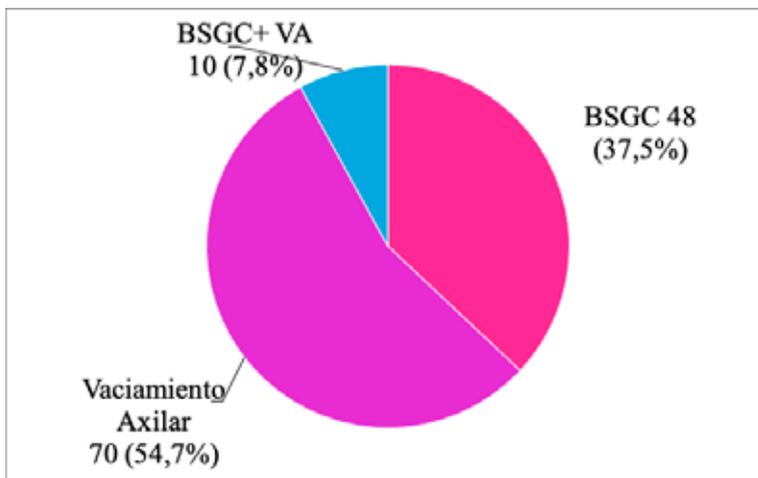
**Figura 52.** Tratamiento primario en pacientes con axila positiva al diagnóstico.

En cuanto a la evolución del tratamiento primario en el tiempo, la tendencia demuestra un aumento del uso de la quimioterapia neoadyuvante debido a la posibilidad de obtener respuestas al tratamiento y, por ende, conseguir una mayor tasa de cirugía conservadora (Figura 53).



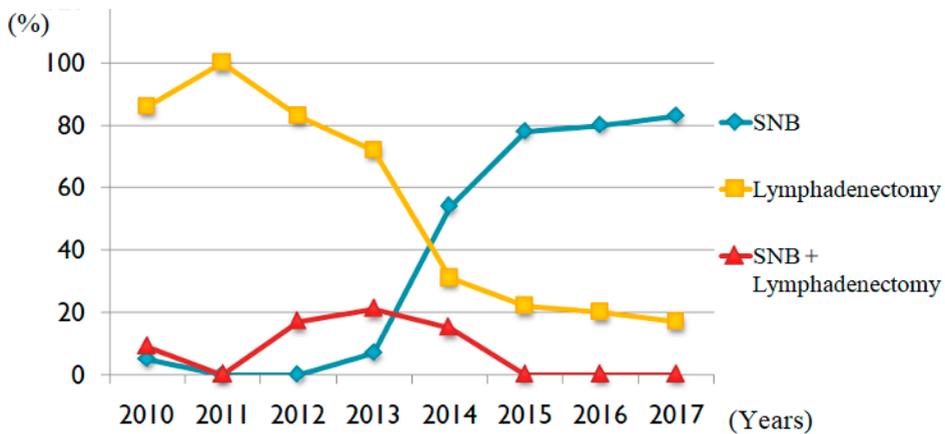
**Figura 53.** Evolución en el tiempo del tratamiento primario en pacientes con axila positiva al diagnóstico.

En cuanto a las pacientes que reciben quimioterapia (128/168), el tratamiento axilar tras la neoadyuvancia en pacientes con adenopatías axilares positivas al diagnóstico fue la biopsia selectiva de ganglio centinela en 48 pacientes (37,5%), vaciamiento axilar en 70 de ellas (54,7%), y ambas técnicas (BSGC y vaciamiento axilar) en 10 pacientes (7,8%) entre los años 2012-2014 dentro de un estudio alternativo que fue suspendido por falta de reclutamiento (Figura 54).



**Figura 54.** Tratamiento axilar tras la neoadyuvancia en pacientes con adenopatías positivas al diagnóstico.

En esta misma línea, observamos la evolución en el tiempo del tratamiento quirúrgico de la axila en las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante. Podemos observar cómo la BSGC incrementa su indicación mientras disminuye la de vaciamiento axilar. Es realmente a partir de los años 2015-2016 cuando se da este gran cambio de tendencias, debido principalmente a la existencia de nueva bibliografía publicada en radioterapia axilar tras GC con la omisión del vaciamiento axilar en cN+ (Figura 55).



**Figura 55.** Evolución en el tiempo del tratamiento axilar tras la neoadyuvancia en pacientes con axila positiva al diagnóstico.

### 2.2.1. Linfedema en las pacientes con axila positiva al diagnóstico

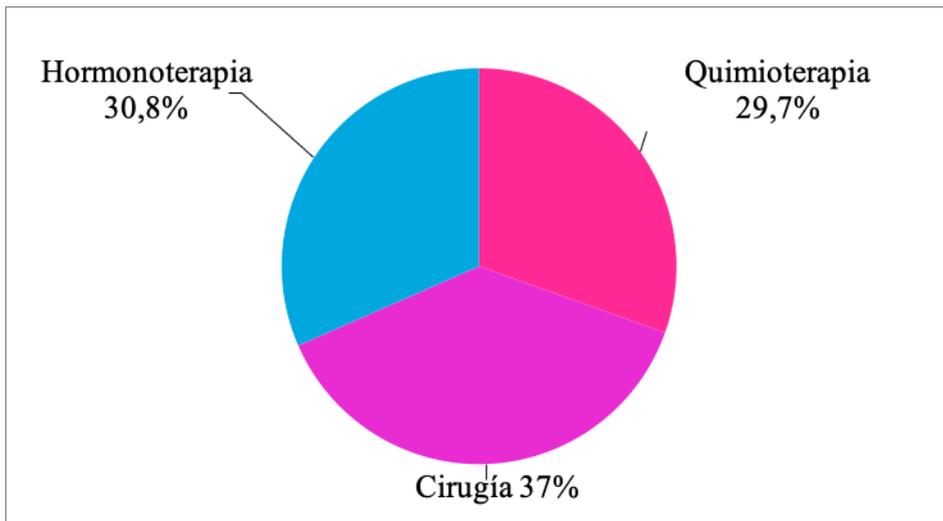
52 pacientes presentaron linfedema del total de la muestra (31%), cuyas características se pueden resumir en la Tabla 21.

	Total (n=168)	Linfedema (n=52)
Edad media	54,2	53,2
BSGC	48 (28,6%)	3 (5,8%)
Vaciamiento axilar	120 (71,4%)	49 (94,2%)
Quimioterapia	128 (76,2%)	38 (73,1%)
Cirugía	27 (16,1%)	10 (19,2%)
Hormonoterapia	13 (7,7%)	4 (7,7%)
Luminal A	27 (16,1%)	9 (17,3%)
Luminal B	72 (42,9%)	27 (51,9%)
Her2 +	41 (24,4%)	8 (15,4%)
Triple Negativo	28 (16,7%)	8 (15,4%)

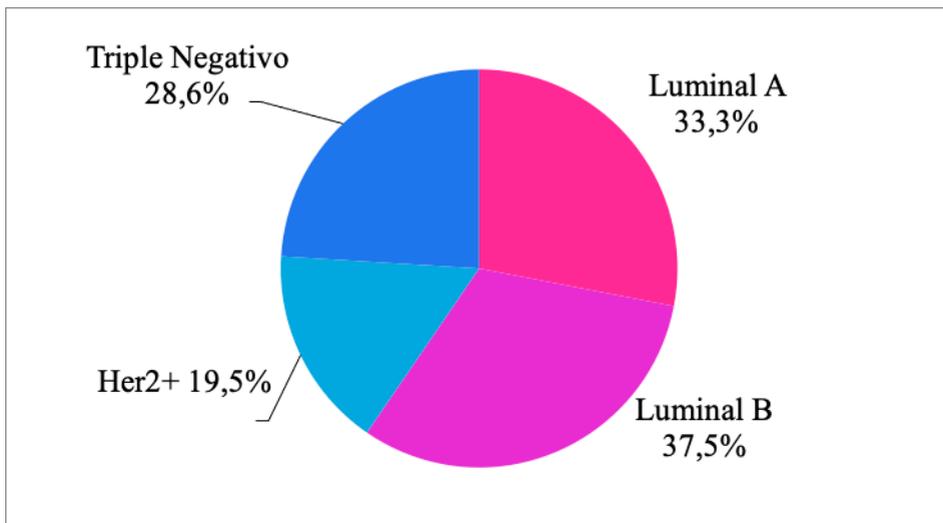
**Tabla 21.** Características de las pacientes cN+ que cursaron con linfedema.

De las 49 pacientes complicadas con linfedema tras vaciamiento axilar, 30 de ellas presentaron ganglios positivos en la pieza quirúrgica (61,2%), mientras 19 pacientes presentaron ganglios negativos (38,8%). 23,8% (19/80) de pacientes sometidas a vaciamiento axilar en nuestra muestra presentaron linfedema a pesar de tener ganglios negativos en la pieza quirúrgica.

Los valores proporcionales de linfedema en función del tratamiento primario y el subtipo histológico se resumen en las Figuras 56 y 57.



**Figura 56.** Pacientes que presentan linfedema en función del tratamiento primario



**Figura 57.** Pacientes que presentan linfedema en función del subtipo histológico

## 2.2. Características de las pacientes con axila negativa al diagnóstico

214 pacientes debutaron con cáncer de mama a partir del tamaño cT2 con ganglios negativos (56% del total). Tras el diagnóstico y la discusión por el comité de tumores, se trataron mediante quimioterapia 99 pacientes (46,3%) mientras que 97 lo hicieron con cirugía primaria (45,3%) y 18 con hormonoterapia (8,4%). La gran mayoría fueron mujeres (98,1%), mientras que 4 fueron

varones (1,9%): dos en el grupo de cirugía, uno en el de quimioterapia y otro en el de hormonoterapia (tamoxifeno).

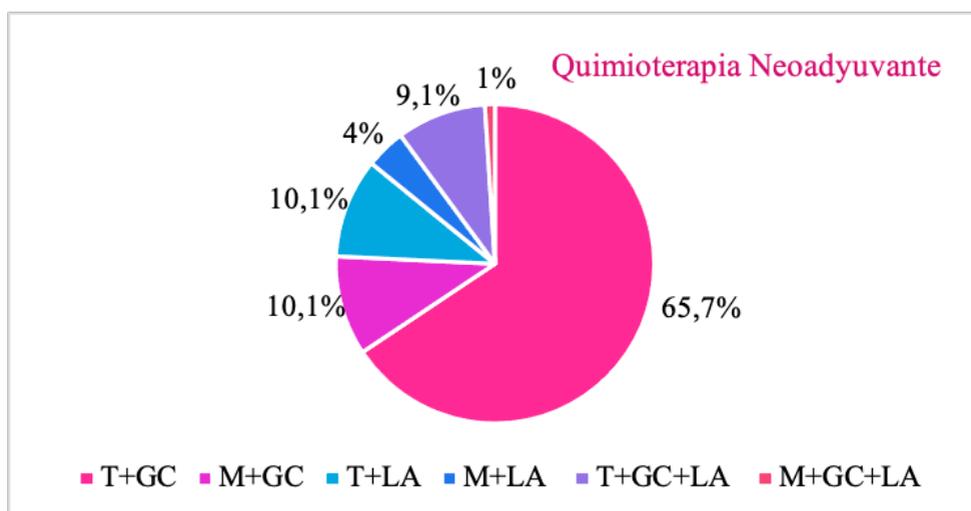
Las características de la muestra de pacientes con axila negativa al diagnóstico (cNO) se encuentran representadas en la Tabla 22.

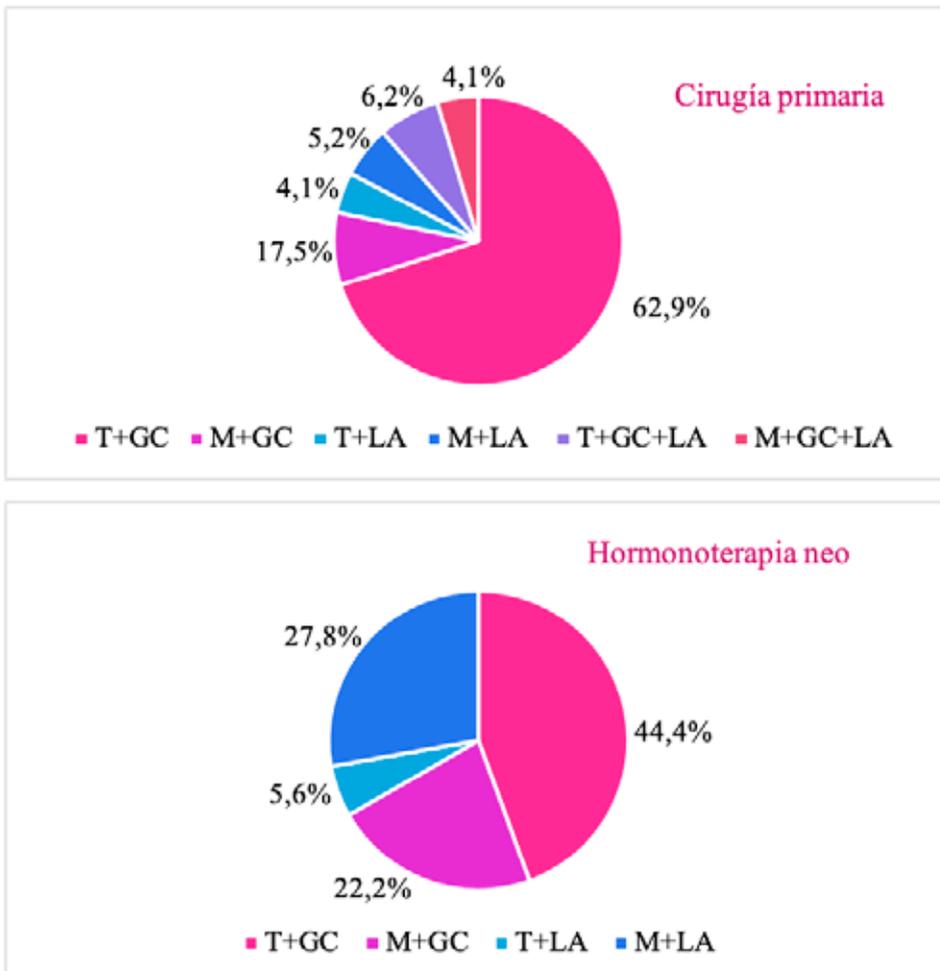
Características	Pacientes	
	n	%
<b>Tipo Histológico</b>		
Carcinoma ductal	188	87,9
Carcinoma lobulillar	21	9,8
Carcinoma papilar	4	1,8
Carcinoma coloide	1	0,5
<b>Subtipo Histológico</b>		
Luminal A	61	28,5
Luminal B	94	43,9
Her 2	29	13,6
Triple Negativo	30	14
<b>Grado Histológico</b>		
I	67	31,3
II	87	40,7
III	60	28
<b>Tamaño tumoral (T)</b>		
T2	200	93,5
T3	8	3,7
T4	6	2,8
<b>BI-RADS</b>		
IV	48	22,4
V	166	77,6
<b>Diagnóstico AP axilar</b>		
BAG	107	63,7
PAAF	61	36,3

<b>Cirugía de la mama</b>		
Tumorectomía	167	78
Mastectomía	47	22
<b>Reintervenciones</b>		
Ampliación márgenes	18	10,8
Mastectomías	9	5,4
<b>Cirugía de la axila</b>		
GC	169	79
GC+LA	21	9,8
LA	24	11,2
<b>Reintervenciones</b>		
LA tras GC (+)	5	3

**Tabla 22.** Características de las pacientes con axila negativa al diagnóstico.

El manejo quirúrgico en función del tratamiento primario administrado se observa en la Figura 58.





**Figura 58.** Tratamiento quirúrgico realizado según la estrategia terapéutica inicial planteada en pacientes con axila negativa al diagnóstico. T: Tumorectomía GC: Ganglio centinela M: Mastectomía LA: Linfadenectomía axilar

### 3. Análisis de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante

227 pacientes fueron tratadas con tratamiento quimioterápico neoadyuvante (59,4% del total). De ellas, 75 pacientes presentaron una respuesta completa patológica en la mama (ypT0) tras la neoadyuvancia (33%).

### 3.1. Validez de la resonancia magnética en la valoración de la respuesta mamaria

De forma simplificada, diseñamos una tabla de contingencia donde calculamos la sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos de las pacientes en función de la respuesta radiológica en la RMN tomando como respuesta parcial mayor aquellas con respuesta  $\geq 50\%$  y respuesta parcial menor aquellas con respuesta  $< 50\%$ . Para ello utilizamos la probabilidad del suceso contrario en un suceso condicionado. En la Tabla 23 se pueden observar los resultados obtenidos, de forma que la RMN presenta una alta sensibilidad (91%) para detectar la respuesta radiológica a nivel mamario y una baja especificidad (43%), con una baja tasa de falsos negativos (9%).

		Respuesta patológica completa				
		Si (ypT0)	No (ypT+)	Total	Sensibilidad	0,91
Respuesta radiológica mama	$\geq 50\%$	69	90	159	Especificidad	0,43
	$< 50\%$	6	62	68	Falsos positivos	0,57
	Total	75	152	227	Falsos negativos	0,09

**Tabla 23.** Comparación de la respuesta radiológica (RMN) versus la respuesta anatomopatológica en la mama.

Para el cálculo de valores predictivos y negativos aplicamos los teoremas de Bayes y teorema de probabilidad total (anexo V). Podemos observar el gráfico con los resultados en la Figura 59.

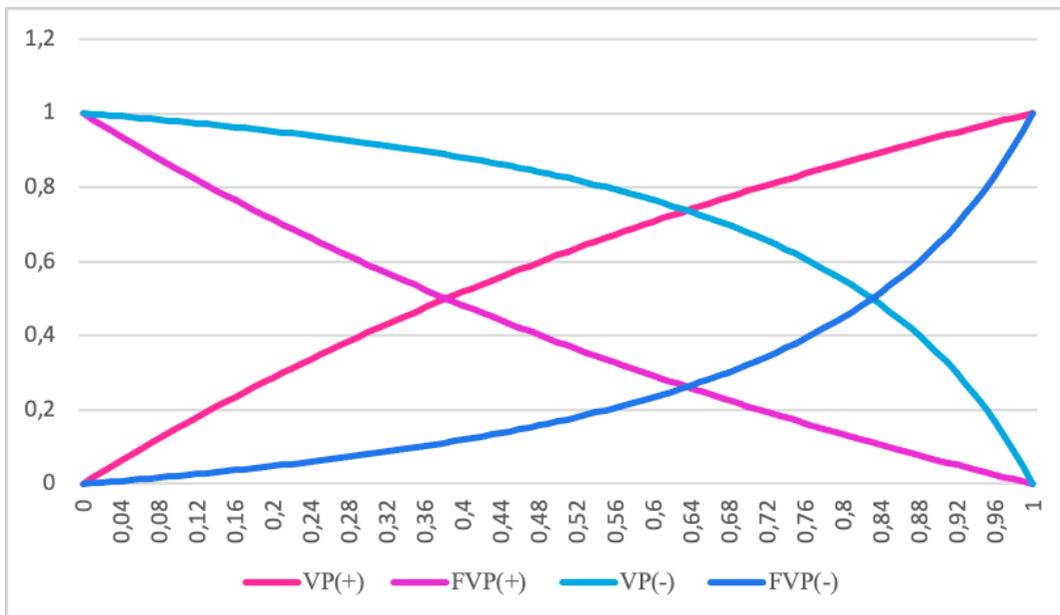


Figura 59. Validez diagnóstica de la RMN para la respuesta en la mama

### 3.2. Respuesta a la quimioterapia en la mama

75 pacientes (33% del total de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante) presentaron una respuesta completa patológica mamaria en la pieza definitiva (40 de ellos cN+: 53,3%; y 35 de ellos cN0 al diagnóstico: 46,7%). Para analizar los factores predictores de respuesta en este grupo de pacientes, diferenciamos las pacientes respondedoras a nivel mamario (pCR en la mama tras quimioterapia neoadyuvante) de aquellas que no experimentaron una respuesta completa. Llevamos a cabo un análisis estadístico comparativo reflejado en la Tabla 24.

Características	Pacientes n=227	% pCR mama	No respuesta n=75	% Valor p	n=152	%	
<b>Edad</b>							ns
< 50 años	107	47,1	35	15,4	72	31,7	
≥ 50 años	120	52,9	40	17,6	80	35,3	
<b>Tipo de tumor inicial</b>							ns
Carcinoma Ductal	205	90,3	69	30,4	136	59,9	
Carcinoma Lobulillar	22	9,7	6	2,6	16	7,1	
<b>Grado Histológico</b>							ns
I	46	20,3	8	3,6	38	16,7	
II	109	48	33	14,5	76	33,5	
III	72	31,7	34	15	38	16,7	

<b>Componente intraductal</b>							ns
Si	139	61,2	40	17,6	99	43,6	
No	88	38,8	35	15,4	53	23,4	
<b>Invasión linfovascular</b>							p<0,003
Si	36	15,9	7	3,1	29	12,8	
No	191	84,1	68	29,9	123	54,2	
<b>Respuesta radiológica mama (RMN)</b>							ns
≤ 50%	68	30	6	2,6	62	27,4	
>50%	159	70	69	30,4	90	39,6	
<b>Tratamiento mama</b>							p=0,123
T	188	82,8	67	29,5	121	53,3	
MS	39	17,2	8	3,6	31	13,6	
<b>AP axilar post-QT</b>							p<0,001
Afectación axilar (ypN1)	122	53,7	15	6,6	107	47,1	
No afectación axilar (ypN0)	105	46,3	60	26,4	45	19,9	
<b>RE</b>							p<0,002
Negativos	70	30,8	38	16,7	32	14,1	
Positivos	157	69,2	37	16,3	120	52,9	
<b>RP</b>							ns
Negativos	89	39,2	44	19,3	45	19,9	
Positivos	138	60,8	38	16,7	100	44,1	
<b>Ki67</b>							p=0,064
>14%	173	76,2	67	29,5	106	46,7	
≤ 14%	54	23,8	8	3,5	46	20,3	
<b>HER2</b>							p< 0,001
Negativo	179	78,9	42	18,5	137	60,4	
Positivo	48	21,1	34	14,9	14	6,2	
<b>Subtipo histológico</b>							p< 0,001
Luminal A	47	20,7	5	2,2	42	18,5	
Luminal B	87	38,3	17	7,5	70	30,8	
Her-2	48	21,1	34	14,9	14	6,2	
Triple Negativo	45	19,9	19	8,4	26	11,5	
<b>Seguimiento</b>							ns
Libre de enfermedad	198	87,2	71	31,3	127	55,9	
Metástasis a distancia	14	6,2	2	0,9	12	5,3	
Recidiva locorregional	9	4	1	0,4	8	3,6	
Otras causas (éxitus)	6	2,6	1	0,4	5	2,2	
<b>Éxitus</b>							p=0,157
Sí	21	9,3	2	0,9	19	8,4	
No	206	90,7	73	32,1	133	58,6	

ns: no significación estadística

**Tabla 24.** Análisis comparativo de pacientes con respuesta completa patológica en la mama versus no respuesta.

La definición de respuesta patológica completa se da en aquellas pacientes que tras la neoadyuvancia presentaron una respuesta tanto en mama como en axila. En nuestro estudio la tasa de pCR (ypT0ypN0) se presenta en 60 pacientes del total (26,4%), lo cual constituye un 80% de las pacientes con respuesta completa patológica en la mama y demuestra una fuerte asociación estadística ( $p < 0,001$ ).

### **3.3. Respuesta a la quimioterapia en función del subtipo molecular**

Configuramos una tabla comparando las frecuencias relativas de las pacientes en base a la respuesta patológica en mama (ypT0), en axila (ypN0) y la respuesta patológica completa en mama y axila (ypTON0) (Tabla 25).

Observamos una mayor tasa de pCR en las pacientes con subtipo Her2 positivo (34/75: 45,3%). Tras la neoadyuvancia, 105 pacientes no presentaron enfermedad en la axila (ypN0: 46,3%). Existen diferencias en función del subtipo molecular, observándose mayor negatividad en la axila en las pacientes Her2 positivas (36/105; 34,3%). En cuanto a la respuesta patológica completa (ypT0ypN0) podemos afirmar que el subtipo molecular más favorable es el Her-2 positivo, sobre todo si los RH eran negativos (30% versus 21,7% si RH positivos), seguido de aquellos que presentaron subtipo triple negativo (26,7%).

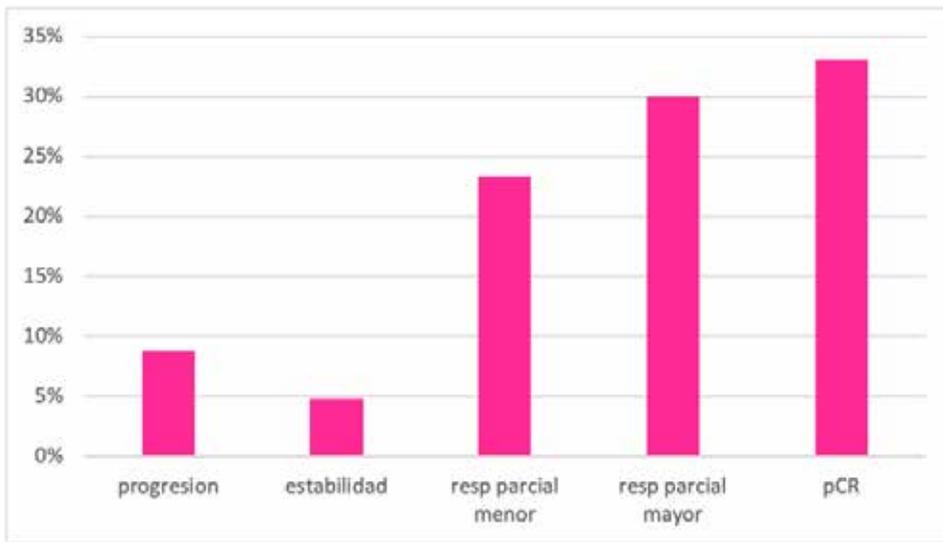
En todos los grupos, el subtipo menos favorable para realizar una respuesta en mama, axila o ambas es el subtipo Luminal A (6,7%, 13,3% y 3,3% respectivamente), que es considerado menos quimiosensible, con mejor pronóstico.

Subtipo Molecular	Total n (%)	ypT0 n (%)	ypN0 n (%)	ypTONO n (%)
Luminal A	45 (19,8%)	5 (6,7%)	14 (13,3%)	2 (3,3%)
Luminal B - Her2 negativo	92 (40,5%)	17 (22,7%)	27 (25,7%)	11 (18,3%)
Luminal B - Her2 positivo	23 (10,1%)	14 (18,7%)	17 (16,2%)	13 (21,7%)
Her2 enriched	24 (10,6%)	20 (26,6%)	19 (18,1%)	18 (30%)
Triple negativo	43 (19%)	19 (25,3%)	28 (26,7%)	16 (26,7%)
Total	227	75	105	60

**Tabla 25.** Respuesta patológica mamaria (ypT0) y axilar (ypN0), así como respuesta patológica completa (ypTONO) en función del subtipo molecular.

### 3.4. Reducción del tamaño tumoral con la quimioterapia neoadyuvante

Calculamos el “downstaging” de las pacientes tratadas con quimioterapia, es decir, la tasa de disminución del tamaño tras el tratamiento neoadyuvante. Para ello comparamos el tamaño prequimioterapia (cT) con el tamaño de la pieza definitiva en la resección quirúrgica (ypT) y dividimos la respuesta en 5 categorías de menor a mayor respuesta: progresión, estabilidad, respuesta parcial menor (<50%), respuesta parcial mayor ( $\geq 50\%$ ) y respuesta patológica completa (pCR). Como podemos observar en la Figura 60, la respuesta a la quimioterapia es satisfactoria, con un 63% de pacientes que disminuyen el tamaño tumoral igual o por encima del 50% del tamaño inicial gracias al tratamiento.



**Figura 60.** “Downstaging” del tamaño tumoral tras la neoadyuvancia.

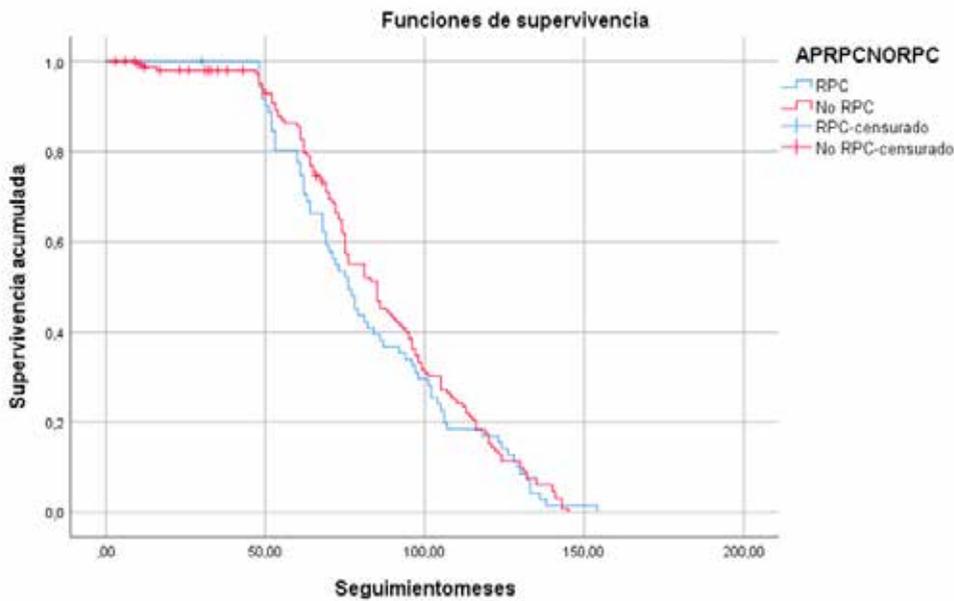
En cuanto a la cirugía realizada tras la quimioterapia neoadyuvante, en un 82,8% se pudo realizar cirugía conservadora y evitar la mastectomía. De ellas, el 89,3% (67/75 pacientes con pCR en la mama) fueron tratadas mediante tumorectomía, así como un 79,6% (121/152 pacientes que no experimentaron una respuesta patológica completa a la neoadyuvancia). La mastectomía queda reservada para un 17,2% del total de pacientes, siendo más frecuente en aquellos casos sin pCR (79,5% del total de mastectomías pertenecen a este subgrupo). Esta asociación de la respuesta patológica mamaria en función de la cirugía presenta una asociación cercana, pero sin lograr la significación estadística ( $p=0,123$ ).

### 3.5. Análisis de supervivencia en función de la respuesta completa patológica en la mama tras la neoadyuvancia

Realizamos un análisis de supervivencia en el que diferenciamos aquellas pacientes que presentan una pCR en la mama tras la quimioterapia y las comparamos con aquellas que presentan enfermedad residual en la mama (no pCR). Mediante el test de chi-cuadrado, no obtuvimos significación estadística de la pCR con la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0,369$ ), por lo tanto, no podemos considerar la pCR en la mama como un factor predictor de super-

vivencia en nuestra muestra. Mediante el método Kaplan-Meier realizamos una estimación de la supervivencia de la distribución no paramétrica, con la que podemos estimar la probabilidad de supervivencia individual a lo largo del tiempo y al final del periodo de estudio. Este análisis está representado mediante una curva de supervivencia con las dos variables de respuesta en la mama (pCR versus no pCR) tal y como se observa en la Figura 61.

**Figura 61.** Supervivencia libre de enfermedad en función de la respuesta en la mama.



En cuanto al seguimiento, realizamos una tabla comparativa de la respuesta patológica completa en la mama (75 pacientes ypT0ypNx) o en mama y axila (60 pacientes ypT0ypN0) en función del subtipo histológico. En ellas coincide que las pacientes que presentan respuesta completa en la mama coinciden con aquellas que realizan pCR en mama y axila, por lo que los resultados de ambas quedan resumidos en la Tabla 26.

			Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Negativo
Exitus (n=21)	QT	Respuesta completa patológica	0	0	2	0
		No respuesta completa	4	7	0	8
Metástasis a distancia (n=14)	QT	Respuesta completa patológica	0	0	1	1
		No respuesta completa	1	7	0	4
Recidiva Locorregional (mama y/o axila) (n=9)	QT	Respuesta completa patológica	0	0	0	1
		No Respuesta completa	0	5	0	3

**Tabla 26.** Seguimiento de las pacientes tratadas con quimioterapia en función del subtipo histológico y la respuesta en mama y axila.

Los fallecimientos fueron más numerosos en las pacientes que no presentaron respuesta completa patológica de forma cercana a la significación estadística (8,4% versus 0,9%), siendo estos fallecimientos más frecuentes en los subtipos Triple negativos (38,1%) y Luminal B (33,3%). Estos subtipos además presentan mayores tasas de metástasis a distancia cuando no consiguen pCR (3,1% en Luminal B y 1,8% en triple negativos). En cuanto a las recidivas axilares, sólo 1 de ellas apareció en las pacientes con pCR (0,4%) y en el subtipo Triple Negativo. Dentro de aquellas que no presentaron pCR, las recidivas locorregionales aparecieron en pacientes Luminal B (2,2%) y Triple Negativo (1,3%).

#### 4. Factores pronósticos y predictivos de respuesta axilar (ypN0) en las pacientes con axila positiva al diagnóstico (cN+)

Escogemos las pacientes con axila positiva al diagnóstico (cN+) tratadas con quimioterapia, los cuales representan un total de 128 pacientes, que corresponden a un 56,4% de la muestra. En nuestro estudio escogimos pacientes con

axila demostrada como patológica, independientemente del tamaño tumoral excluyendo aquellos casos de carcinoma inflamatorio (cT4d). 60 pacientes (47% del total de pacientes con axila positiva y tratadas con quimioterapia neoadyuvante) presentaron una respuesta completa patológica en la axila.

#### 4.1. Estadificación axilar post-neoadyuvancia

##### 4.1.1. Validez diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela tras neoadyuvancia

Diseñamos una tabla de contingencia de las pacientes sometidas a BSGC post-neoadyuvancia por doble técnica, empleada para el análisis del ganglio centinela. Para ello utilizamos la probabilidad del suceso contrario en un suceso condicionado. Para realizar nuestro estudio escogimos aquellas pacientes (15 en total) en las cuales se realizó BSGC post-neoadyuvancia y posteriormente vaciamiento axilar si el ganglio centinela resultaba positivo, combinándolas con aquellas en las cuales se había realizado ambas cirugías (BSGC + vaciamiento).

Para ello utilizamos la probabilidad del suceso contrario en un suceso condicionado. En nuestras pacientes la BSGC postneoadyuvancia presenta una alta sensibilidad (90%) para detectar la respuesta patológica axilar y una aceptable especificada (60%), con una baja tasa de falsos negativos (10%) (Tabla 27).

LA/GC	Positivo	Negativo	Total	<b>Sensibilidad</b>	0,9
<b>Positivo</b>	9	1	10	<b>Especificidad</b>	0,6
<b>Negativo</b>	2	3	5	<b>Falsos Positivos</b>	0,4
<b>Total</b>	11	4	15	<b>Falsos Negativos</b>	0,1

**Tabla 27.** Validez diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela postneoadyuvancia.

Para el cálculo de valores predictivos y negativos aplicamos los teoremas de Bayes y de probabilidad total. Podemos observar el gráfico con los resultados en la Figura 62.

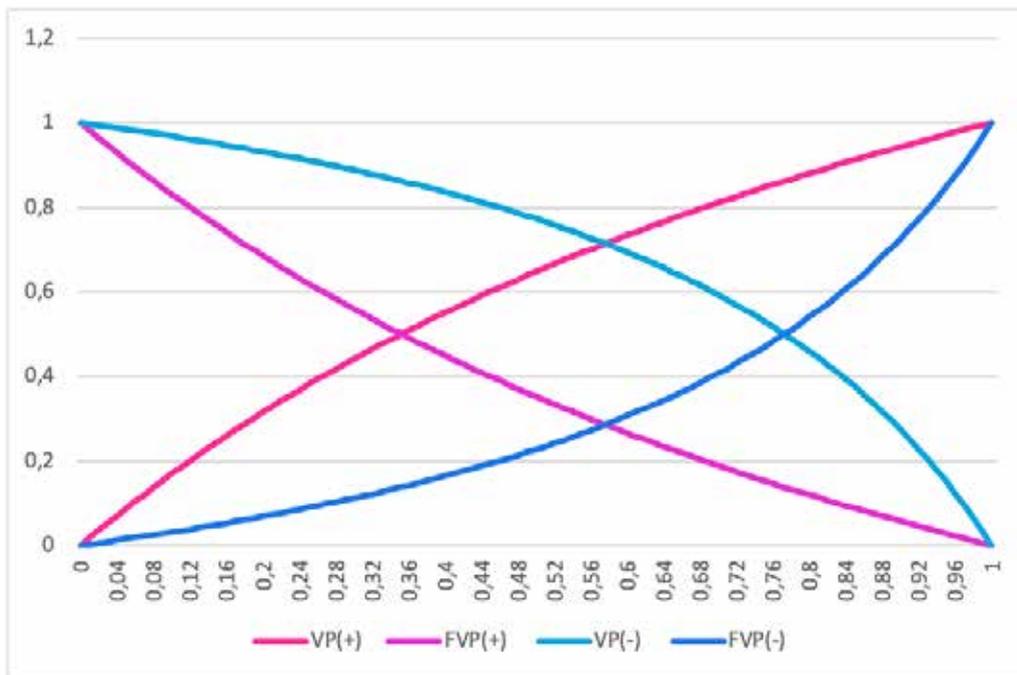


Figura 62. Validez de la biopsia de ganglio centinela en cN+.

#### 4.1.2. Tasa de detección del GC postneoadyuvancia

En nuestra muestra de ganglios axilares positivos al diagnóstico, la técnica de ganglio centinela postneoadyuvancia no se pudo realizar, por falta de migración del trazador, en 4 de las pacientes por lo que la tasa de detección global del GC (siempre en doble técnica post-neoadyuvancia) sería de 98,2% en la muestra global de 227 pacientes y 96,8% si tomamos sólo la muestra cN+ al diagnóstico. A estas pacientes se les realizó directamente linfadenectomía axilar.

#### 4.1.3. Validez de la ecografía para valoración de la respuesta axilar

La validez de la ecografía axilar para valorar la respuesta axilar se estimó comparando los resultados en términos de desaparición de adenopatías axilares en la ecografía con los resultados del estudio anatomopatológico de los ganglios axilares extirpados. Diseñamos una tabla de contingencia de las pacientes a las que se les realizó una ecografía tras la neoadyuvancia para valorar la respuesta (persistencia o ausencia de adenopatías) y así compararlas con la respuesta patológica axilar. En la tabla a continuación se pueden observar los resultados

obtenidos, de forma que en nuestras pacientes la ecografía presenta una alta sensibilidad (81%) para detectar la respuesta radiológica a nivel axilar y una baja especificada (56%), con una moderada tasa de falsos negativos (19%) (Tabla 28).

		Respuesta patológica axilar				
		No (ypN+)	Sí (ypN0)	Total		
Persistencia adenopatías (ECO)	Si	25	6	31	Sensibilidad	0,81
	No	43	54	97	Especificidad	0,56
Total		68	60	128	Falsos positivos	0,44
					Falsos negativos	0,19

Tabla 28. Validez de la ecografía en la valoración de la respuesta axilar.

Para el cálculo de valores predictivos y negativos aplicamos los teoremas de Bayes y de probabilidad total, que podemos observar en la Figura 63.

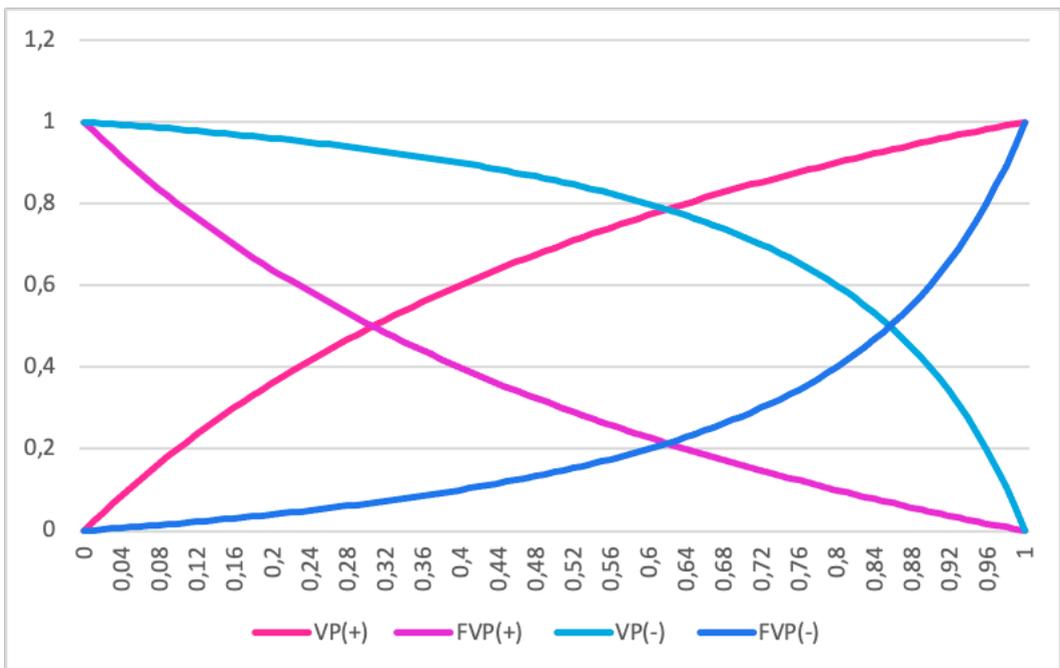


Figura 63. Validez de la ecografía axilar en la evaluación de la respuesta axilar.

#### 4.1.4. Validez de la resonancia magnética para valoración de la respuesta axilar

La validez diagnóstica de la resonancia magnética a nivel axilar postneoadyuvancia se estima comparando los resultados en términos de respuesta radiológica  $\geq 50\%$  versus  $<50\%$ , con los resultados del estudio anatomopatológico de los ganglios axilares extirpados. Diseñamos una tabla de contingencia de las pacientes a las que se les realizó una resonancia magnética tras la neoadyuvancia para valorar la respuesta y así compararlas con la respuesta patológica axilar. En la tabla a continuación se pueden observar los resultados obtenidos, de forma que en nuestras pacientes la resonancia magnética presenta una alta sensibilidad (84%) para detectar la respuesta radiológica a nivel axilar y una baja especificada (54%), con una baja tasa de falsos negativos (16%) (Tabla 29).

Comparando los resultados de ecografía y resonancia magnética en la valoración de la respuesta axilar a la neoadyuvancia podemos objetivar como presentan resultados similares en cuanto a sensibilidad (81 versus 84%), especificidad (56% versus 54%) con una leve diferencia de falsos negativos a favor de la RMN (19% versus 16%), lo cual significa que estas dos herramientas se pueden usar de forma contemporánea sin que exista una diferencia significativa de una con respecto a la otra.

		Respuesta patológica completa				
		No (ypT+)	Sí (ypT0)	Total	Sensibilidad	0,84
Respuesta radiológica (RMN)	<50%	21	4	25	Especificidad	0,54
	$\geq 50\%$	47	56	103	Falsos positivos	0,46
Total		68	60	128	Falsos negativos	0,16

**Tabla 29.** Validez de la resonancia magnética en la valoración de la respuesta axilar.

Para el cálculo de valores predictivos y negativos aplicamos los teoremas de Bayes y de probabilidad total, que podemos observar en la Figura 64.

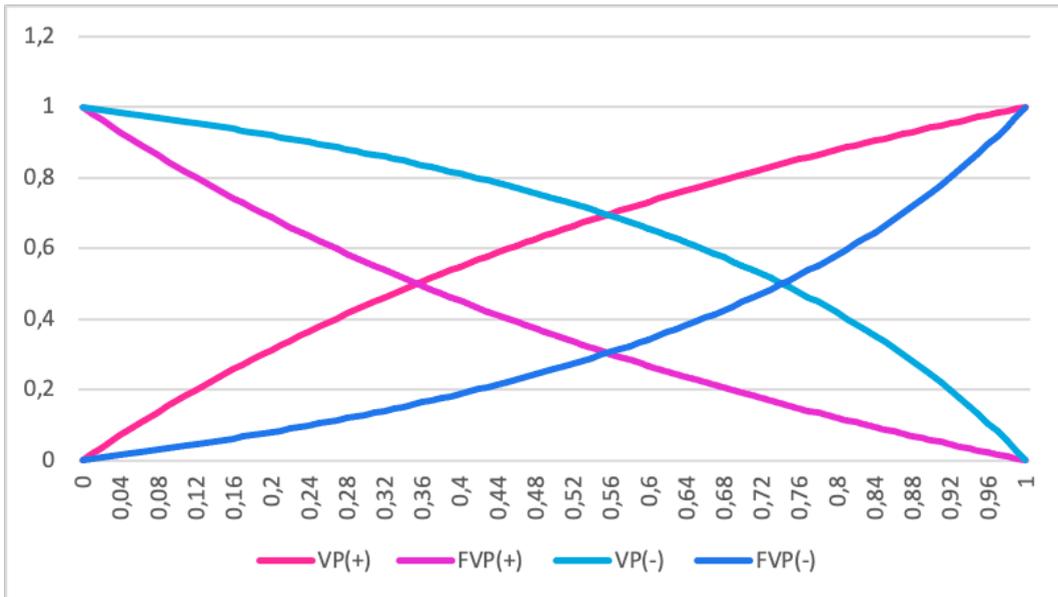


Figura 64. Validez de la resonancia magnética en la evaluación de la respuesta axilar.

#### 4.2. Respuesta axilar patológica tras la neoadyuvancia

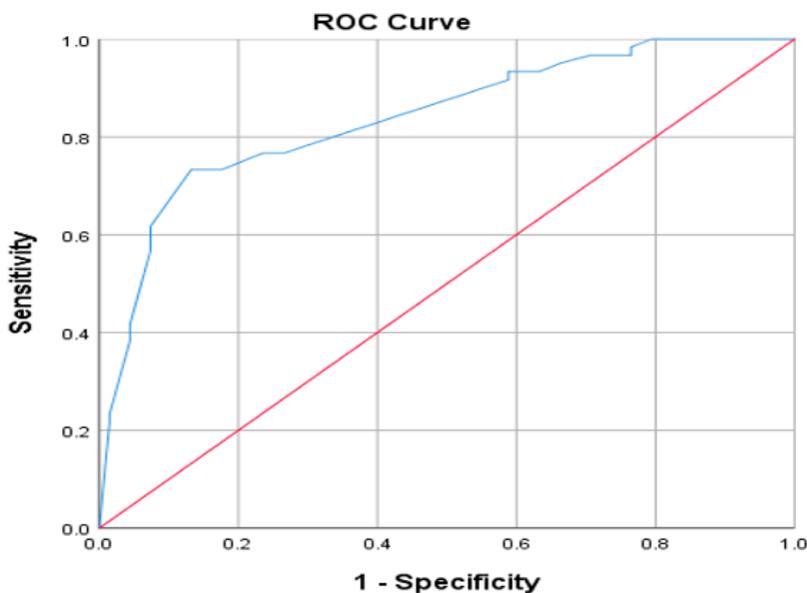
Con el objetivo de analizar los factores predictores de respuesta en este grupo de pacientes, diferenciamos las pacientes respondedoras a nivel axilar de aquellas que no experimentaron una respuesta completa en la axila. Llevamos a cabo un análisis comparativo reflejado en la Tabla 30.

Características	Pacientes n=128	% rPC axilar	No respuesta n=60	% Valor p	n=68	%	
<b>Edad</b>							ns
< 50 años	50	39,1	27	21,1	23	18	
≥ 50 años	78	60,9	33	25,8	45	35,1	
<b>Tipo de tumor inicial</b>							ns
Carcinoma Ductal	118	92,2	55	43	63	49,2	
Carcinoma Lobulillar	10	7,8	5	3,9	5	3,9	
<b>Grado Histológico</b>							ns
I	13	10,2	8	6,3	5	3,9	
II	77	60,1	31	24,2	46	35,9	
III	38	29,7	21	16,4	17	13,3	
<b>Componente intraductal</b>							ns
Si	79	61,7	34	26,6	45	35,1	
No	49	38,3	26	20,3	23	18	
<b>Invasión linfovascular</b>							p< 0,001
Si	24	18,8	9	7,1	15	11,7	
No	104	81,2	51	39,8	53	41,4	
<b>Persistencia adenopatías (ECO)</b>							p< 0,001
Si	31	24,2	6	4,7	25	19,5	
No	97	75,8	54	42,2	43	33,6	
<b>Respuesta radiológica axilar (RMN)</b>							p< 0,001
< 50%	25	19,5	4	3,1	21	16,4	
≥ 50%	103	80,5	56	43,8	47	36,7	
<b>Tratamiento axilar</b>							ns
BSGC	48	37,5	23	18	25	19,5	
BSGC+ VA	10	7,8	3	2,3	7	5,5	
VA	70	54,7	34	26,6	36	28,1	

<b>RE</b>							ns
Negativos	42	32,8	27	21,1	15	11,7	
Positivos	86	67,2	33	25,8	53	41,4	
<b>RP</b>							ns
Negativos	58	45,3	30	23,4	28	21,9	
Positivos	70	54,7	30	23,4	40	31,3	
<b>KI67</b>							ns
≤ 14%	22	17,2	10	7,8	12	9,4	
>14%	106	82,8	50	39,1	56	43,7	
<b>HER2</b>							p< 0,001
Negativo	93	72,7	32	25	61	47,7	
Positivo	35	27,3	28	21,8	7	5,5	
<b>Subtipo histológico</b>							p< 0,001
Luminal A	21	16,4	8	6,2	13	10,2	
Luminal B	49	38,3	12	9,4	37	28,9	
Her 2	35	27,3	28	21,8	7	5,5	
Triple Negativo	23	18	12	9,4	11	8,6	
<b>Seguimiento</b>							ns
Libre de enfermedad	104	81,2	53	41,4	51	39,8	
Metástasis a distancia	12	9,4	3	2,3	9	7,1	
Recidiva locorregional	7	5,5	1	0,8	6	4,7	
Otras causas (éxitus)	5	3,9	3	2,3	2	1,6	
<b>Éxitus</b>							ns
Sí	17	13,3	5	3,9	12	9,4	
No	111	86,7	55	43	56	43,7	

**Tabla 30.** Análisis comparativo de pacientes con respuesta completa patológica axilar versus no respuesta a nivel axilar.

Usando el modelo de regresión binaria multivariante, obtuvimos un 86,8% de concordancia de la valoración previa en respondedores y de 7,3% en respondedores, con un porcentaje global del 80,5%. Mediante el modelo multivariante construimos nuestra curva ROC para valorar la sensibilidad de la respuesta axilar patológica. Obtuvimos un área bajo la curva de 0,84 (IC 95% 0,77-0,91), que representa la probabilidad de que la valoración de un caso de respuesta axilar supere la valoración de un caso de no respuesta elegido aleatoriamente (Figura 65).



**Figura 65.** Análisis multivariante de sensibilidad y especificidad de la respuesta completa axilar mediante curva ROC.

#### 4.3. Tratamiento quirúrgico en mama y axila post-neoadyuvancia

La respuesta completa patológica en mama y axila del total de pacientes tratadas con neoadyuvancia por ganglios positivos al diagnóstico fue de 37/128 pacientes (28,9%). En cuanto al tratamiento quirúrgico en la mama tras neoadyuvancia en nuestra serie de pacientes con ganglios axilares positivos al diagnóstico, de las 168 pacientes estudiadas, 128 recibieron quimioterapia neoadyuvante y de ellas sólo 18 pacientes se sometieron a mastectomía (4%),

mientras el resto se beneficiaron de cirugía conservadora (110 pacientes, 86% del total). De ellas, 11 pacientes se reintervinieron para ampliación de márgenes y 7 de ellas finalmente precisaron mastectomía, con un resultado final de 103 pacientes beneficiarias de cirugía conservadora (80% del total).

Realizamos un análisis comparativo entre aquellas pacientes con cirugía conservadora que habían presentado una respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante (34 pacientes, 33%) en comparación con aquellas que presentaban enfermedad residual en la cirugía (69 pacientes, 67%). De ellas obtuvimos unos resultados similares a los obtenidos en la respuesta axilar, con una mayor respuesta a nivel mamario en pacientes con enfermedad Her-2 positivo, triple negativo y aquellos con índice de proliferación Ki67 mayor a 14%.

En cuanto a la cirugía axilar, de las 48 pacientes que fueron tratadas con BSGC tras la quimioterapia neoadyuvante (en los casos de buena respuesta a la misma), diferenciamos aquellas pacientes con resultado negativo (23 pacientes, 47,9%) de aquellas con resultado positivo (25 pacientes, 52,1%). Posteriormente, de aquellas con resultado positivo, diferenciamos entre las que se sometieron a linfadenectomía axilar (4 pacientes, 16% de las pacientes con resultado positivo) de las que no se sometieron a linfadenectomía axilar. 21 pacientes (84%) reemplazando así la cirugía radical axilar por radioterapia de niveles ganglionares.

#### **4.4. Respuesta a la neoadyuvancia en pacientes HER2 positivas**

Es importante remarcar el papel en la respuesta a la quimioterapia del subtipo Her2, el cual está representado en 35 pacientes (27,3% del total) de los cuales un 80% (28/35) obtuvieron una respuesta patológica completa en la axila, mientras que en Luminal B fue del 24,5% y en el triple negativo, 52,2%, lo que supone una diferencia significativa en la respuesta en cuanto a subtipo tumoral. 77% de las pacientes Her2 positivas que realizaron una respuesta completa axilar a la quimioterapia completaron un esquema de quimioterapia estándar + Trastuzumab como anticuerpo monoclonal aceptado para pacientes Her2. En 8 de nuestras pacientes se utilizó en neoadyuvancia quimioterapia

estándar asociada a doble bloqueo (Pertuzumab y Trastuzumab) consiguiendo una respuesta axilar completa en el 100%.

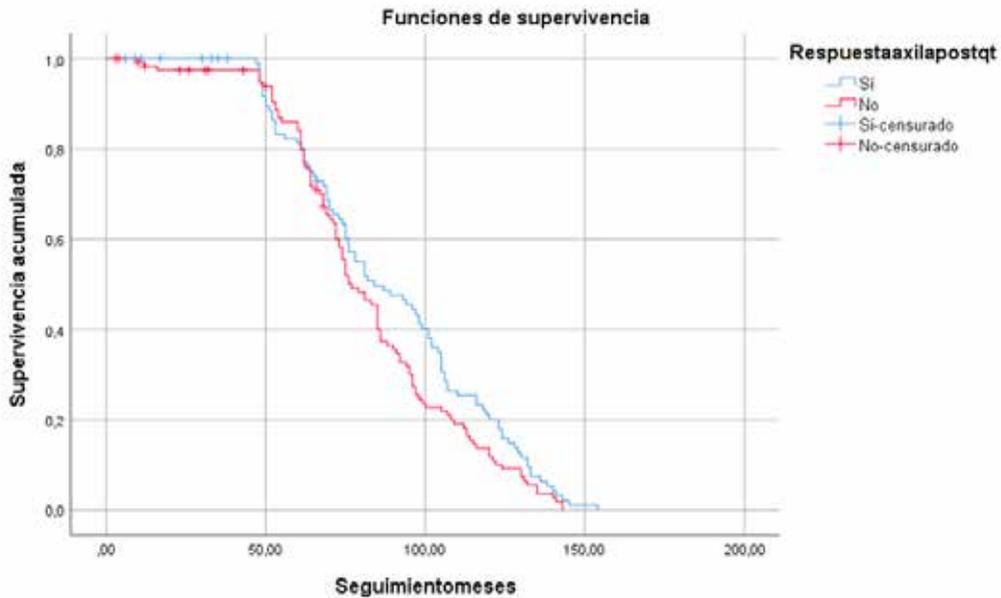
#### **4.5. Análisis del seguimiento de las pacientes con axila positiva al diagnóstico**

El seguimiento de las pacientes fue realizado en términos de mortalidad, metástasis y recidivas tanto en la mama como en la axila. La mortalidad en los 168 pacientes estudiados fue del 16,1% (27 pacientes). De las tratadas con quimioterapia fueron éxitos el 13,3% (17/128), con cirugía el 18,5% (5/27) y con hormonoterapia el 38,5% (5/13), lo cual es representativo del uso de la hormonoterapia neoadyuvante en casos menos favorables, en términos de edad y comorbilidades.

Las recidivas (locales, locorregionales o a distancia) ocurrieron en los 2 primeros años, un periodo de 0-29 meses, con una mediana de 19 meses. El seguimiento del estudio en el tiempo fue desde la fecha de intervención hasta la fecha de última consulta, desde febrero 2010 a junio 2022 (149 meses: 12,4 años) con una mediana de 86 meses y una media de 161 meses. El seguimiento desde el último paciente registrado hasta la fecha de finalización del estudio fue de 54 meses (4,5 años).

Realizamos un análisis Log-Rank en el cual objetivamos cómo la diferencia entre aquellas pacientes con respuesta patológica completa axilar tras la quimioterapia y aquellas que no responden presentan una alta asociación de forma cercana a la significación estadística ( $p < 0,087$ ), el cual se puede observar en la tabla.

Mediante el método Kaplan-Meier realizamos una estimación de la supervivencia de la distribución no paramétrica, representado mediante una curva de supervivencia con las dos variables de respuesta en la axila (pCR axilar versus no pCR) tal y como se observa en la Figura 66.



**Figura 66.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con axila positiva al diagnóstico tratadas con neoadyuvancia en función de la respuesta axilar.

53 pacientes permanecen libres de enfermedad a 12 años en el grupo de respuestas completas axilares y 51 pacientes en el grupo de enfermedad axilar residual (81,2% del total de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante). De las pacientes tratadas con quimioterapia, sólo una paciente con respuesta patológica completa en la mama y la axila (ypTON0) fue éxitus (0,7%), la cual presentó metástasis a distancia. Sólo se encontró una recidiva ganglionar en este grupo de pacientes (0,8% del total).

En cuanto al subtipo histológico de las pacientes presentamos un resumen del seguimiento en la Tabla 31.

			Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Negativo
Exitus (n=17)	QT	Respuesta Completa Axilar	1	0	2	2
		No Respuesta Axilar	2	6	0	4
Metástasis a distancia (n=12)	QT	Respuesta Completa Axilar	0	0	1	2
		No Respuesta Axilar	2	4	0	3
Recidiva Locorregional (mama y/o axila) (n=7)	QT	Respuesta Completa Axilar	0	0	0	1
		No Respuesta Axilar	0	1 (sólo mama) 2 (mama y axila)	1	1 (mama) 1 (axila)

**Tabla 31.** Seguimiento de las pacientes con axila positiva al diagnóstico tratadas con quimioterapia en función del subtipo histológico.

De las cinco pacientes fallecidas con respuesta axilar completa a la neoadyuvancia, dos eran subtipo triple negativo (una de ellas fallecida con recidiva local), mientras una de las fallecidas era Her2 positivo y una última, Luminal B. Dentro de este grupo de pacientes con respuesta axilar completa, no se encontraron casos de recidiva axilar.

Cinco casos de recidiva axilar se encontraron en pacientes con ganglios axilares positivos al diagnóstico que recibieron quimioterapia primaria (5/128: 3,9%) y dos casos de recidiva en la mama. De las recidivas axilares, tres de ellas fueron linfadenectomías axilares positivas tras la quimioterapia (60%), una paciente recidivó tras cirugía combinada (biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía axilar) y sólo una paciente en el grupo de biopsia de ganglio centinela exclusiva, asociada a radioterapia de niveles ganglionares.

El subtipo histológico fue relevante para el análisis de los resultados dado que no se encontraron recidivas axilares en las pacientes con respuesta axilar de subtipos Luminales A o Her2 positivos (siendo éste el subtipo más frecuente en este grupo de pacientes).

En cuanto al tipo de cirugía axilar, en aquellas pacientes que no respondieron a la quimioterapia, 14 pacientes tratadas mediante linfadenectomía axilar fueron éxitos (14/15 93,3%) mientras 1 paciente se sometió a ganglio centinela (1/15 6,7%) resultando 2/3 ganglios positivos y asociando radioterapia adyuvante. De éstas, una paciente falleció por metástasis, y otra presentó recidiva a nivel ganglionar axilar y mediastínico.

En cuanto a las recidivas en este subgrupo de pacientes, 9 pacientes presentaron metástasis a distancia y todas ellas tras linfadenectomía (100%) y 1 de ellas tras biopsia de ganglio centinela que resultó positivo. Las recidivas locorregionales ocurrieron en 6 pacientes, de estas, 5 pacientes fueron tratadas con linfadenectomía axilar (83,3%) y sólo una con ganglio centinela (16,7%).

En aquellas pacientes que sí respondieron a la quimioterapia a nivel axilar, 5 pacientes fueron éxitos, el 100% de ellas tras linfadenectomía axilar. En cuanto a las recidivas tras biopsia de ganglio centinela sin vaciamiento axilar, una paciente presentó metástasis a distancia y otra recidiva locorregional (1/128: 0,8%).

### **5. Factores pronósticos y predictivos de afectación axilar (ypN+) en las pacientes con axila negativa al diagnóstico (cN0)**

Escogemos a las pacientes con axila negativa al diagnóstico (cN0) tratadas con quimioterapia, los cuales representan un total de 99 pacientes, que corresponden a un 43,6% de la muestra. En nuestro estudio escogimos pacientes estadio II para tener una muestra comparable y representativa, por lo que estas pacientes cN0 presentan un tamaño tumoral inicial (cT) a partir de los 2 centímetros (cT2) en adelante, excluyendo aquellos casos de carcinoma inflamatorio (cT4d).

## 5.1. Estadificación axilar post-neoadyuvancia

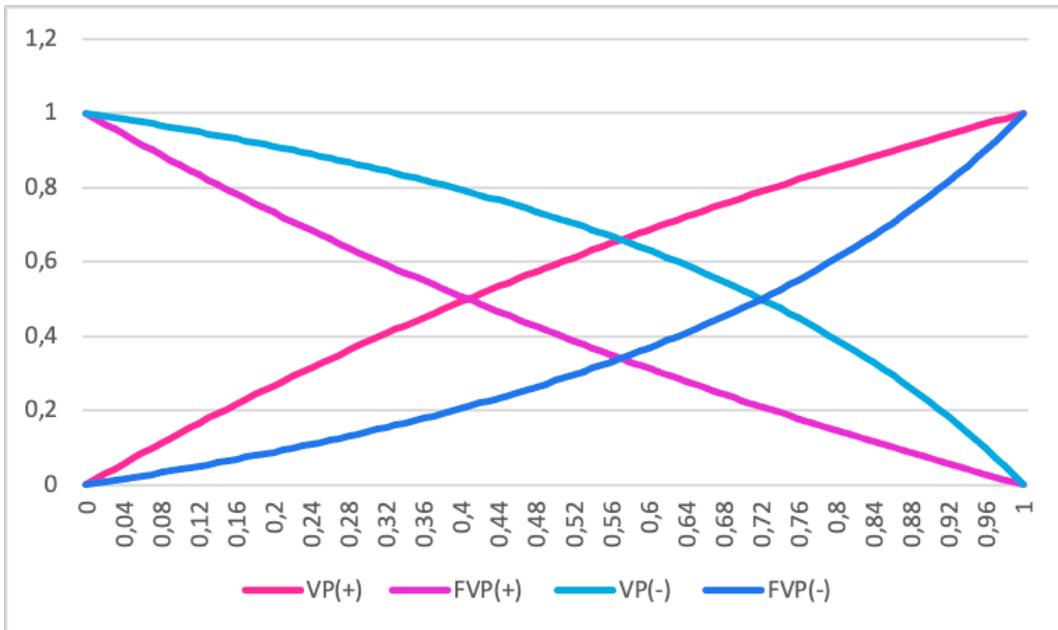
### 5.1.1. Validez diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela post-neoadyuvancia

Diseñamos una tabla de contingencia con las pacientes sometidas a BSGC post-neoadyuvancia en las pacientes con axila negativa. Para ello utilizamos la probabilidad del suceso contrario en un suceso condicionado. Para realizar nuestro estudio escogimos aquellas pacientes (13 en total) en las cuales se realizó BSGC post-neoadyuvancia y posteriormente vaciamiento axilar si el ganglio centinela resultaba positivo, combinándolas con aquellas en las cuales se había realizado ambas cirugías (BSGC + vaciamiento) de forma simultánea como estudio de validación, presentando como resultados una alta sensibilidad (83%) con una baja especificidad (43%) y una baja tasa de falsos negativos (17%). Presentamos los resultados obtenidos en la Tabla 32.

LA/GC	Positivo	Negativo	Total	Sensibilidad	0,83
Positivo	5	1	6	Especificidad	0,43
Negativo	4	3	7	Falsos Positivos	0,57
Total	9	4	13	Falsos Negativos	0,17

**Tabla 32.** Validez diagnóstica de la BSGC postneoadyuvancia.

Para el cálculo de valores predictivos y negativos aplicamos los teoremas de Bayes y de probabilidad total. A continuación, podemos observar el gráfico con los resultados en la Figura 67.



**Figura 67.** Validez diagnóstica de la biopsia de ganglio centinela en cN0.

Si comparamos los resultados de validación de la BSGC como herramienta de estadificación axilar tras la neoadyuvancia, observamos cómo en pacientes con ganglios positivos al diagnóstico, presentan una mayor sensibilidad (90% versus 83%), mayor especificidad (60% versus 43%), así como menor tasa de falsos negativos (10% versus 17%), lo cual es una muestra de la fiabilidad de esta técnica incluso en pacientes con afectación axilar pre-neoadyuvancia (cN+).

### 5.1.2. Tasa de detección del ganglio centinela

En la muestra de pacientes con axila negativa al diagnóstico, la técnica de biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia se pudo realizar en todas las pacientes, con una tasa de detección del 100% en este grupo de pacientes.

En aquellos casos en los que se realizó BSGC y ésta resultó negativa (37/99 37,3%) se trataron únicamente con exéresis de ganglio centinela, sin precisar radioterapia ganglionar adyuvante dado que eran cN0. Sin embargo, en 8 pacientes se realizó linfadenectomía axilar directamente (o tras GC sin esperar el resultado) y resultaron negativas para malignidad, por lo tanto, estas linfaden-

nectomías (8 de las 24 linfadenectomías realizadas en este subgrupo, 33,3%) podrían haberse evitado.

### 5.1.3. Estadificación axilar por subtipo tumoral en función de la respuesta radiológica

En el análisis multivariante, no existen diferencias estadísticamente significativas en la respuesta axilar teniendo en cuenta el subtipo tumoral y la respuesta radiológica en la resonancia magnética. Sin embargo, como la respuesta por RMN está más asociada con la respuesta patológica en la axila en aquellas pacientes Her2 positivas y Triple Negativas, al contrario que en los subtipos Luminales A y B. Los datos están reflejados en la Tabla 33.

En los casos de enfermedad residual (ypN+), se realizó linfadenectomía axilar en 16 pacientes (directamente o tras GC sin esperar el resultado), que constituyen un 16,2% del total. Sin embargo, 38 pacientes con resultado de GC positivo (38/99: 38,4%) evitaron la linfadenectomía axilar incluso con GC positivos, teniendo en cuenta que se realizó doble contraste y que en todas ellas se escindieron un mínimo de 3 GC y el resultado era de sólo 1 ganglio positivo o 2 ganglios con micrometástasis). Todas las pacientes con enfermedad en la axila postneoadyuvancia (ypN+) recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia de niveles ganglionares.

Subtipo	Respuesta >50%		Respuesta ≤ 50%		Total
	ypN0	ypN+	ypN0	ypN+	
Luminal A	2	11	4	9	26 (26,3%)
Luminal B	9	13	5	11	38 (38,4%)
Her2 positivo	6	3	3	1	13 (13,1%)
Triple Negativo	10	5	6	1	22 (22,2%)
<b>Total</b>	27 (27,3%)	32 (32,3%)	18 (18,2%)	22 (22,2%)	99 (100%)

**Tabla 33.** Estadificación axilar por subtipos según la respuesta radiológica por RMN.

## 5.2. Respuesta axilar patológica tras la neoadyuvancia

Llevamos a cabo un análisis comparativo para determinar los factores de afectación axilar (ypN+) en este subgrupo de pacientes. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 34.

Características	Pacientes n=99	% Afectación axilar (ypN+)	No afectación axilar (ypN0) n=54	% Valor p		
				n=45	%	
<b>Edad</b>						ns
< 50 años	57	57,6	32	32,3	25	25,3
≥ 50 años	42	42,4	22	22,2	20	20,2
<b>Tipo de tumor inicial</b>						ns
Carcinoma Ductal	87	87,9	44	44,5	43	43,4
Carcinoma Lobulillar	12	12,1	10	10,1	2	2
<b>Grado Histológico</b>						ns
I	33	33,3	19	19,2	14	14,1
II	32	32,3	24	24,2	8	8,1
III	34	34,4	11	11,1	23	23,3
<b>Componente intraductal</b>						ns
Si	60	60,6	38	38,4	22	22,2
No	39	39,4	16	16,2	23	23,2
<b>Invasión linfovascular</b>						ns
Si	12	12,1	8	8,1	4	4
No	87	87,9	46	46,5	41	41,4
<b>Respuesta AP mama</b>						p<0,001
pCR	35	35,4	12	12,1	23	23,3
no pCR	64	64,6	42	42,4	22	22,2
<b>Tratamiento mama</b>						ns
T	84	84,8	45	45,4	39	39,4
MS	15	15,2	9	9,1	6	6,1
<b>Tratamiento axila</b>						ns
BSGC	75	75,8	38	38,4	37	37,4
BSGC+ VA	10	10,1	7	7,1	3	3
VA	14	14,1	9	9,1	5	5
<b>RE</b>						ns
Negativos	28	28,3	9	9,1	19	19,2

Positivos	71	71,7	45	45,4	26	26,3	
<b>RP</b>							ns
Negativos	31	31,3	11	11,1	20	20,2	
Positivos	68	68,7	43	43,4	25	25,3	
<b>Ki67</b>							ns
>14%	67	67,7	33	33,3	34	34,4	
≤ 14%	32	32,3	21	21,2	11	11,1	
<b>HER2</b>							p<0,001
Negativo	86	86,9	50	50,5	36	36,4	
Positivo	13	13,1	4	4	9	9,1	
<b>Subtipo histológico</b>							ns
Luminal A	26	26,3	20	20,2	6	6,1	
Luminal B	38	38,3	24	24,2	14	14,1	
Her 2	13	13,1	4	4	9	9,1	
Triple Negativo	22	22,3	6	6,1	16	16,2	
<b>Seguimiento</b>							ns
Libre de enfermedad	94	95	53	53,6	41	41,4	
Metástasis a distancia	2	2	0	0	2	2	
Recidiva locorregional	2	2	1	1	1	1	
Otras causas (éxitus)	1	1	0	0	1	1	
<b>Éxitus</b>							ns
Sí	4	4	0	0	4	4	
No	95	96	54	54,6	41	41,4	

**Tabla 34.** Análisis comparativo de pacientes con afectación axilar tras la neoadyuvancia versus no enfermedad residual axilar.

### 5.3. Tratamiento quirúrgico en mama y axila postneoadyuvancia

En cuanto al tratamiento quirúrgico en la mama tras neoadyuvancia en las pacientes con axila negativa al diagnóstico, de las 99 pacientes tratadas con quimioterapia, 83 pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora (83,8%) mientras que sólo 16 pacientes se sometieron a mastectomía (16,2%). De ellas, 10 pacientes se reintervinieron para ampliación de márgenes y 2 de ellas finalmente precisaron mastectomía por márgenes afectados, con un resultado final de 81 pacientes beneficiarias de cirugía conservadora (81,8% del total) y 18 mastectomías (18,2%).

En cuanto al tipo de tratamiento neoadyuvante, 12 pacientes tratadas con quimioterapia presentaban subtipo Her2 positivo, por lo que se añadió a la neoadyuvancia Trastuzumab, presentando pCR en 9 de ellas (75%). Sólo una de las pacientes de la muestra fue tratada con quimioterapia asociada a doble bloqueo (Pertuzumab y Trastuzumab) obteniendo una respuesta patológica completa (100%).

En cuanto a la cirugía axilar, de las 78 pacientes que fueron tratadas con BSGC tras la quimioterapia neoadyuvante, diferenciamos aquellas pacientes con resultado negativo (37 pacientes, 37,4%) de aquellas con resultado positivo (38 pacientes, 38,4%). Posteriormente, de aquellas con resultado positivo, diferenciamos entre las que se sometieron a linfadenectomía axilar (10 pacientes, 3 de ellas tras BSGC que corresponden a 26,3% de las positivas) de las que no se sometieron a linfadenectomía axilar. 75 pacientes (75,8%) del total reemplazaron así la cirugía radical axilar por radioterapia de niveles ganglionares.

#### **5.4. Análisis del seguimiento de las pacientes con axila negativa al diagnóstico**

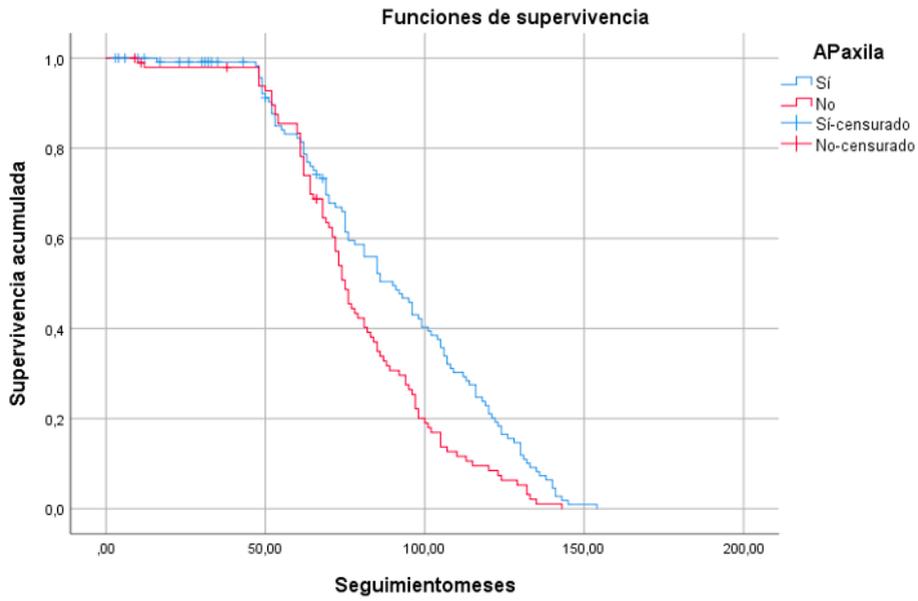
94 pacientes del grupo de pacientes cN0 al diagnóstico tratados con quimioterapia neoadyuvante, permanecen libres de enfermedad a 12 años (94,9%). En cuanto a los fallecimientos por subtipo molecular, 2 de ellos sucedieron en las pacientes Triple Negativo y los otros 2 en Luminal (A y B respectivamente). En cuanto a las recidivas axilares, 1 de ellas ocurrió en pacientes con subtipo Triple Negativo a pesar de que presentaron respuesta a nivel axilar (ypN0), constituyendo un 1% de recidivas en el total de pacientes. Otra recidiva axilar ocurrió en aquellas pacientes que no presentaron respuesta a nivel axilar tras la neoadyuvancia (ypN+). Teniendo en cuenta ambas recidivas, el porcentaje de recaída axilar en las pacientes sin afectación axilar al diagnóstico fue de un 2% del total. En la Tabla 35, resumimos el seguimiento en función de la afectación axilar post-neoadyuvancia diferenciándolo por subtipos tumorales.

			Luminal A	Luminal B	Her2	Triple Negativo
Exitus (n=4)	QT	ypN0	1	1	0	2
		ypN1	0	0	0	0
Metástasis a distancia (n=2)	QT	ypN0	0	1	0	1
		ypN1	0	0	0	0
Recidiva locorregional (n=2)	QT	ypN0	0	0	0	1
		ypN1	0	1	0	0

**Tabla 35.** Seguimiento de las pacientes con axila negativa al diagnóstico tratadas con quimioterapia en función del subtipo histológico.

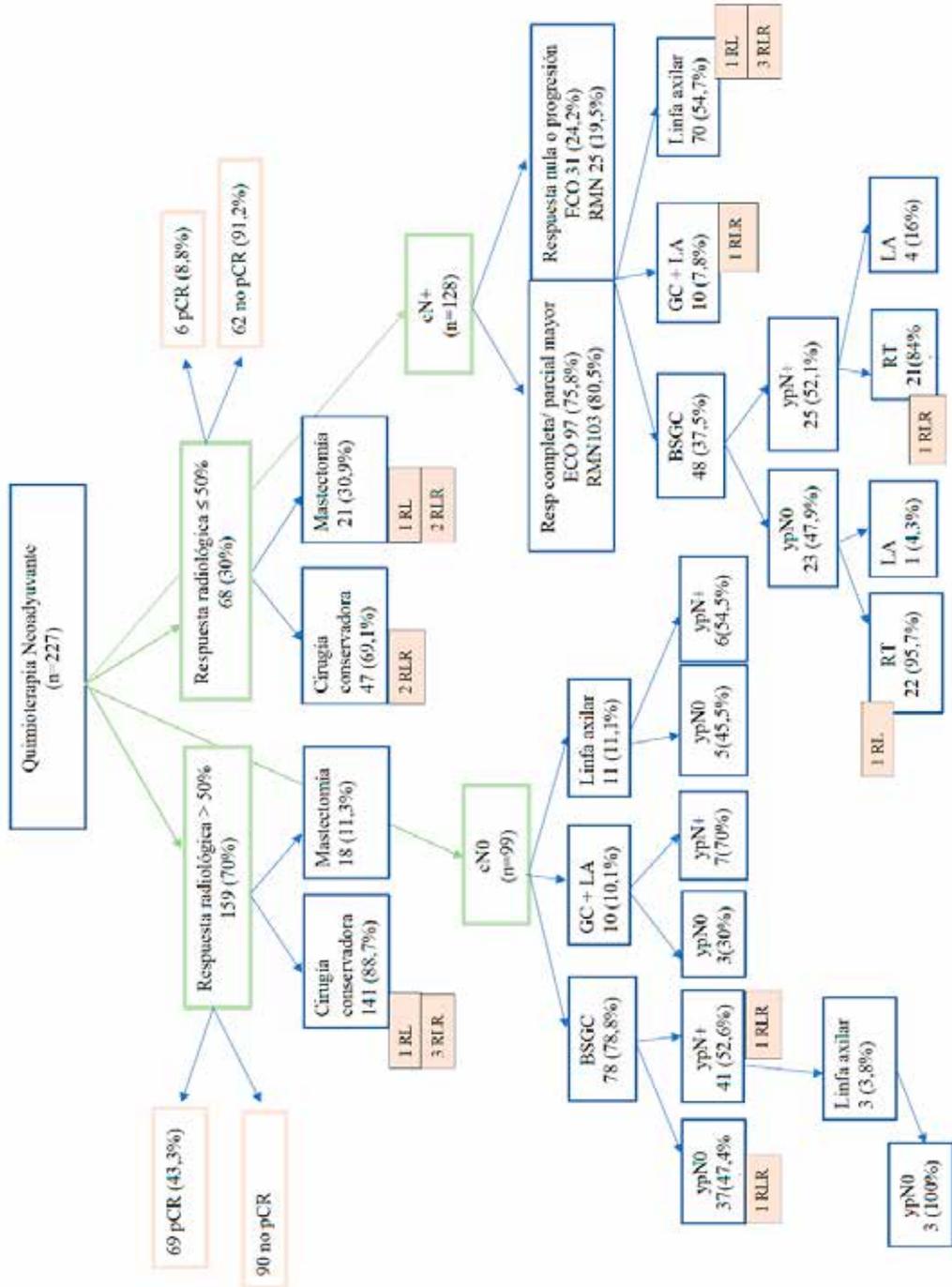
Realizamos un análisis de Log-Rank en el cual objetivamos cómo la diferencia entre aquellas pacientes con ausencia de enfermedad axilar tras la quimioterapia en pacientes previamente cN0 y aquellas que no responden, presentando una alta asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,002$ ).

Mediante el método Kaplan-Meier realizamos una estimación de la supervivencia de la distribución no paramétrica, representado mediante una curva de supervivencia con las dos variables de respuesta en la axila (ausencia de enfermedad axilar versus persistencia de enfermedad a nivel axilar, tal y como se observa en la Figura 68.

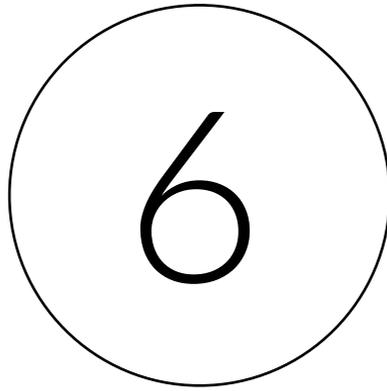


**Figura 68.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con axila negativa al diagnóstico tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

## 6. Algoritmo de manejo postquimioterapia en función de la respuesta y el tratamiento quirúrgico en mama y axila



**Figura 69.** Esquema de tratamiento en función de la respuesta a la neoadyuvancia y el tipo de cirugía, asociando recidivas locales (RL) y locorreionales (RLR).



## DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

---

El manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama ha experimentado en las últimas décadas cambios importantes, especialmente los estadios más avanzados que previamente estaban destinados a someterse de inicio a cirugías más radicales (mastectomías para control local y linfadenectomías axilares en el control regional) quedando relegada la cirugía conservadora (tumorectomías en la mama y en la axila biopsia selectiva de ganglio centinela) sólo a aquellas pacientes con carcinoma de mama estadio I iniciales de tamaño <2cms en la mama sin adenopatías axilares al diagnóstico (cN0).

La tendencia actual es la combinación de cirugías cada vez más conservadoras con tratamientos adyuvantes (principalmente radioterapia) como alternativa a la mastectomía, los cuales han demostrado resultados comparables tanto desde el punto de vista oncológico como de resultado estético y secuelas físicas<sup>50,342-343</sup>.

Sin embargo, en las pacientes a partir de estadio II ha sido la neoadyuvancia con quimioterapia, la pieza clave en un cambio de paradigma que constituye la base principal de este trabajo de investigación. El mejor conocimiento de la biología tumoral ha permitido ampliar las indicaciones, con el objetivo de conseguir respuestas al tratamiento que permitan una cirugía conservadora tanto en la mama como en la axila, siendo la afectación de los ganglios axilares al diagnóstico, una de las principales indicaciones de neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama<sup>344</sup>.

Este trabajo surgió para analizar las tasas de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en nuestra serie de pacientes, tanto en mama como en axila, así como analizar los factores predictores de respuesta al tratamiento neoadyuvante, valorando las recidivas locales y/o locorregionales con un largo periodo de seguimiento.

## 1. Quimioterapia neoadyuvante y respuesta patológica completa en la mama

El tratamiento sistémico primario con quimioterapia se usa en la actualidad en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado<sup>198,256,259</sup> y cada vez más en estadios iniciales. La neoadyuvancia se utiliza en los mismos casos en los que, de inicio, la adyuvancia con quimioterapia sabemos que estaría indicada, dado que se ha demostrado que invertir el orden del tratamiento no influye en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad<sup>49,259</sup>. Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante tiene varias ventajas con respecto a administrar el tratamiento de forma adyuvante, como son la reducción del tamaño tumoral o “downstaging” (y por ende conseguir mayores tasas de cirugía conservadora de la mama), controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, y valorar la respuesta o quimiosensibilidad del tumor “in vivo”. Está demostrado que la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es un factor predictor a largo plazo con información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios de adyuvancia que proporcionan resultados a 5-10 años<sup>187,345</sup>. Por ello, hemos decidido testar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en nuestra serie, con un seguimiento por encima de los 5 años.

### 1.1. Factores pronósticos y predictivos de respuesta patológica completa

Existen diferentes factores asociados a la respuesta patológica completa tras neoadyuvancia, entre los que se encuentran el grado histológico pobremente diferenciado, RE negativos, RP negativos, Ki67 elevado<sup>198,346-347</sup>. En nuestro estudio, realizamos un análisis comparativo de aquellas pacientes en las cuales se obtiene una respuesta patológica completa tras la quimioterapia (75 pacientes, 33% del total) y aquellas que no responden de forma completa. Encontramos como factores predictivos de respuesta, con asociación estadísticamente significativa: la respuesta axilar postneoadyuvancia, los receptores de estrógenos negativos, la sobreexpresión de Her2 y el subtipo histológico (en concreto el Her2 positivo).

### 1.1.1. Tipo histológico

En diferentes estudios publicados se ha demostrado que las tasas de pCR dependen de la histología o el subtipo molecular. En cuanto a la histología, el carcinoma lobulillar infiltrante presenta una menor tasa de respuesta si lo comparamos con el subtipo más frecuente (carcinoma no especial o antes llamado ductal infiltrante). En nuestro estudio el CLI representa el 9,7% del total de pacientes tratadas con quimioterapia y sólo un 2,6% de ellas presentaron una respuesta patológica completa. A largo plazo, sin embargo, se obtienen mejores resultados en términos de SLR y SG<sup>348</sup>. Ninguno de estos pacientes, en nuestro estudio, fue éxitus o presentó recidiva (locorregional o metástasis a distancia).

### 1.1.2. Estadío ganglionar axilar

Cortázar et al<sup>43</sup> en su estudio de 11955 pacientes provenientes de 12 EC internacionales, demostraron que la erradicación del tumor tanto de la mama como de la axila (ypT0 ypN0) se asociaba con mejores tasas de SLE que la erradicación del tumor sólo en la mama. Desde este momento se adoptó la definición de respuesta patológica completa a aquellas pacientes que, tras la neoadyuvancia, presentaron una respuesta tanto en mama como en axila. En nuestro estudio la tasa de pCR (ypT0ypN0) se presenta en 60 pacientes de aquellas tratadas con quimioterapia neoadyuvante (26,4%), lo cual constituye un 80% de las pacientes con respuesta completa patológica en la mama y demuestra una fuerte asociación estadística ( $p < 0,001$ ), así como algunos estudios afirman que pacientes con afectación residual en la axila presentan un peor pronóstico<sup>253</sup>. El estadio ganglionar axilar después de la quimioterapia neoadyuvante sí tiene implicación pronóstica. En un análisis retrospectivo, los pacientes que presentan respuesta axilar a la neoadyuvancia, tienen mejor pronóstico incluso con la presencia de enfermedad residual en la mama<sup>254</sup>.

### 1.1.3. Subtipo molecular

Si comparamos nuestros resultados con la literatura, observamos que las tasas de pCR en los estudios publicados en los años del estudio son muy variables, situándose alrededor de 16-50%<sup>43,349-353</sup>, tasas que aumentan mucho más en aquellas pacientes que reciben tratamiento antiHer2 (60-83%)<sup>353-357</sup>. En nuestro estudio las tasas de respuesta patológica completa en mama y axila del subtipo Her2 positivo constituye un 51,7% del total (de los cuales 30% fueron Her2 enriched), mientras que aquellas con subtipo triple negativo constituyeron un 26,7% y el subtipo luminal B un 18,3%. El subtipo Luminal A fue el que menos frecuentemente presentó una pCR, en sólo un 3,3% de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Esta ventaja podría deberse a varios motivos, como que el subtipo Her-2 positivo y Triple Negativo es más numeroso en las pacientes que reciben neoadyuvancia si lo comparamos con aquellas que se trataron con cirugía de inicio, dado que son fenotipos moleculares de mayor riesgo con gran implicación pronóstica en caso de pCR tras la neoadyuvancia, así como las pacientes Luminal B presentaban ciertas características inmunohistoquímicas favorables para la respuesta, como un Ki67 elevado o un grado histológico pobremente diferenciado. Nuestros resultados, por lo tanto, corroboran que la respuesta a la neoadyuvancia en términos de pCR están más relacionadas con el subtipo molecular, o la expresión de marcadores tumorales, y no tanto con las características del tumor como el grado histológico o el tipo tumoral, que en ningún análisis aparecen como factores pronósticos estadísticamente significativos.

### 1.1.4. Índice de proliferación Ki67

En cuanto al índice de proliferación Ki67, se ha establecido como factor pronóstico post-tratamiento, observando que niveles elevados (por encima del 14%) tras QTNA en pacientes con RH+ y enfermedad residual se correlacionaban con mayor riesgo de mortalidad y recidiva<sup>195</sup>. En nuestro estudio, la respuesta patológica presenta una asociación importante con la pCR en la mama ( $p=0,064$ ), no así en la axila.

### 1.1.5. Invasión linfovascular

La invasión linfovascular (ILV) se refiere a la presencia de células tumorales en los linfáticos o vasos sanguíneos, lo cual ha demostrado promover la diseminación metastásica a ganglios axilares o a órganos a distancia<sup>357</sup>. Hamy et al<sup>358</sup> analizaron 1033 pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que presentaron ILV en un 29,2% de las piezas quirúrgicas demostrando que la ILV post-NAC se relacionaba con peor SLE ( $p < 0,001$ ). Este estudio concluyó que la ILV post-NAC es un factor predictor independiente de SLE, SG, SLR y SLRD. Liu et al<sup>359</sup> demostraron una asociación significativa con SLP y SG ( $p < 0,01$ ). Estratificado por subtipos, aquellos con RH+ o Her2+ sin ILV presentaron la tasa más favorable de SLP o SG comparado con aquellos cánceres con ILV y subtipo triple negativo que presentaron la peor tasa de SLP o SG. En nuestro estudio, la invasión linfovascular presenta una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con la respuesta patológica completa tanto en la mama como en axila, por lo que consideramos este marcador pronóstico asociado con peor resultado en aquellas pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

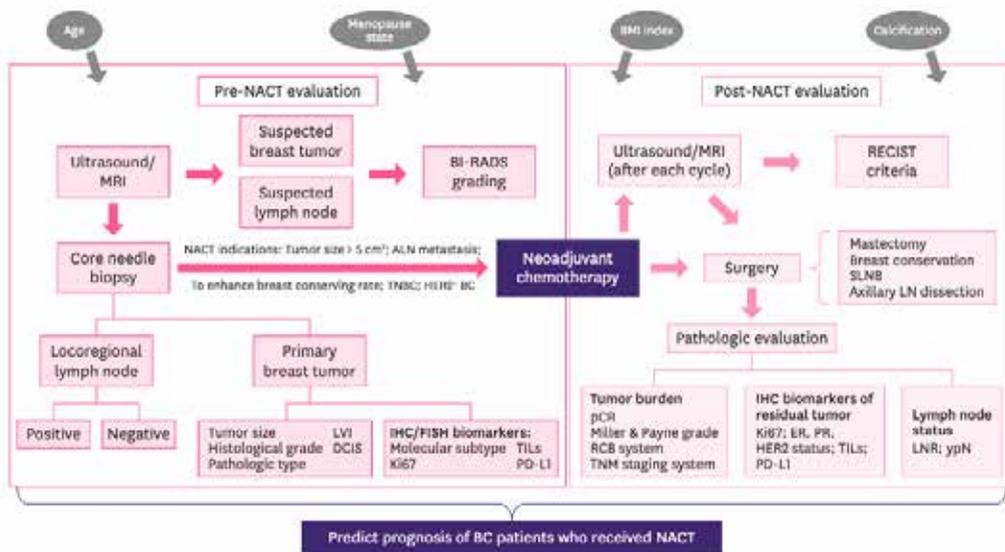
### 1.2. Empleo de la resonancia magnética para la valoración de respuesta mamaria a la neoadyuvancia

En cuanto al uso de la RMN para valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, actualmente considerada como el método de elección para la valoración de la respuesta en la mama, dado que permite valorar no sólo el cambio de diámetro tumoral sino también el tipo de respuesta: concéntrica, parcheada o en nidos celulares. Según los diferentes criterios empleados para definir la presencia de enfermedad residual la RMN tiene como limitaciones tras la neoadyuvancia la infraestimación o sobreestimación del tamaño tumoral radiológico. En nuestro estudio, la RMN en la mama presentaba buenos resultados, a pesar de no encontrarse asociación estadísticamente significativa con la tasa de respuestas patológicas completas. La RMN tiene una alta sensibilidad para valorar la tasa de pCR a la neoadyuvancia (91%) y una baja especificidad (43%). La tasa de falsos negativos fue baja, del 9%, lo cual se corresponde con

la literatura<sup>360-361</sup>, siendo especialmente eficaz en los casos de tumores triple negativo y Her2 positivo<sup>362</sup>. En nuestro estudio podemos considerar la RMN como una herramienta suficientemente útil para predecir pCR en las pacientes con cáncer de mama tras neoadyuvancia.

### 1.3. Manejo del cáncer de mama postquimioterapia neoadyuvante

Li et al<sup>363</sup> proponen un algoritmo de evaluación que es el que resume, como en nuestro estudio, el proceso de evaluación clínica de las pacientes con cáncer de mama antes y después de la neoadyuvancia. Lo encontramos representado en la Figura 70.



**Figura 70.** Algoritmo diagnóstico-terapéutico de pacientes con cáncer de mama antes y después de la neoadyuvancia.

### 1.4. Implicaciones de la reducción del tamaño tumoral post-quimioterapia

La reducción del tamaño tumoral permitió mayores tasas de cirugías conservadoras, por lo que es muy importante el papel del radiólogo para el marcaje previo al inicio de la neoadyuvancia de las lesiones palpables ante la posibilidad de que tras la neoadyuvancia se conviertan en lesiones no palpables o desaparez-

can por completo<sup>364-366</sup>. En nuestro centro, el marcaje de los tumores previos a la neoadyuvancia se realizó con marcador hidrófilo que posteriormente nos ayudó para valorar la respuesta radiológica. En caso de, tras la neoadyuvancia, no objetivarse o presentar realces asociados, optamos por marcaje guiado por arpón. En cuanto a cirugías para ampliación de márgenes en nuestro estudio fueron debido probablemente a las dificultades intrínsecas a la resección quirúrgica postneoadyuvancia: tumores no palpables con fibrosis asociada sin claro realce patológico que tiende a infraestimar por tanto los márgenes de resección que en caso de neoadyuvancia deben ser mayores que en las cirugías conservadoras primarias (márgenes < 1mm se consideran afectados, próximos de 1-9mm y libres > 10mm). La afectación de márgenes quirúrgicos es un factor conocido de riesgo de recidiva local, aun así, existen multitud de estudios de control locorregional del cáncer de mama en los cuales se tiene en cuenta el tipo molecular y la respuesta a la neoadyuvancia como factores predictores de recidiva locorregional<sup>351,367-368</sup>, en los cuales se demuestra que las pacientes que se someten a cirugía conservadora tras quimioterapia neoadyuvante presentan excelentes tasas de SLR a 5 años (97,2% RH+Her2-; 96,1% RH+Her2+; 94,4% RH-Her2+; y 93,4% (RH+Her2-)<sup>352</sup>. En nuestro estudio las recidivas locorregionales fueron muy escasas y llama la atención cómo en aquellas pacientes que presentan pCR se sitúan en un 0,4% del total de las pacientes, lo cual se encuentra por debajo de los resultados publicados en la literatura. La supervivencia global fue exitosa, del 90,7%; 97,3% en aquellas que presentan pCR tras la neoadyuvancia y 87,5% en las que no responden, siendo esta asociación cercana pero no estadísticamente significativa ( $p=0,157$ ).

Existen estudios prometedores que proponen la eliminación de la cirugía en la mama en aquellas pacientes que responden a la neoadyuvancia. A finales de 2022 se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico<sup>369</sup> que involucraba a 50 pacientes de subtipos triple negativo o Her2 positivo en los cuales tras la neoadyuvancia (si presentaban respuesta radiológica completa) se realizaba biopsia con aguja de vacío asistida por imagen, en lugar de cirugía. Ésta dio como resultado respuesta patológica completa en 31 pacientes (62%) y con un seguimiento de 26,4 meses ninguna paciente ha presentado recidivas locales, tampoco presentaron efectos adversos. Es por tanto una posibilidad

que podría ser tomada en cuenta en pacientes altamente seleccionadas, con resultados prometedores.

### 1.5. Tratamiento quirúrgico post-neoadyuvancia

Tras la neoadyuvancia, el tratamiento conservador se pudo realizar en un 82,8% de las pacientes, que de ese modo evitaron la mastectomía, la cual implica mayor morbilidad, y en general mayor dolor y secuelas físicas, peor resultado cosmético y peor imagen corporal, aunque no se han encontrado diferencias en cuanto a calidad de vida, siempre que la mastectomía lleve asociada reconstrucción<sup>370-371</sup>. De ellas, el 89,3% de las pacientes con pCR fueron tratadas mediante tumorectomía, así como un 79,6% en aquellas pacientes que no experimentaron una respuesta patológica completa a la neoadyuvancia. Este porcentaje ha cambiado en el tiempo, dado que previamente a la neoadyuvancia las pacientes a partir del estadio II se trataban directamente con mastectomía. En la búsqueda bibliográfica, observamos que, en los estudios publicados con quimioterapia neoadyuvante, las tasas de cirugía conservadora se encuentran en niveles más bajos que los que presentamos<sup>372</sup>.

En nuestro estudio, la mastectomía queda reservada para un 17,2%, y fue más frecuente en aquellos casos sin pCR. En los casos de tumores multicéntricos o con persistencia en imagen de enfermedad residual de gran volumen, optamos por priorizar la cirugía conservadora de la mama optando por técnicas de cirugía oncoplástica (principalmente mastectomías con patrón de reducción) que permiten un buen resultado estético, aunque en la mayoría de casos precisan de simetrización contralateral. Las pacientes con tumores cT4d (carcinoma inflamatorio) fueron excluidas de nuestro estudio, dado que no se consideran candidatas a cirugía conservadora de la mama, así como si existe afectación axilar al diagnóstico, optamos por linfadenectomía. El resto de estadios T fue incluido y gran parte pudo ser rescatado para tratamiento conservador. Hay que tener en cuenta que el tratamiento conservador en la mama postneoadyuvancia siempre va acompañado de radioterapia adyuvante con sobreimpresión ("boost") en la zona de tumorectomía, lo cual contribuye a obtener mayores tasas de supervivencia<sup>373</sup>.

Existen pocos estudios que demuestren la verdadera tasa de conversión de mastectomía a cirugía conservadora de la mama debido a la quimioterapia neoadyuvante<sup>374-375</sup>. En nuestro estudio, hemos valorado la reducción del tamaño tumoral en las 227 pacientes tratadas con quimioterapia comparando el tamaño prequimioterapia (cT) con el tamaño de la pieza definitiva en la resección quirúrgica (ypT), observando que la respuesta a la quimioterapia es satisfactoria, con un 63% de pacientes que disminuyen el tamaño tumoral igual o por encima del 50% del tamaño inicial gracias al tratamiento (si incluimos respuestas patológicas completas y respuestas parciales mayores en la pieza definitiva).

### **1.6. Impacto de la pCR en el seguimiento en función del subtipo histológico**

El mayor metaanálisis que investiga el significado de la pCR tras neoadyuvancia consta de 52 estudios (27895 pacientes)<sup>376</sup>. Según este estudio, la pCR está asociada con una mayor SLE y este hecho es estadísticamente significativo en pacientes con cáncer de mama triple negativo, Her-2 positivo y con menor impacto en pacientes con RH positivos.

Las pacientes con enfermedad residual en la mama tras neoadyuvancia presentan mayor porcentaje de metástasis (5,3%), recidiva locorregional (3,6%) y una mayor tasa de fallecimientos (8,4%), si las comparamos con aquellas pacientes que sí presentan una respuesta patológica completa (respectivamente 0,9%, 0,4% y 0,9%) Esta asociación no es estadísticamente significativa, sin embargo la relación con los fallecimientos, la respuesta patológica completa se asocia con un menor porcentaje de fallecimientos de forma cercana a la significación estadística ( $p= 0,157$ ). El pobre pronóstico de los subtipos triple negativo y HER-2 positivo/RH negativos se explicaría por la alta probabilidad de recaída en estas pacientes cuando no consiguen la pCR, siendo los pacientes triple negativos que no alcanzan la respuesta completa patológica, los que presentan mayores tasas de recidivas, metástasis y/o fallecimientos<sup>262,377</sup>.

En el estudio GeparDuo<sup>263</sup>, un pequeño subgrupo de pacientes con subtipo Luminal que tenían una baja probabilidad de conseguir una pCR, presentaba

un pronóstico excelente, mientras que las pacientes Her2 positivas sólo tenían un buen pronóstico cuando conseguían una pCR. Las pacientes con subtipo Luminal A presentaban una SLE a 5 años del 85%, independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia, mientras que la tasa de supervivencia en pacientes con tumores triple negativo o Her2 positivo era significativamente diferente según la respuesta. La SLE en el subtipo Triple Negativo fue del 90% en el grupo con pCR versus 50% en el grupo de no respondedores.

Al realizar el análisis del seguimiento de las pacientes en función del subtipo histológico, podemos observar cómo las pacientes que presentan eventos (fallecimientos, metástasis a distancia o recidivas locorregionales), presentan respuesta que coincide tanto en la mama (ypTONx) como en la axila (ypTOypN0). De ellas, obtenemos que los fallecimientos son mucho más numerosos en aquellas pacientes que no responden a la neoadyuvancia (8,37% versus 0,8%) y las pacientes que presentaban respuesta patológica completa y fallecieron lo hicieron por otras causas (con lo cual el subtipo Her2 positivo es independiente de la respuesta en estas pacientes). En cuanto a los demás eventos, cabe destacar que el subtipo Her2 positivo sólo presenta 1 metástasis a distancia en aquellas pacientes que responden al tratamiento como único evento durante el seguimiento (0,4% del total).

### 1.6.1. Subtipo Luminal

El subtipo Luminal A o B es considerado el cáncer de mama menos agresivo y las recidivas de este subgrupo suelen ocurrir mucho más tarde en el curso de la enfermedad con el riesgo de recidiva que permanece incluso tras 10 años desde el primer diagnóstico. La presencia de una diana (receptor de estrógenos) para la terapia sistémica adyuvante, así como la disponibilidad de hormonoterapia que es razonablemente bien tolerada por las pacientes ha llevado a menores tasas de recidivas en este subgrupo de pacientes. En nuestro estudio las tasas de pCR en mama y axila de las pacientes Luminales fueron bajas (especialmente Luminal A), lo cual es consistente con otros estudios publicados<sup>43,251</sup>. De hecho, el número de pacientes que presentaron recidivas o fallecimientos

y consiguieron pCR fue tan bajo que estadísticamente la comparación del impacto de la pCR en este subgrupo es muy limitada.

Se presentaron más eventos adversos en aquellas pacientes luminales B con 7 pacientes fallecidas, 7 metástasis a distancia y 5 recidivas locorreccionales (3,1%, 3,1% y 2,2% respectivamente). Como dato relevante en este subgrupo de pacientes, ninguno de estos eventos sucedió en las pacientes que obtuvieron una respuesta completa patológica a la neoadyuvancia, que permanecen libres de enfermedad en el tiempo. El subtipo luminal A fue el menos frecuente, con 47 pacientes y sólo 5 de ellas presentaron pCR tras la neoadyuvancia. De las que no respondieron, 4 pacientes fallecieron (1,8%) y una de ellas presentó metástasis a distancia (0,4%). Esta tasa de fallecimientos en el subtipo Luminal A se podría explicar por el hecho de que estas pacientes suelen ser de mayor edad, a veces con mayores comorbilidades, con una pobre respuesta a la neoadyuvancia, y estos fallecimientos se deben a causas médicas, ajenas al cáncer de mama.

### 1.6.2. Subtipo triple negativo

El subtipo triple negativo es conocido por ser un subtipo agresivo con peores resultados comparados con otros subtipos tumorales. Esto es debido a la heterogeneidad de la enfermedad y la falta de disponibilidad de tratamientos diana. En nuestro estudio, el subtipo Triple Negativo es el que presenta mayor número de fallecimientos en aquellas pacientes que no responden (3,5% versus 0,4% del total), de metástasis a distancia (1,8% versus 0,4%) y de RLR (1,3% versus 0,4%). De acuerdo con otros estudios<sup>262,378</sup>, encontramos que las pacientes TN que consiguen una pCR presentaron mejor SLE comparados con ellos que no presentaron respuesta completa.

Esto reafirma el hecho de que las pacientes con “quimio-sensibilidad” tienen un excelente resultado y esto señala una de las ventajas de administrar quimioterapia neoadyuvante especialmente en este subgrupo de pacientes, dado que proporciona información pronóstica para dirigir el tratamiento en base a la respuesta. Las pacientes con “quimio-resistencia” presentan un alto riesgo

de recidivas (locorregionales o a distancia) y es por ello que existen múltiples estudios evaluando el papel de tratamientos sistémicos adicionales. Uno de estos estudios prospectivos en marcha es el SWOG 1418<sup>378</sup> el cual randomiza pacientes con subtipo TN que presentan enfermedad residual tras la neoadyuvancia a Pembrolizumab versus no más tratamientos.

### **1.6.3. Subtipo Her2 positivo**

En cuanto al cáncer de mama Her2 positivo, éste también es considerado un subtipo agresivo que ha demostrado peor supervivencia. Sin embargo, debido a los tratamientos diana, la supervivencia de estas pacientes ha mejorado de forma notable. En nuestro estudio observamos cómo las pacientes con subtipo Her2 positivo presentan buenos resultados en términos de fallecimientos, recidivas y metástasis a distancia, especialmente en los casos que obtienen pCR. En la fecha en la cual se publicó el estudio ACOSOG Z1071 (y se trataron gran parte de las pacientes de nuestro estudio) las pacientes con subtipo Her2 positivo se trataban con quimioterapia asociada a Trastuzumab en neoadyuvancia. Hoy en día, el tratamiento de las pacientes puede incluir dos agentes diana en adición a la neoadyuvancia (Trastuzumab y Pertuzumab), lo cual resulta mejores tasas de pCR<sup>203-206,379</sup>.

### **1.7. Implicación pronóstica del carcinoma in situ residual**

La presencia únicamente de carcinoma residual “in situ” en la pieza quirúrgica definitiva se considera respuesta patológica completa, tal como se ha demostrado en algunos estudios, aunque este hecho no parece tener un impacto en la supervivencia libre de enfermedad, por lo que en nuestro estudio asumimos como pCR la ausencia de carcinoma infiltrante<sup>252,380-381</sup>. De hecho, en 2 de las pacientes con respuesta patológica completa en la mama (2,6%), ésta se dio en forma de carcinoma in situ, por lo que las incluimos como respuesta completa basándonos en la literatura.

## 2. Manejo de la axila en pacientes con axila positiva al diagnóstico

La afectación de los ganglios axilares constituye una de las principales indicaciones de neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama<sup>382</sup>. La BSGC se considera actualmente la técnica de elección para la estadificación axilar en el cáncer de mama en estadios precoces. Numerosos estudios han demostrado resultados tras biopsia de ganglio centinela comparables a linfadenectomía axilar en términos de recidiva locorregional y supervivencia<sup>103</sup>. Esta nueva elección ha permitido reducir las complicaciones relacionadas a la linfadenectomía axilar<sup>150-152,173-174,383-384</sup>.

### 2.1. Factores pronósticos y predictivos de respuesta patológica axilar a la neoadyuvancia

Las tasas de respuesta patológica completa axilar en la literatura varían de 35-40% en la mayoría de estudios<sup>145,266,299,301,310,314,385</sup>. En nuestro estudio, la respuesta completa en axila se encontró en 60 pacientes (46,9%) cN+, y la tasa de respuesta está asociada de forma estadísticamente significativa con el subtipo tumoral, la sobreexpresión de Her2, ausencia de invasión linfovascular, ausencia de adenopatías axilares en la ECO y la respuesta radiológica en la RMN.

De forma proporcional, la respuesta axilar fue mayor en tumores Her2 positivo y Triple Negativo comparado con los subtipos luminales<sup>203,386</sup>. Según los resultados de nuestro estudio, podemos afirmar que aquellos pacientes en los cuales al diagnóstico se presenta un tumor de “peor pronóstico”, con un alto índice de proliferación (>14% Ki67) y un subtipo histológico desfavorable, sin embargo, obtuvieron una mejor tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

En estudios como el ACOSOG Z1071<sup>145</sup> se obtuvo una tasa de pCR axilar en el subtipo Luminal/Her2 negativo del 21%, en el Her2 positivo del 64,7% y en el triple negativo del 49,4%. Para Choi et al<sup>268</sup>, la tasa de pCR axilar fue del 32,5% en Luminal/Her2 negativo, 58,6% en Luminal/Her2 positivo, 65%

en Her2 positivo y 60,3% en triple negativo, existiendo por lo tanto una asociación estadísticamente significativa en la tasa de pCR axilar con el subtipo molecular ( $p < 0,0001$ ), el estadio tumoral clínico al diagnóstico ( $p < 0,0001$ ), el estadio ganglionar clínico ( $p = 0,0071$ ) y la pCR en la mama ( $p < 0,0001$ ). Un metaanálisis publicado en JAMA<sup>386</sup> también concluyó que las pacientes con RH negativos/Her2 positivos se asociaron con la mayor tasa de respuesta axilar en los estudios publicados. Estos datos ayudarían a estimar la respuesta axilar al tratamiento en neoadyuvancia y así, seleccionar pacientes para tratamientos axilares menos invasivos.

## 2.2. Estadificación axilar post-neoadyuvancia

### 2.2.1. Validez diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela

En nuestro estudio la tasa de detección del GC fue del 93,6% en cN1 y 100% en cN0 (en 4 de las 62 pacientes a las que se les programó para BSGC post-neoadyuvancia en cN1, no se detectó migración del radiotrazador y por lo tanto se anuló el procedimiento y se realizó directamente linfadenectomía axilar, cosa que no ocurrió en ninguna paciente tratada con cirugía ni en pacientes cN0 al diagnóstico). La tasa global, por tanto, de detección fue del 97,3% (143 pacientes de los 147 GC programados). Este hecho podría estar causado tanto por el efecto de la quimioterapia (fibrosis, obstrucción de los canales linfáticos, etc) como por la presencia de enfermedad tumoral en los ganglios linfáticos. Sin embargo, en el estudio de Mamounas et al<sup>293</sup> no se encontraron diferencias en la tasa de detección en función del estado ganglionar al diagnóstico. La tasa de detección global fue del 84,8%, con una diferencia en los grupos cN0 y cN+ al diagnóstico de 84,4% y 86,3% ( $p = 0,75$ ).

El estudio ACOSOG Z1071<sup>145</sup> también demostró la fiabilidad del GC tras la neoadyuvancia. La tasa de FN entre mujeres con exéresis de  $\geq 2$  GCs fue del 13%. Una reducción significativa en la tasa de FN fue observada con el uso de marcaje con doble trazador (11% versus 20%,  $p = 0,05$ ) y con la exéresis de  $\geq 3$  GCs (Tasa de FN 9% si  $\geq 3$  GCs, 21% 2 GCs,  $p = 0,007$ ). La introducción del doble trazador y la exéresis de al menos 3 GCs, resultaron en una tasa clíni-

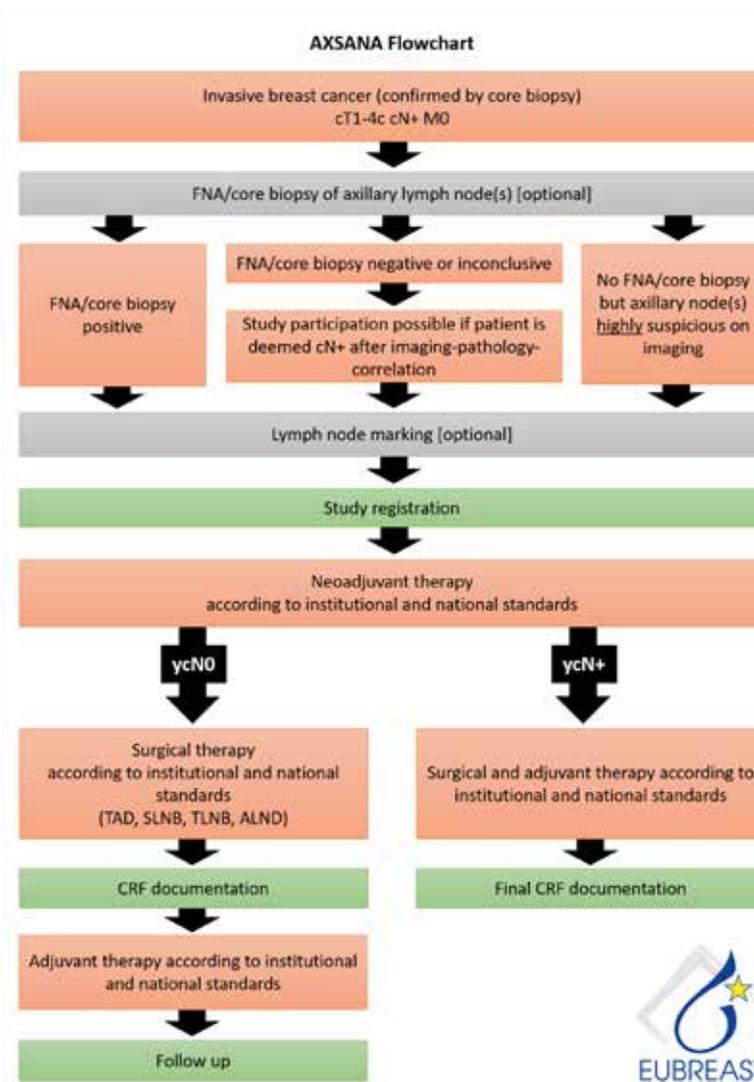
camente aceptable de FN de <10%<sup>145,279</sup>. En el análisis univariante<sup>387</sup>, el único factor asociado con el fracaso en la identificación del GC fue el tipo de agente empleado para el mapeo (colorante azul vs radiocoloide vs ambos; p=0,0086). La tasa de fallo en la detección del GC fue del 21,4% cuando se empleó exclusivamente colorante azul, 8,6% con el uso de radiocoloide y 6,2% con el empleo de ambos en combinación. La tasa de detección fue significativamente mayor con el mapeo combinado comparada con el mapeo de agente único (93,8% vs 88,9%; p=0,048). En el análisis multivariante<sup>388</sup>, la probabilidad de fracaso en la identificación del GC fue 3,8 veces mayor en los casos en que se usó solo colorante azul comparada con el mapeo con radiocoloide asociado al azul.

En nuestro estudio, siempre se utilizó la técnica de doble trazador y  $\geq 2$  GC con una tasa de falsos negativos muy baja (10%) ya que sólo se encontró un caso de resultado negativo en el GC con posterior positividad en la linfadenectomía (Tabla 36).

Estudios publicados	N pacientes cN+	ypN1	TFN si sólo 1 GC	TFN si $\geq 2$ GC	TFN doble trazador
ACOSOG Z1071 <sup>145</sup>	756	310	31,5% 17/54	12,6% 39/310	10,8% 27/251
SN FNAC <sup>312</sup>	153	83	18,2 4/22	4,9% 4/61	5,2% 3/58
SENTINA <sup>279</sup>	592	226	24,3% 17/70	9,6% 15/156	8,6% 6/70
MARI <sup>313</sup>	100	70	-	-	7% Semilla I125
Caudle <sup>338</sup>	191	69	4,2% Semilla I125	-	1,4% Semilla + clip (TAD)
Nuestro estudio	128	68	-	-	10%

**Tabla 36.** Estudios que demuestran las tasas de falsos negativos en la biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia en las pacientes cN+.

Actualmente, está en marcha un estudio europeo del grupo EUBREAST, multicéntrico prospectivo de cohortes (AXSANA)<sup>389</sup>, cuyo objetivo principal es evaluar la SLE a 5 años y la tasa de recidiva axilar a 3 años, de las pacientes cN+ que tras la quimioterapia negativizan la axila (ycNO) tratadas mediante diferentes métodos de estadiaje axilar (BSGC, TAD, linfadenectomía axilar) en pacientes con cáncer de mama y axila positiva tratados con quimioterapia neoadyuvante, así como evaluar la calidad de vida y la morbilidad en extremidades superiores según la técnica de estadiaje axilar (Figura 72).



**Figura 71.** Diagrama de flujo del estudio AXSANA liderado por el grupo EUBREAST.

### 2.2.2. Validez de la ecografía para la valoración de la respuesta axilar

En cuanto a la valoración de la respuesta axilar, la ecografía constituye la prueba de elección. De hecho, en nuestro estudio, la persistencia de adenopatías por ECO constituye un factor pronóstico con asociación estadística de respuesta axilar. Según los estudios publicados y las guías clínicas, en pacientes con tratamiento neoadyuvante, se debe realizar una ecografía axilar antes y después de la quimioterapia, en la visita prequirúrgica por lo tanto podemos afirmar que la respuesta completa (o parcial mayor) en la ecografía tras la neoadyuvancia permite seleccionar aquellas pacientes a las que se le hará BSGC asociada a doble técnica (o a clip si previamente estaba marcada).

La capacidad de la ecografía para predecir la respuesta patológica axilar en nuestro estudio mostró una sensibilidad del 81%, una especificidad del 56% con un 19% de falsos negativos. En el estudio SENTINA<sup>279</sup> se reportó en la ecografía axilar una sensibilidad del 23,9%, una especificidad del 91,7% y un VPN del 50,3%. En el SN FNAC Study<sup>312</sup> el VPN y VPP de la ecografía axilar fueron del 48% y 81%, respectivamente, con una TFN del 47% y una precisión del 62%. La alta TFN reportada en la mayoría de series hace que los resultados de esta prueba deban ser tomados con cautela a la hora de seleccionar a las pacientes candidatas a BSGC o LA. Sin embargo, en un estudio posterior de resultados del SN FNAC<sup>363</sup> se demostró que, si la ecografía axilar se usaba para seleccionar a las pacientes candidatas a BSGC, las TFN podrían disminuir de 8,4 a 2,7%. La ecografía axilar postneoadyuvancia es considerada por muchos grupos como la prueba de imagen con mayor seguridad y validez en la valoración de la respuesta axilar postquimioterapia<sup>390-391</sup>.

### 2.2.3. Validez de la resonancia magnética para la valoración de la respuesta axilar

En cuanto a la RMN, algunos estudios aseguran que la RMN es más específica que la ecografía para las metástasis axilares<sup>392</sup>. Sin embargo, la RMN no es predictiva de la enfermedad residual axilar y debe ser valorada con cautela en la consulta prequirúrgica, dado que no reemplaza a la evaluación patológica

tanto en el tumor mamario como en la axila. En el estudio de Weber et al<sup>393</sup>, en 32 pacientes con ganglios normales en la RMN pre- y post-NAC, 6 de ellas (19%) presentaron metástasis en la pieza quirúrgica definitiva. Bansal et al<sup>394</sup> reportaron una sensibilidad del 85,7%, con una especificidad del 68,8% y una precisión diagnóstica del 73%, lo cual demuestra que la RMN no puede obviar la necesidad de cirugía axilar a pesar de la respuesta radiológica completa.

En nuestro estudio la detección de respuesta patológica axilar mediante RMN presentó una sensibilidad del 84%, una especificidad del 54%, con una tasa de falsos negativos del 16%. Los resultados de ecografía y resonancia magnética en la valoración de la respuesta axilar a la neoadyuvancia demostraron resultados similares en cuanto a sensibilidad y especificidad con una leve diferencia de falsos negativos a favor de la RMN, lo cual quiere decir que estas dos herramientas se pueden usar de forma contemporánea sin que exista una diferencia significativa de una con respecto a la otra.

### **2.3. Tratamiento quirúrgico axilar post-neoadyuvancia**

En pacientes con afectación axilar al diagnóstico (cN+) el manejo quirúrgico axilar continúa siendo controvertido, en los casos que reciben neoadyuvancia con negativización clínica axilar tras la misma, a pesar de los estudios y metaanálisis publicados<sup>395</sup>. Esto es debido fundamentalmente a la alta tasa de falsos negativos reportadas por algunas series<sup>291,301,396</sup>.

En los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico inicial, conservador, la linfadenectomía axilar sólo es necesaria si 3 o más ganglios son positivos o hay ruptura extracapsular, mientras que, tras la quimioterapia neoadyuvante<sup>276,397</sup>, la presencia de enfermedad ganglionar post-tratamiento suele ser la indicación de linfadenectomía axilar. Ser capaz de predecir la respuesta patológica completa axilar tras la neoadyuvancia es importante para determinar no solo el pronóstico de la enfermedad, sino también para identificar aquellos pacientes en los cuales la linfadenectomía axilar podría ser evitada<sup>398-399</sup>. En nuestro estudio, la validación de la BSGC en este tipo de pacientes podría conseguir evitar alrededor de un 46,2% de las linfadenectomías innecesarias (al ser

negativa para malignidad tras respuesta radiológica >50% en la RMN y la ECO). En el estudio de Nguyen et al<sup>400</sup>, las pacientes con buena respuesta clínica se sometieron a BSGC y la linfadenectomía axilar fue evitada en un 48% del total de pacientes, y este hecho varió dependiendo del subtipo histológico: 55% RH-/Her2+, 61% RH+/Her2+, 62% RH-/Her2- y 31% RH+/Her2- ( $p=0,001$ ). Con un seguimiento de 9 meses, no se encontraron recidivas axilares en pacientes a las que no se les realizó linfadenectomía axilar. En nuestro estudio, no se encontraron recidivas axilares en el grupo en el que se realizó BSGC exclusivamente. Es un hecho que la neoadyuvancia ofrece “la única” posibilidad de evitar la linfadenectomía axilar en todos los pacientes con adenopatías axilares al diagnóstico. Hay que tener en cuenta que, para disminuir los falsos negativos de la técnica, ésta debe realizarse con doble trazador<sup>47,401-403</sup>.

#### **2.4. Tasas de linfedema tras biopsia de ganglio centinela versus vaciamiento axilar**

52 pacientes de la muestra de ganglios positivos al diagnóstico presentaron linfedema durante el seguimiento (31%). Como dijimos en la introducción, la incidencia en la literatura varía del 15-50%<sup>163-165</sup>. La edad no parece un factor de riesgo dado que es similar en el total de pacientes y en aquellas con linfedema. Las tasas de linfedema varían mucho en las pacientes que se sometieron a vaciamiento axilar respecto a aquellas que en las que sólo se realizó BSGC (94,2% versus 5,8%) Es un hecho demostrado en la literatura que el linfedema se reduce de forma considerable cuando se realiza biopsia de ganglio centinela, sobretodo las formas más crónicas y persistentes<sup>173,404-405</sup>. En cuanto al tipo de tratamiento primario, observamos cómo proporcionalmente las pacientes que realizaron cirugía de entrada presentaron mayor tasa de linfedemas respecto a hormono o quimioterapia neoadyuvante (37, 31 y 29,7% respectivamente). En cuanto al subtipo histológico éste fue proporcionalmente más frecuente en las pacientes de subtipo Luminal B (37,5%). 23,8% del total de pacientes que se trataron con vaciamiento axilar presentaron linfedema a pesar de presentar ganglios negativos en la pieza quirúrgica, lo que pone de manifiesto que predecir respuestas axilares y ajustar el tratamiento desde el diagnóstico,

podría evitar de forma eficaz la linfadenectomía axilar, y por ende el riesgo de linfedema, lo cual es deseable.

## 2.5. Tratamiento loco-regional de la axila postneoadyuvancia

En un estudio neerlandés<sup>406</sup>, 93 pacientes se sometieron a una evolución de la respuesta axilar tras la neoadyuvancia, usando la imagen (72%), escisión de los ganglios linfáticos localizados (56%) o biopsia selectiva de ganglio centinela (45%). 70% de los participantes concluyeron que la linfadenectomía axilar puede ser omitida posiblemente en pacientes con ganglios positivos al diagnóstico, con respuesta favorable a la neoadyuvancia. El análisis multivariante demostró que los grupos que administraban quimioterapia neoadyuvante más a menudo, presentaron mayor tendencia a omitir la linfadenectomía axilar ( $p < 0,01$ .)

La radioterapia ganglionar tras la BSGC ha sido probada como una alternativa segura a la linfadenectomía axilar entre pacientes con 1-2 ganglios centinelas positivos en los casos de cirugía como tratamiento primario. El estudio AMAROS<sup>276</sup> compara la linfadenectomía axilar con la radioterapia de niveles ganglionares en pacientes con un GC positivo, mostrando un control regional equivalente. El estudio EBCTCG<sup>407</sup> mostró el beneficio de la radioterapia ganglionar también en casos de 1-3 ganglios afectados, disminuyendo el riesgo de RLR a 10 años ( $p < 0,00001$ ). Esto muestra que la radioterapia está adquiriendo un importante papel en el control de la enfermedad ganglionar, incluso si los GC fueron positivos.

La combinación óptima de cirugía y radioterapia tras la quimioterapia neoadyuvante continúa siendo desconocida. Los datos prospectivos destinados a demostrar la necesidad de radioterapia tras pCR en axila vendrán del NSABP B-51<sup>408</sup>, un ensayo clínico randomizado que involucra pacientes estadio II-III de cáncer de mama con metástasis ganglionares confirmadas por biopsia que se convierten en ypN0 tras quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes mastectomizadas son randomizadas a radioterapia de pared torácica y niveles ganglionares versus la no irradiación, mientras las pacientes tratadas median-

te tumorectomía, a irradiación completa de la mama con o sin radioterapia ganglionar.

El hecho de que la radioterapia axilar pueda reemplazar a la linfadenectomía axilar en aquellos pacientes que presentan GC positivos tras la neoadyuvancia, está siendo analizado en el ensayo clínico Alliance A011202<sup>409</sup> que pretende definir el estándar de tratamiento para el manejo axilar en las pacientes con enfermedad residual positiva tras la neoadyuvancia. Los pacientes con GC positivo para metástasis (ypN+) serán randomizadas asignando dos grupos: en uno se completará la linfadenectomía axilar y en otro se omite la cirugía, sustituyéndola por radioterapia axilar.

En nuestro país, está en marcha el estudio ADARNAT<sup>410</sup>, liderado por el Hospital de Bellvitge, el cual se encuentra en fase de reclutamiento. Se trata de un estudio prospectivo, randomizado, de asignación paralela y multicéntrico, que tiene como objetivo evaluar si la irradiación de la axila en relación con la linfadenectomía axilar no es inferior en términos de SLE en pacientes con GC positivo tras tratamiento sistémico neoadyuvante (quimioterapia u hormonoterapia) siempre y cuando la positividad de los GC se encuentre en 1 o 2 ganglios afectados como máximo, dividiendo las pacientes en un brazo de radioterapia axilar sin linfadenectomía y comparándolo con un brazo paralelo de linfadenectomía axilar ( asociada a radioterapia). El estudio está pendiente para ser finalizado en junio de 2026, y se encuentra resumido en la Figura 73.



**Figura 72.** Criterios de inclusión y exclusión (a) y esquema metodológico del estudio ADARNAT (b).

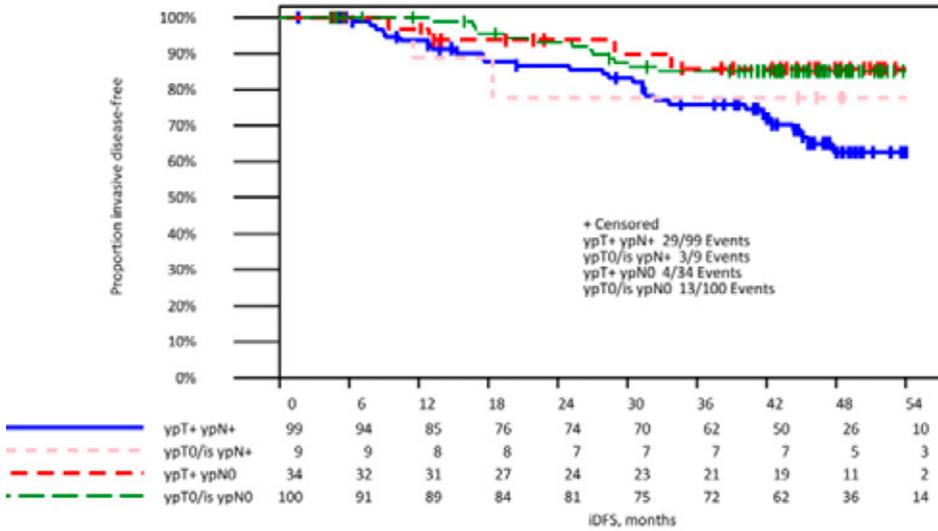
En todas los pacientes (cN0 o cN+) con un ganglio centinela positivo tras la quimioterapia neoadyuvante, el manejo adicional de la axila (linfadenectomía o radioterapia de niveles ganglionares) se deja a discreción del equipo multidisciplinar<sup>411</sup>. En nuestro estudio, 48 pacientes que fueron tratadas con BSGC tras la quimioterapia neoadyuvante (en los casos de buena respuesta a la misma), fueron diferenciadas en pacientes con resultado negativo (23 pacientes, 47,9%), y pacientes con resultado positivo (25 pacientes, 52,1%). Posteriormente, entre aquellas pacientes con BSGC positiva diferenciamos entre aquellas que se sometieron a linfadenectomía axilar (4 pacientes, 16% de las pacientes con resultado positivo) de aquellas que no se sometieron a linfadenectomía axilar (las cuales presentaban enfermedad limitada (1/2 o 1-2/3 ganglios estudiados) resultando un total de 21 pacientes (84% de las pacientes con GC positivos), las cuales fueron tratadas únicamente con BSGC y radioterapia axilar, reemplazando así la linfadenectomía. Nuestros resultados podrían apoyar el beneficio de la radioterapia ganglionar dado que sólo una de las pacientes presentó recidiva axilar en el subgrupo de GC positivo que evitaron la linfadenectomía (<1% del total).

## 2.6. Impacto de la respuesta axilar en la supervivencia

Estudios de supervivencia relacionan de forma estadísticamente significativa la respuesta patológica axilar (ypN0) comparándola con aquellas pacientes que no responden de esa forma a la neoadyuvancia. En nuestro estudio observamos que la SLE fue mayor en las pacientes con respuesta completa axilar de forma muy cercana a la significación estadística ( $p < 0,087$ ). Díaz-Botero et al<sup>412</sup> observan claramente una diferencia de SG en aquellas pacientes con respuesta completa axilar con respecto a las que no responden, diferenciando a los 2 años de seguimiento una caída en la supervivencia sólo en aquellas pacientes que eran cN+ y presentaban células aisladas en la pieza definitiva, mientras que las pacientes cN0 (incluso con células aisladas) presentaban la misma supervivencia que las pacientes respondedoras, cerca del 95%.

En un análisis del estudio GeparOcto<sup>413</sup>, con una mediana de seguimiento de 46,5 meses, las pacientes con pCR en axila presentaron una mejor SLE comparadas con aquellas que presentaron enfermedad residual axilar ( $p = 0,0028$ ),

siendo la respuesta axilar el factor predictivo más fuerte de SLE. En la Figura 71 mostramos los resultados de este estudio en términos de supervivencia.



**Figura 73.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios inicialmente positivos al diagnóstico de acuerdo a la pCR en mama (ypT0/is) y axila (ypN0) tras la quimioterapia neoadyuvante.

El significado pronóstico de la enfermedad residual mínima tras NAC ((ypN0 i+/ypN1(mi)) permanece controvertido. En un análisis de más de 36000 pacientes de Dana Farber/ Brigham y el Women's Cancer Center (DFBWCC)<sup>414</sup>, las pacientes con enfermedad ypN0(i+) e ypN1(mi) presentaban el doble de riesgo de fallecimiento comparado con las pacientes ypN0 ( $p < 0.001$ ). En un análisis por subgrupos, el efecto de la mortalidad en enfermedad residual fue más acusado en las pacientes con subtipos Her2 positivo y triple negativo. En otra serie de 134 pacientes cN+<sup>415</sup>, la incidencia de cáncer de mama, recidivas axilares y fallecimientos fue similar entre pacientes con respuesta axilar (ypN0) y macrometástasis en la pieza definitiva (ypN+) aunque de forma no estadísticamente significativa (28.9% vs. 30.2%,  $p = 0.954$ ; 21.6% vs. 13.4%,  $p = 0.840$ ; 12.9% vs. 24.5%,  $p = 0.494$ ). En cuanto a la SG y SLE, esta fue menor en las pacientes con enfermedad axilar macrometastásica.

### 3. Manejo de la axila en pacientes con axila negativa al diagnóstico

Las pacientes con axila negativa al diagnóstico, en nuestro estudio, fueron tratadas con quimioterapia en un porcentaje similar al de cirugía primaria (46,3% versus 45,3%). Esto es debido, en parte, a que se tratan mayoritariamente con quimioterapia aquellas pacientes con axila positiva. La elección de la quimioterapia neoadyuvante se debe, sobretodo, a casos de tamaño tumoral mayor a cT2 con el objetivo de disminuir el tumor y lograr cirugías conservadoras.

#### 3.1. Factores pronósticos y predictivos de afectación axilar tras la neoadyuvancia

Tras la neoadyuvancia, la lógica es que la tasa de enfermedad residual sea baja en las pacientes con ganglios negativos al diagnóstico<sup>287,416-417</sup>. En el estudio de Barrio et al<sup>417</sup>. 28% de las pacientes (n=111) fueron ypN+ tras la quimioterapia neoadyuvante. En nuestro estudio encontramos como factores pronósticos estadísticamente significativos la ausencia de respuesta completa anatómopatológica en la mama y la falta de expresión de Her2 en la pieza quirúrgica.

Uno de los factores predictivos de ypN0 es la respuesta radiológica completa en la mama diagnosticada por RMN. En nuestro estudio no existen diferencias estadísticamente significativas en la respuesta axilar teniendo en cuenta el subtipo tumoral y la respuesta radiológica en la mama. Sin embargo, la RMN está más asociada con la respuesta patológica en la axila en aquellas pacientes Her2 positivas y Triple negativas, al contrario que en los subtipos Luminales A y B. Tadros et al<sup>416</sup> demostraron que un 99,2% de las pacientes cT1-2N0 Her2 positivas y 94,3% de cT1-2N0 Triple negativas presentaron ypN0 tras la neoadyuvancia. En nuestro estudio, estos resultados fueron menos favorables, de modo que las pacientes cN0 (cualquier T) que presentaron ypN+ tras la quimioterapia neoadyuvante fueron (diferenciadas por subtipo): 76,9% Luminal A, 63,1% Luminal B, 30,8% Her2 positivas, y 27,3% Triple negativas. Esta relación decreciente sugiere que las pacientes con subtipos Her2 positivas y triples negativas presentan menor probabilidad de presentar enfermedad residual (ypN+) tras la neoadyuvancia. Los resultados del National Cancer Data Base

(30821 pacientes) demostraron enfermedad residual axilar en menos del 2% de las pacientes triple negativas con pCR tras neoadyuvancia, lo cual apoya la omisión de vaciamiento axilar en este subgrupo de pacientes<sup>418</sup>. El subtipo Luminal- Her2 negativo es aquel que, como hemos visto en nuestro estudio y en la literatura, presenta mayor riesgo de enfermedad ganglionar oculta tras la neoadyuvancia. Hammond et al<sup>419</sup> no presentaron diferencias entre la quimioterapia y la hormonoterapia neoadyuvante. Las tasas de ypN0 en nuestro estudio fueron más altas en pacientes que presentaron respuesta radiológica >50% o pCR, con cualquier cT. Sin embargo, únicamente presentaron asociación estadísticamente significativa la expresión de Her2 y la pCR en la mama

### 3.2. Estadificación axilar post-neoadyuvancia

En pacientes sin afectación axilar al diagnóstico, la BSGC ha sido validada como técnica de estadificación axilar tanto en pacientes que no reciben neoadyuvancia como en las que sí reciben este tratamiento<sup>105,274,284</sup>, reemplazando así a la linfadenectomía axilar. Varios ensayos clínicos han demostrado la exactitud y seguridad de la BSGC cuando el GC es negativo tras la neoadyuvancia<sup>102,103,403</sup>. En las pacientes con axila negativa al diagnóstico la tasa de falsos negativos es más favorable que en aquellos con ganglios positivos al diagnóstico, según la literatura. Kelly et al<sup>142</sup> presentan una tasa de falsos negativos del 8%, Tan et al<sup>143</sup> del 7,4% y Geng et al<sup>290</sup> del 6%. Todos estos estudios demuestran que la BSGC es un método seguro y fiable de estadificación axilar tras la neoadyuvancia.

En nuestro estudio, la tasa de falsos negativos del GC tras la neoadyuvancia fue del 17%, por encima de la media de las publicaciones. Este hecho, en parte, podría deberse al bajo número de pacientes en la muestra, sobretudo en los casos de GC positivo a los que se le realiza linfadenectomía axilar y que sirven para comparación de resultados.

En nuestro estudio, la estadificación axilar postneoadyuvancia en las pacientes cN0, dio como resultado un total de 45 pacientes ypN0 (45,4%) y 54 ypN+ (54,6%). De las 37 pacientes con resultado en GC negativo (37,4%), 3 de ellas pertenecían a un estudio en el que se realizaba VA en el mismo acto quirúrgico

(3%) y en 5 de ellas se realizó VA (5%). En las pacientes con resultado positivo se realizó GC de forma exclusiva en 38 de ellas (38,4%), se completó la linfadenectomía axilar en 14 (14%), y 10 pacientes formaron parte del estudio BGC+VA (10%). Se evitó por tanto la linfadenectomía axilar en 75 pacientes (75,8% del total de pacientes cN0). Un estudio publicado demuestra que la enfermedad residual axilar tras la neoadyuvancia es un factor predictor de alto riesgo de linfedema en comparación con aquellas sin enfermedad axilar<sup>420</sup>, por lo que estas pacientes deberían ser monitorizadas de forma estrecha para intervenir de forma precoz en su prevención.

### 3.3. Asociación de la pCR en la mama con la respuesta axilar

La respuesta completa patológica en mama demostró una alta asociación con la pCR axilar en pacientes con axila negativa al diagnóstico (cN0). Tadros et al<sup>416</sup> en su estudio de 527 pacientes, 290 fueron cN0, y de ellas 116 (40%) presentaron una pCR en la mama y el 100% no presentaron infiltración axilar tras la neoadyuvancia. En el análisis de Barron et al<sup>421</sup>, fueron identificados 30821 pacientes con cT1/cT2 cN0/cN1 tratados con quimioterapia y posterior cirugía, de ellas se escogieron las pacientes Her2 positivas (6802) de las cuales el 45% presentó pCR en la mama y de ellas, 49 pacientes (1,6%) tenían ganglios patológicos tras la neoadyuvancia. Las pacientes con subtipo triple negativo (6222) consiguieron una pCR en el 37,2%, y de ellas 36 presentaron ganglios patológicos tras la neoadyuvancia (1,6%). Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Yu et al<sup>422</sup> en el que, de 222 pacientes, 90 de ellas realizaron pCR en la mama y ninguna de ellas resultó ser ypN+. En el estudio de Samiei et al<sup>423</sup> de 442 pacientes cN0, presentaron tasas de ypN+ de 0,9% en el subtipo Her2 positivo y 1,5% en el Triple Negativo. El estudio de Ryu et al<sup>424</sup> fue un estudio coreano multicéntrico en el cual en 1539 pacientes cN0 se obtuvo una tasa de pCR en la mama de 19,9% de las cuales sólo 4 pacientes (1% del total) presentaron enfermedad residual axilar.

En un análisis descriptivo incluyendo todas las pacientes cN0 del SENTINA<sup>279,425</sup>, sólo 1,2% de los Triple negativo y 0,5% de los Her2 positivos presentaron en-

fermedad axilar en los casos de pCR en la mama, lo cual es particularmente bajo y demuestra una buena tasa de respuesta axilar a la quimioterapia.

En nuestro estudio, la tasa global de ypN+ en aquellas pacientes cNO que realizan pCR en la mama fue del 12,1%. Si lo diferenciamos por subgrupos, los datos se acercan más en las pacientes Her2 positivo (3%) y triple negativo (1%), no así en el subtipo Luminal, con un 8,1%. El resumen de los estudios publicados que demuestran que la pCR en la mama se correlaciona con el estatus ganglionar tras la neoadyuvancia está reflejado en la Tabla 37.

Autor	cNO	pCR mama	ypN1
Tadros 2017 <sup>416</sup>	290	116 (40%)	0%
Siso 2018 <sup>327</sup>	54	23 (42,6%)	0%
Van der Noordaa 2021 <sup>418</sup>	303	89 (29,4%)	0%
Barron 2018 (Her2+) <sup>421</sup>	6802	3062 (45%)	1,6%
Barron 2018 (TN) <sup>421</sup>	6222	2315 (37,2%)	1,6%
Hammond 2022 <sup>419</sup>	228	58 (25,4%)	4%
Yu 2022 <sup>422</sup>	222	90 (40,5%)	0%
Samiei 2020 (Her2+) <sup>423</sup>	442	432 (97,7%)	0,9%Her2+ 1,5% TN
Ryu 2022 <sup>424</sup>	1539	307 (19,9%)	1%
Nuestro estudio	99	35 (35,4%)	3% Her2 + 1% TN

**Tabla 37.** Estudios que demuestran que la pCR en la mama se correlaciona con el estatus ganglionar tras la neoadyuvancia.

### 3.4. Tratamiento loco-regional de la axila post-NAD en pacientes cNO

Las Dutch National Guidelines<sup>426</sup>, afirman que, en las pacientes con enfermedad residual axilar limitada tras la neoadyuvancia, el tratamiento puede ser radioterapia o linfadenectomía axilar.

En nuestro estudio, 75 pacientes (75,8%) del total reemplazaron así la cirugía radical axilar por radioterapia de niveles ganglionares. El riesgo de comorbi-

lidades como parestesia, entumecimiento y dolor está reportado en 5-34% de pacientes tras BSGC. Como ya hemos demostrado en las pacientes cN+, el riesgo de linfedema en pacientes sometidas a BSGC es menor que en LA<sup>427-428</sup>.

El manejo más apropiado de la axila en el contexto de quimioterapia neoadyuvante permanece controvertido. Como hemos visto anteriormente, las pacientes cN1 presentan mayor riesgo de presentar ganglios axilares positivos tras la neoadyuvancia<sup>416,421</sup>. Sin embargo, en las pacientes cN0, existe más evidencia favorable a la BSGC tras la neoadyuvancia, y si ésta es negativa, no estaría indicada la radioterapia adyuvante de áreas ganglionares.

En términos de afectación axilar limitada tras la neoadyuvancia, el estudio coreano de Chun et al<sup>436</sup> analizó 676 pacientes cN0 que presentaron 1-3 GC positivos tras la neoadyuvancia y se randomizaron a GC exclusivo versus linfadenectomía axilar. Con un seguimiento de 59,4 meses, no se encontraron diferencias en SG, SLE o SLMD entre ambos grupos, lo que sugiere que la BSGC podría ser una opción posible de tratamiento en la enfermedad limitada axilar tras NAC sin comprometer la supervivencia. Este abordaje conservador en la axila parece disminuir el linfedema sin aumentar la recidiva axilar. En la era del tratamiento multimodal, la necesidad de extirpar toda la enfermedad axilar microscópica mediante linfadenectomía axilar podría no ser necesaria<sup>437</sup>.

### **3.5. Implicación de la respuesta axilar en la supervivencia**

Varios ensayos han verificado que el riesgo de recidiva axilar no aumenta cuando se omite la linfadenectomía axilar en pacientes con baja carga tumoral en el GC que se tratan con cirugía conservadora y radioterapia<sup>276,429-431</sup>, siendo más convertido en los casos de mastectomía, ya que ésta no se asocia a radioterapia de forma rutinaria.

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante de supervivencia en el cáncer de mama en las pacientes con enfermedad cN0 y en aquellas cN1 que consiguen una pCR en los ganglios axilares (ypN0)<sup>43,432</sup>.

94 pacientes del grupo de pacientes cN0 tratados con quimioterapia neoadyuvante permanecen libres de enfermedad tras 12 años (94,9%). Esta supervivencia libre de enfermedad presenta una mayor asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,002$ ) cuando comparamos aquellas pacientes sin afectación axilar versus aquellas que sí presentan enfermedad residual. Dos fallecimientos se presentaron en pacientes con subtipo Triple negativo (2%) y otros dos en Luminal A y B (1% en ambos). En cuanto a los fallecimientos por subtipo molecular, dos de ellos sucedieron en pacientes triple negativo y los otros dos en luminal (A y B respectivamente). Las recidivas axilares, en nuestro estudio fueron escasas, en total dos recidivas (0,9% del total de pacientes), una de ellas con afectación axilar residual (ypN1) y subtipo Luminal B, y otra de ellas sin afectación residual (ypN0) y subtipo Triple negativo.

Si comparamos las recidivas axilares en la literatura, en el análisis de Classe et al<sup>433</sup> con 3 años de seguimiento y 419 pacientes cN0, tratados únicamente con BSGC tras la neoadyuvancia, solo 1 de ellos presentó recidiva axilar (0,2%). Nogi et al<sup>434</sup> realizaron un análisis comparativo de pacientes cN0 en las cuales se realiza GC tras la neoadyuvancia con o sin haber recibido quimioterapia neoadyuvante. Con un periodo de seguimiento de 5 años, 6 pacientes (0,6%) presentaron recidiva axilar en el grupo de GC sin neoadyuvancia, comparado con el grupo tras tratamiento neoadyuvante en el que ninguna paciente presentó recidivas.

Wong et al<sup>435</sup> en un estudio de 112 pacientes cN0, 91,1% fueron ypN0 en la BSGC y la radioterapia ganglionar se administró sólo en un 5% de estas pacientes. De ellas las tasas de recidiva local y regional fueron del 5,7% y 1% respectivamente. En nuestro estudio, ya hemos mencionado que ocurrieron en dos pacientes, una de ellas no presentaba respuesta a nivel axilar tras la neoadyuvancia (ypN+) y se trató mediante BSGC + RT axilar (1%) y la otra presentó respuesta a nivel axilar (ypN0) y fue tratada exclusivamente con BSGC (1/99, 1% de las pacientes).

#### 4. El futuro de la BSGC en las pacientes cN0

Las nuevas líneas de investigación se dirigen hacia la omisión de la BSGC en las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo o Triple Negativo. Sin embargo, en nuestro estudio, no consideramos factible la omisión de la cirugía axilar únicamente si la respuesta completa es radiológica, por lo que seguimos prefiriendo la comprobación patológica definitiva. En cuanto a la mama, el estudio observacional MICRA<sup>438</sup> publicado en 2021 demostró que la realización de biopsia guiada por ecografía en aquellas pacientes con respuesta radiológica completa (rCR) en RMN tras la neoadyuvancia no es suficientemente eficaz, con una tasa de FN del 37%, especialmente en subtipos triple negativos y en lesiones mamarias de pequeño tamaño.

Existen algunos ensayos clínicos en marcha para omitir la cirugía axilar en pacientes cN0 tras tratamientos neoadyuvantes, ambos en fase de reclutamiento.

- El EC NCT04101851<sup>439</sup>, propuesto por el European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST), es un EC prospectivo, multicéntrico de un solo brazo de tratamiento con un número limitado de pacientes (n=350) que podrá ofrecer cambios en la práctica clínica en un corto periodo de tiempo, ahorrando el tiempo y los costes de un análisis randomizado. Los investigadores diseñaron este estudio en el cual se procederá a la omisión de cirugía axilar (incluida BSGC) en cáncer de mama triple negativo y Her2 positivo con rCR y pCR en la mama tras la quimioterapia neoadyuvante.
- El EC NCT04225858<sup>440</sup>, propuesto por The Netherlands Cancer Institute, pretende evaluar si la BSGC puede ser evitada con seguridad en cáncer de mama triple negativo o Her2 positivo que consiguen una rCR en la RMN tras la quimioterapia neoadyuvante, asumiendo que la probabilidad de positividad de GC tras QTN es baja (<3%). Este estudio demostraría que evitar cualquier tipo de cirugía axilar no aumenta el riesgo de metástasis ni de mortalidad por cáncer de mama, sin comprometer la recidiva axilar (<6%) a 5 años.

Estaremos pendientes de estos resultados para dirigir nuestras propias líneas de investigación en el futuro, idealmente de forma prospectiva y multicéntrica.

## 5. Limitaciones del estudio

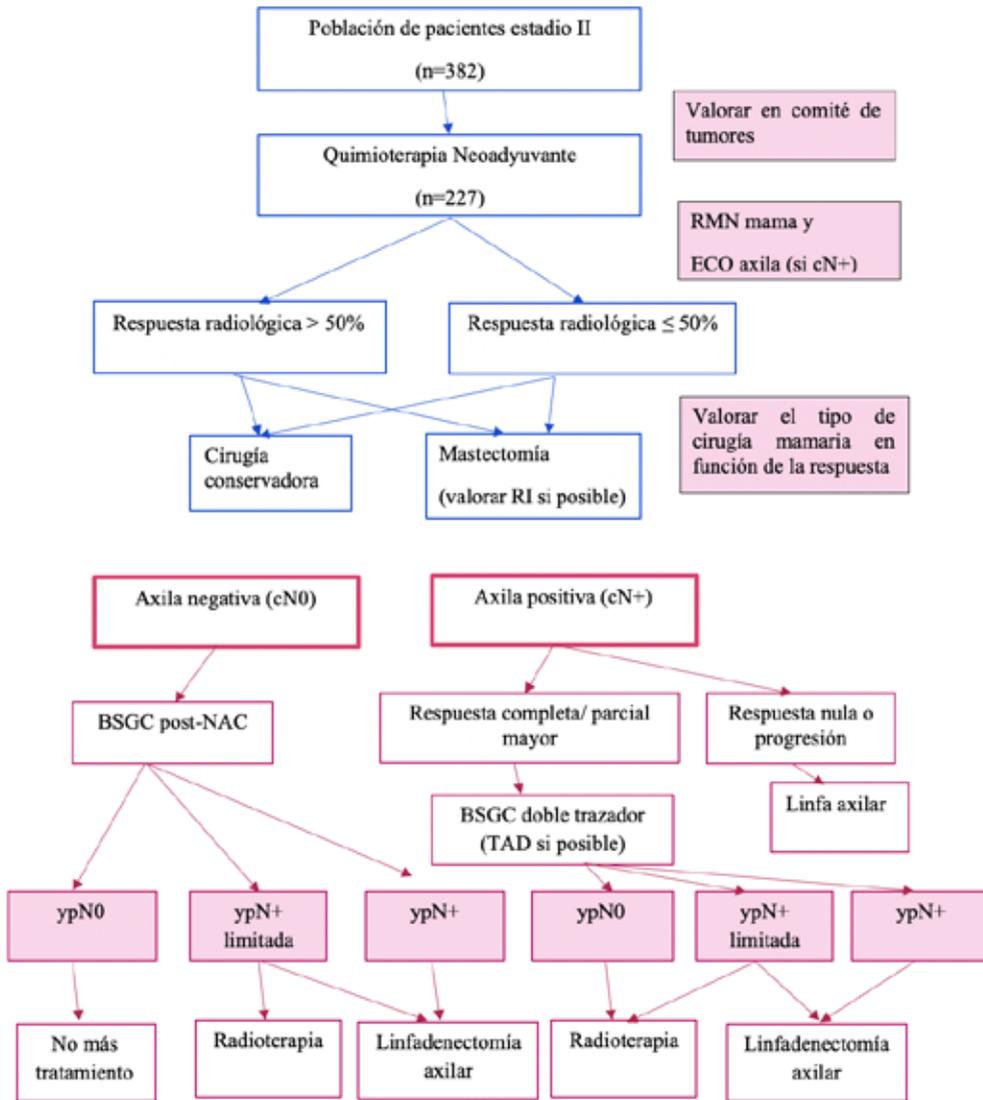
- **Diseño del estudio.** La principal limitación radica en que se trata de un estudio observacional retrospectivo, con los sesgos que esto implica, tanto de selección como de interpretación, así como las pérdidas durante el seguimiento que constituyeron un criterio de exclusión. Sin embargo, se logró incluir un porcentaje robusto de pacientes que formaron parte del tamaño muestral. Además, el hecho de completar la base de datos de forma prospectiva y con un largo periodo de seguimiento aportó valor añadido a la investigación.
- **Tamaño muestral.** El número de pacientes fue reducido, especialmente aquellos que realizaron tratamiento con biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía, lo cual supuso un impedimento en la obtención de valores de validez favorables tanto en las pacientes cN0 como cN1 al diagnóstico. Este hecho impide obtener resultados significativos a la hora de extraer conclusiones a la población general, y serían más exactos si aumentáramos el tamaño muestral. Por otro lado, el problema del tamaño muestral también se pone de manifiesto a la hora de comparar las herramientas de valoración de respuesta (ecografía y resonancia magnética) con lo que los resultados, especialmente en tasas de falsos negativos, no son comparables exhaustivamente si no se interpretan de forma correcta.
- **Marco temporal.** Las guías actuales han cambiado la manera de realización de las técnicas expuestas en nuestro estudio. En la fecha de obtención de datos de nuestro estudio, en el hospital no se realizaba la colocación de un marcador (clip radiovisible o semilla radioactiva I125) en la axila preneoyuvancia y por lo tanto no se pudo realizar la disección axilar dirigida, en lugar del doble trazador, que se utilizó en las pacientes incluidas en nuestro estudio. Este hecho se debió a falta de evidencia en la literatura en ese momento, falta de disponibilidad de recursos y necesidad de curva de aprendizaje por parte de los servicios de radiología y los cirujanos de mama. Independientemente de

la técnica de estadificación axilar postneoadyuvancia valorada, las tasas de recidivas locorregionales continúan encontrándose alrededor del 1%, dentro de los límites representados en la literatura.

- Subtipo Her2 positivo. Como consecuencia del marco temporal de nuestro estudio sólo 8 pacientes realizaron quimioterapia neoadyuvante con doble bloqueo (Trastuzumab/Pertuzumab), y el resto se trataron con Trastuzumab exclusivo, asociado a quimioterapia estándar. Este hecho podría haber implicado resultados diferentes en términos de mayores tasas de respuestas completas en mama y axila, como en mayor supervivencia en este subgrupo de pacientes. No obstante, el subtipo Her2 positivo es el que más se beneficia en nuestro estudio del tratamiento neoadyuvante.

## 6. Propuesta de manejo en pacientes seleccionadas para quimioterapia neoadyuvante

A la luz de los resultados obtenidos de esta investigación, se ha diseñado una propuesta de protocolo de manejo de estas pacientes, la cual está reflejada



en la Figura 74.

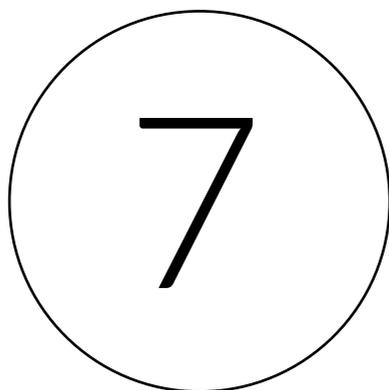
Figura 74. Algoritmo de manejo en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante

Los resultados de este estudio pretenden ayudar a los cirujanos especialmente dedicados a la patología mamaria a predecir aquellos casos que son más propensos a obtener una respuesta patológica completa, consiguiendo cada vez una cirugía más precisa dirigida a la intervención quirúrgica de la respuesta o enfermedad residual.

“Hacen falta 3 meses para aprender a hacer una operación, tres años para saber cuándo hacerla, y 30 años para saber cuándo no hacerla.”

Henry Marsh





## CONCLUSIONES

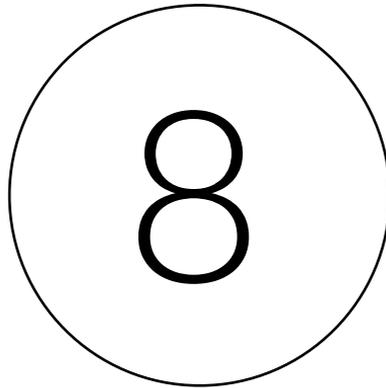


## CONCLUSIONES

---

1. La quimioterapia neoadyuvante en las pacientes a partir del estadio II permite modular la respuesta, existiendo un claro efecto de “downstaging” en el tamaño tumoral, lo cual permite una elevada tasa de cirugías conservadoras, asociando estos tratamientos a radioterapia adyuvante.
2. Los factores predictivos de respuesta patológica completa en la mama son: un índice Ki67 elevado (>14%), receptores de estrógeno negativos, sobreexpresión de Her2, subtipo histológico y ausencia de invasión linfovascular.
3. La resonancia magnética tiene una alta sensibilidad para predecir la respuesta completa patológica mamaria tras neoadyuvancia. Para la valoración de la respuesta axilar, la ecografía y la resonancia magnética presentan resultados similares, con una leve diferencia de falsos negativos a favor de la resonancia.
4. Los factores predictivos de respuesta patológica axilar son: la ausencia de adenopatías en la ecografía, respuesta radiológica  $\geq 50\%$  en la resonancia magnética, ausencia de invasión linfovascular, positividad de receptor Her-2 y subtipo histológico (mayor respuesta en pacientes con subtipo Her-2 positivo y triple negativo) y respuesta patológica completa en la mama.
5. En las pacientes Her2 positivas, el tratamiento con quimioterapia y terapias diana antiHer2 ha demostrado unas tasas de supervivencia libre de enfermedad excelentes. Las pacientes con subtipo triple negativo que presentan enfermedad residual tras la quimioterapia, presentaron mayores tasas de fallecimientos, metástasis a distancia y recidivas locorregionales, por lo que es importante encontrar estrategias alternativas para mejorar la supervivencia en estas pacientes.

6. La biopsia selectiva de ganglio centinela post-neoadyuvancia proporciona información válida y fiable sobre el estadio ganglionar con alta tasa de detección intraoperatoria y una baja tasa de falsos negativos. En pacientes con buena respuesta radiológica axilar es seguro realizarla y si ésta es negativa, se puede omitir la linfadenectomía axilar.
7. En las pacientes con axila negativa al diagnóstico y enfermedad limitada axilar en la biopsia de ganglio centinela post-neoadyuvancia, se puede evitar la linfadenectomía axilar. Este hecho es más controvertido en las pacientes con axila positiva al diagnóstico, aunque existen estudios con resultados prometedores en el brazo de la radioterapia.
8. La respuesta patológica completa fue un factor determinante para la supervivencia global y libre de enfermedad. La ausencia de enfermedad axilar tras la neoadyuvancia en pacientes con axila negativa al diagnóstico se asocia con la supervivencia libre de enfermedad de forma estadísticamente significativa.



## CONCLUSIONS

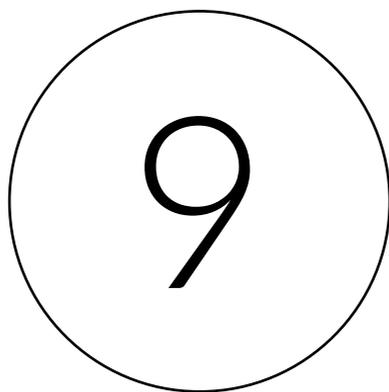


## CONCLUSIONS

---

1. Neoadjuvant chemotherapy in patients from stage II onwards makes it possible to modulate the response, existing a clear “downstaging” effect on tumor size, which allows for a high rate of conservative surgery, and avoid “aggressive” surgeries, replacing them with more conservative techniques, associating these treatments with adjuvant radiotherapy.
2. Predictive factors of pathological complete response in the breast are: a high Ki67 index >14%, negative estrogen receptors, Her2 overexpression, histological subtype, and absence of lymphovascular invasion.
3. Magnetic resonance imaging has a high sensitivity for predicting complete responses in breast cancer patients after neoadjuvant therapy. For the evaluation of the axillary response, ultrasound and magnetic resonance present similar results with a slight difference in false negatives in favor of magnetic resonance.
4. Predictive factors of axillary pathological response are: the absence of axillary involvement on ultrasound, radiological response  $\geq 50\%$  on magnetic resonance imaging, absence of lymphovascular invasion, Her-2 receptor positivity, and histological subtype (greater response in patients with Her-2 positive and triple negative subtypes) and pathological complete response in the breast.
5. In- Her-2 positive patients, chemotherapy and anti-Her2 targeted therapies have shown excellent disease-free survival rates. Patients with triple negative subtype who present residual disease after chemotherapy, showed higher rates of death, distant metastases and locoregional recurrences, so it is important to find alternative strategies to improve survival in these patients.

6. Selective post-neoadjuvant sentinel lymph node biopsy provides valid and reliable information on the lymph node stage with a high intraoperative detection rate and a low false negative rate. In patients with a good radiological response, it is safe to perform SLNB and, if this is negative, axillary dissection can be omitted.
7. In patients with a negative axilla at diagnosis and limited axillary disease on post-neoadjuvant SLNB, it is possible to omit axillar dissection. This fact is more controversial in patients with positive axilla at diagnosis, although there are studies with promising results in the radiotherapy arm.
8. Pathological complete response was a determining factor for overall and disease-free survival. The absence of axillary disease after neoadjuvant chemotherapy, especially cNO patients is a statistically significant predictor of DFS.



## BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424. PMID: 30207593.
2. Pollan M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1584-91. PMID: 19861303.
3. Pollan M, Michelena MJ, Ardanaz E, et al. Breast Cancer Working Group. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 97-102. PMID: 20427367.
4. Manual Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de Prevención y Diagnóstico Precoz del cáncer 2017.
5. Galceran J, Amejide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Trans Oncol* 2017; 19 (7): 799-825. PMID: 28093701.
6. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica.
7. Estimaciones de la incidencia de Cáncer en Canarias 2018. Registro Poblacional de Cáncer de Canarias. Servicio de Epidemiología y Prevención. Fuente: Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Canarias.
8. Mortalidad por cáncer de mama Canarias año 2016. Evolución 2000-2016. Unidad de Mortalidad. Servicio de Epidemiología y Prevención. Gobierno de Canarias.
9. Supervivencia de cáncer Canarias 2003-2012. Registro Poblacional de Cáncer de Canarias Servicio de Epidemiología y Prevención. Dirección General de Salud Pública.
10. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours, 5<sup>th</sup> edition. Volume 2: Breast Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press 2019.
11. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JSI, et al. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* 2010; 4(3): 192-208. PMID: 20452298.

12. Ellis P, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, et al. Invasive breast carcinoma. WHO Classification of tumours pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, Lyon 2003.
13. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006; 208: 495-506. PMID: 16429394.
14. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, et al. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 121-7. PMID: 17929165.
15. Lowman MW, Vriezen M, van Beek MW, et al. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer* 2007; 121: 127-35. PMID: 17330844.
16. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010; 12(4): 207. PMID: 20804570.
17. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747-52. PMID: 10963602.
18. Esposito A, Criscitiello C, Curigilano G. Highlights from the 14<sup>th</sup> St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *E cancer medical science* 2015; 9: 518. PMID: 25932042.
19. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol* 2011; 24(2): 157-67. PMID: 21076464
20. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19): 1482-5. PMID: 14519755,
21. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2206-23. PMID: 23917950.

22. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015; 24 Suppl 2: S26-S35. PMID: 26253814.
23. Monografía Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Factores Pronósticos y Predictivos en Cáncer de mama. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria 2017.
24. Bland KI, Klimberg VS, Copeland EM, et al. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 5<sup>th</sup> edition Elsevier 2018.
25. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition Springer 2016.
26. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817-26. PMID: 15591335.
27. Habel L, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res* 2006; 8(3): R25. PMID: 16737553.
28. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-34. PMID: 16720680.
29. Iwamoto T, Kajiwara Y, Zhu Y, et al. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2020; 9(3): 27. PMID: 32192349.
30. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/ CAP Guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38(12): 1346-66. PMID: 31928404.
31. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2105-22. PMID: 29846122.
32. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (Impassion 130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):44-59. PMID: 31786121.

33. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396(10265): 1817-28. PMID: 33278935.
34. Robson M, Ruddy KJ, IM SA, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and Her2 negative metastatic breast cancer receiving Olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer* 2019; 20-30. PMID: 31446213.
35. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26(2): 259-71. PMID: 25214542.
36. Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(13):1199-209. PMID: 23484797.
37. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigwilt B, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Trans Med* 2015; 7(302): 302ra133. PMID: 26311728.
38. Radovich M, Jiang G, Hancock BA, et al. Association of circulating tumor DNA and circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy with disease recurrence in patients with triple-negative breast cancer: pre-planned secondary analysis of the BRE 12-158 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(9): 1410-5. PMID: 32644110.
39. Ortolan E, Appierto V, Silvestri M, et al. Blood-based genomics in triple-negative breast cancer progression in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *ESMO Open* 2021; 6(2): 100086. PMID: 33743331.
40. August DA, Carpenter LC, Harness JK, et al. Benefits of a multidisciplinary approach to breast care. *J Surg Oncol* 1993; 53: 161-7. PMID: 8331938.
41. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3): 188-94. PMID: 15687361.

42. Mamounas EP. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer: is this the future? *Clin Breast Cancer* 2003; 4 Suppl 1: S10-9. PMID: 12756074.
43. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164-72. PMID: 24529560.
44. Hortobagyi GN, Conolli JL, D'Orsy CJ, et al. *AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> Edition* Springer 2017.
45. Edge SB, Compton CC, Fritz AG, et al. *AJCC cancer staging manual. 7<sup>th</sup> Edition* Springer 2010.
46. Kalli S, Semine A, Cohen S, et al. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2018; 38: 1921-33. PMID: 30265613.
47. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997; 15(7): 2483-93. PMID: 9215816.
48. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305(1): 6-11. PMID: 7015141.
49. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320 (13): 822-28. PMID: 2927449.
50. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1233-41. PMID: 12393820.
51. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227-32. PMID: 12393819.
52. Acea B. Tumorectomia/ Cuadrantectomía. [Breastsurgeonsweb.com](http://Breastsurgeonsweb.com)

53. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32 (14): 1502-6. PMID: 24711553.
54. Fleming FJ, Khill ADK, McDermont EW, et al. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *EJSO* 2004; 30: 233-7. PMID: 15028301.
55. Sarin R, Somsekhar SP, Kumar R, et al. Practical consensus recommendations for tumor margins and breast conservative surgery. *The South Asian J of Cancer* 2018; 7 (2): 72-8. PMID: 29721467.
56. Haffty BG, Fischer D, Rose M. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991; 9: 997-1004. PMID: 2033434.
57. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg* 2003; 60: 329-37. PMID: 14972270.
58. Farrow JH. Antiquity of breast cancer. *Cancer* 1971; 28: 1369-71. PMID: 4942630.
59. Loukas M, Tubbs RS, Mirzayan N, et al. History of mastectomy. *The Am Surg* 2011; 77: 566-71. PMID: 21679589.
60. Rayter Z. History of breast cancer. Medical therapy of breast cancer. Bristol Royal Infirmary 2003. Cambridge University Press.
61. Low MF. Medical representations of the body in Japan: gender, class, and discourse in the eighteenth century. *Ann Sci* 1996; 53: 345-59. PMID: 11613293.
62. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. New York, Springer 2006.
63. Moore CH. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *Med Chir Trans* 1867; 50: 245-80. PMID: 20896293.
64. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894; 20(5): 497-555. PMID: 17860107.

65. Urban JA. Radical excision of the chest wall for mammary cancer. *Cancer* 1951; 4(6): 1263–85. PMID: 14886886.
66. Lacour J, Le MG. Is it useful to remove internal mammary nodes in operable breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 309–14. PMID: 3305080.
67. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47: 170–5. PMID: 7459805.
68. Arhelger SW, Lewis FJ, Wangenstein OH. The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg Clin North Am* 1956: 1051–63. PMID: 13371522.
69. Lee RO, Lambley DG. Radical mastectomy in the treatment of breast cancer: a follow-up study over ten and fifteen years. *Br J Surg* 1971; 58: 137–44. PMID: 5548504.
70. Scanlon EF, Caprini JA. Modified radical mastectomy. *Cancer* 1975; 35: 710–3. PMID: 1111938.
71. Madden JL, Kandalajt S, Bourque RA, et al. *Ann Surg* 1972. 175(5): 624–34. PMID: 4555029.
72. Performance and practice guidelines for mastectomy. The American Society of Breast Surgeons. 2014.
73. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, et al. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(1): 37–41. PMID: 23982256.
74. Galimberti V, Vicini E, Corso G, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast* 2017; 34(Suppl 1): S82–S84. PMID: 28673535.
75. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, et al. Comparison of local recurrence after simple and skin-sparing mastectomy performed in patients with ductal carcinoma in situ. *Ann of Surg Oncol* 2017; 24: 1071–6. PMID: 27837296.
76. Yi M, Kronowitz SJ, Meric-Bernstam F, et al. Local, regional and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer* 2011; 117(5): 916–24. PMID: 20945319.

77. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; 251(4): 632-9. PMID: 20224371.
78. Valero MG, Moo T-A, Muhsen S, et al. Use of bilateral prophylactic nipple-sparing mastectomy in patients with high risk of breast cancer. *Br J Surg* 2020; 107(10): 1307-12. PMID: 32432359.
79. Eisenberg RE, Chan JS, Swistel AJ, et al. Pathological evaluation of nipple-sparing mastectomies with emphasis on occult nipple involvement: the Weill-Cornell experience with 325 cases. *Breast J* 2014; 20(1): 15-21. PMID: 24438063.
80. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015; 24(5): 661-6. PMID: 26343944.
81. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, et al. Overall survival, disease-free survival, Local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: A meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(10): 3241-9. PMID: 26242363.
82. Metere A, Fabiani E, Lonardo MT, et al. Nipple-sparing mastectomy long-term outcomes: early and late complications. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(4): 166. PMID: 32276470.
83. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, et al. Breast cancer recurrence in the nipple-areola complex after nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *JAMA Surg* 2019; 154(11): 1030-7. PMID: 31461141.
84. Park S, Yoon C, Bae SJ, et al. Comparison of complications according to incision types in nipple-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *Breast* 2020; 53: 85-91. PMID: 32653836.
85. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. *Atlas of Breast Surgery*. Cap 1: Historical Overview of breast surgery. Springer 2006: 1-6.
86. Acea B. *Cirugía Oncológica de la mama. Técnicas oncoplásticas y reconstructivas*. Elsevier 4ª Edición 2019.
87. Acea B. *Cirugía Oncológica de la mama. Técnicas oncoplásticas y reconstructivas*. Elsevier Masson 3ª Edición 2013.

88. Urban C, Lima R, Schunemann E, et al. Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *Breast* 2011; 20 (Suppl 3): S92-5. PMID: 22015301.
89. De Lorenzi F, Hubner G, Rotmensz N, et al. Oncological results of oncoplastic Breast conserving surgery: long term follow-up of a large series at a single institution: A matched-cohort analysis. *EJSO* 2016; 42(1): 71-7. PMID: 26382101.
90. Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, et al. Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Breast* 2017; 32: 179-85. PMID: 28214785.
91. Townsend C, Beauchamp D, Evers M, et al. Sabinston Tratado de Cirugía: Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 20ª ed. San Antonio: Elsevier; 2018: 849-50.
92. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radio localization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2(6): 335-40. PMID: 8130940.
93. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391-401. PMID: 15219485.
94. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222(3):394-9. PMID: 7677468.
95. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7703-20. PMID: 16157938.
96. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient breast cancer. *JAMA* 1996; 276(22): 1818-22. PMID: 8946902.
97. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349(9069): 1864-7. PMID: 9217757.

98. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/ GIVOM trial. *Ann Surg* 2008; 247(2): 207-13. PMID: 18216523.
99. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, et al. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88(12): 1644-8. PMID: 11736980.
100. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(1): 4-16. PMID: 16329134.
101. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in Breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251(4): 595-600. PMID: 20195151.
102. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *NEJM* 2003; 349(6):546-53. PMID: 12904519.
103. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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* 2010; 11(10): 927-33. PMID: 20863759.
104. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226(3): 271-8. PMID: 9339933.
105. Bernet L, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014.
106. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés Olmos RA, et al. Lymphatic mapping with tracer administration into the primary breast cancer. *EJSO* 2003; 29(1): 95-7. PMID: 12559085.
107. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast* 2014; 23(2): 175-9. PMID: 24484967.

108. Piñero-Madrona A, Torr6-Richart JA, de Le6n-Carrillo JM, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative noninferiority study. *EJSO* 2015; 41(8): 991-7. PMID: 25997792.
109. Teal CB, Slocum JP, Akin EA. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J.* 2005;11(6): 391-3. PMID: 16297081.
110. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84(2): 138-42. PMID: 10357910.
111. Kang T, Yi M, Hunt KK, et al. Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2010; 17(Suppl 3): 280-5. PMID: 20853047.
112. Van Der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FPR, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99m technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(13): 4104-11. PMID: 22752379.
113. Sugie T, Sawada T, Tagaya N, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(7): 2213-8. PMID: 23429938.
114. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *EJSO* 2014; 40(7): 843-9. PMID: 24613744.
115. Xie F, Zhang D, Cheng L, et al. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer. *World J of Surg Oncol* 2015; 13: 319-27. PMID: 26585236.
116. Mucientes-Rasilla J, Balb6n-Farge L, Cardona-Arboni6s J, et al. SPECT-CT: a new tool for localization of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27(3): 183-90. PMID: 18570860.

117. Andrés A, Prats E, Santapau A, et al. Intramammary sentinel lymph node preoperative identification with SPECT/CT in a patient with breast cancer. Clinical meaning and relevance. *Rev Esp Med Nucl* 2011; 30(2): 101-3. PMID: 21334108.
118. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222(3): 394-9. PMID: 7677468.
119. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer* 2009; 115(7): 1555-62. PMID: 19195040.
120. Petropoulou T, Kapoula A, Mastoraki A, et al. Imprint cytology versus frozen section analysis for intraoperative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *BreastCancer Targets Ther* 2017; 9: 325-30. PMID: 28503075.
121. Van Diest PJ, Torrenga H, Borgstein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35(1): 14-8. PMID: 10383709.
122. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. 2003; 39(12): 1654-67. PMID: 12888359.
123. Guidroz JA, Johnson MT, Scott-Conner CE, et al. The use of touch preparation for the evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2010; 199(6): 792-6. PMID: 19954770.
124. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Chávez-Benito A, et al. Aplicación de la técnica OSNA en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp* 2011; 89(4): 261-3. PMID: 21324439.
125. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(16): 4807-16. PMID: 17699859.

126. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(8): 2879–84. PMID: 19351770.
127. Fukuda S, Takao S, Kuwayama M, et al. Rapid detection of norovirus from fecal specimens by real-time reverse transcription-loop mediated isothermal amplification assay. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4): 1376–81. PMID: 16597865.
128. Viale G, Dell’Orto P, Biasi MO, et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytoqueratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 136–42. PMID: 18156933.
129. Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, et al. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(6): 631-5. PMID: 17851019.
130. Sakr R, Barranger E, Antoine M, et al. Ductal carcinoma in situ: Value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol.* 2006; 94(5): 426-30. PMID: 16967457.
131. Goyal K, Horgan M, Kissin C, et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(5): 480-3. PMID: 15135473.
132. Stearns V, Ewing AC, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(3): 235-42. PMID: 11923129.
133. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC et al. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 138(1): 13-20. PMID: 23340861.
134. Rodríguez-Fernández J, Martella S, Trifirò G, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(4): 989-92. PMID: 19212791.

135. Moody LC, Wen X, McKnight T, et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery*. 2012; 152(3): 389-96. PMID: 22938899.
136. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: Identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer*. 2013; 49(9): 2093-100. PMID: 23522754.
137. Kothari MS, Rubsy JE, Agusti AA, et al. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38(1): 8-15. PMID: 22032909.
138. Mondini MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: Initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(1): 218-21. PMID: 17066225.
139. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(1): 78-83. PMID: 19662412.
140. Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjian-Heijnen VC, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2009; 45(18): 3124-30. PMID: 19716287.
141. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, et al. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010; 96(1): 17-23. PMID: 20437852.
142. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: Systemic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2009; 16: 551-63. PMID: 19345896.
143. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer—A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011; 104: 97-103. PMID: 21456092.

144. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS et al. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39: 417-24. PMID: 23473972.
145. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310 (14): 1455-61. PMID: 24101169.
146. Navarro C, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C 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*. 2013; 39: 873-9. PMID: 23711734.
147. Madsen AH, Haugaard K, Soerensen J et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008; 17(2): 138-47. PMID: 17928226.
148. Schulze T, Mucke J, Markwardt J et al. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2006; 93(2): 109-19. PMID: 16425290.
149. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4312-21. PMID: 15994144.
150. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102(2): 111-18. PMID: 20648579.
151. Wilke LG, McCall LM, Posther KE et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: Results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (4): 491-500. PMID: 16514477.

152. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical Complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology group trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3657-63. PMID: 17485711.
153. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 97-101. PMID: 14701770.
154. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002; 347(8): 567-75. PMID: 12192016.
155. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Cohen M, et al. Therapeutic escalation – De-escalation: Data from 15.508 early breast cancer treated with upfront surgery and sentinel lymph node biopsy (SLNB). *The Breast* 2017; 34: 24–33. PMID: 28475932.
156. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 430–41. PMID: 27733269.
157. Pacifici S, Carbo G. Axillary lymph nodes. Reference article, *Radio-paedia.org*.
158. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2020.
159. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast Surgery. *Surg Clin North Am* 2007; 87(2): 431-51. PMID: 17498536.
160. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, et al. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001; 181(5): 434-9. PMID: 11448437.
161. Netter FH. Lámina 429 Axila (disección): visión anterior. *Atlas de anatomía humana 4ª edición Elsevier Masson* 2007.
162. Yang S, Park DH, Ahn SH, et al. Prevalence and risk factors of adhesive capsulitis of the shoulder after breast cancer treatment. *Sup Care Cancer* 2017; 25(4): 1317–22. PMID: 27942856.
163. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of Lymphedema after breast cancer treatment. *Breast J* 2015; 21(3): 276-84. PMID: 25772311.

164. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med* 2001; 110(4): 288–95. PMID: 11239847.
165. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L et al. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol* 2006; 15(3): 153–65. PMID: 17187979.
166. Kwan W, Jackson J, Weir LM, et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4242–8. PMID: 12377968.
167. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020; 53(1): 3-19. PMID: 32521126.
168. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1): 8-24. PMID: 19147865.
169. Lee TS, Morris CM, Czerniec SA, et al. Does lymphedema severity affect quality of life? Simple question. Challenging answers. *Lymphat Res Biol* 2018; 16(1): 85–91. PMID: 28453410.
170. Raimond E, Lipere A, Pelissier-Komorek A, et al. Vaciamiento axilar. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*. Elsevier 2016.
171. Mortimer PS. The prevalence of arm edema following treatment for breast cancer. *QJM* 1996; 89: 377-80.
172. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(2): 96-111. PMID: 11208879.
173. DiSipio T, Rye S, Newman B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 500-15. PMID: 23540561.
174. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4312-21. PMID: 15994144.
175. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5213–9. PMID: 18838709.

176. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the Sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(5): 508-13. PMID: 17614245.
177. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, et al. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol* 2006; 15(3): 153-65. PMID: 17187979.
178. Kim HK, Ju YW, Lee JW, et al. Association between number of retrieved sentinel lymph nodes and breast cancer-related lymphedema. *J Breast Cancer* 2021; 24(1): 63-74. PMID: 33634621.
179. Todd J, Scally A, Dodwell D, et al. A randomized controlled trial of two programmes of shoulder exercise following axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Physiotherapy* 2008; 94: 265-73.
180. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340: b5396. PMID: 20068255.
181. Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, et al. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomized controlled study to minimise lymphedema. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(1): 51-64. PMID: 12500934.
182. Hsiao PC, Hong R, Chou W, et al. Role of physiotherapy and patient education in lymphedema control following breast cancer surgery. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 319-27. PMID: 25750536.
183. Scaffidi M, Vulpiani MC, Vetrano M, et al. Early rehabilitation reduces the onset of complications in the upper limb following breast cancer surgery. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48: 601-11. PMID: 22510674.
184. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(5): 1508-16. PMID: 22193884.
185. *Manual de Práctica Clínica en Senología*. Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. 4ª Edición 2019.

186. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1063-1069. PMID: 25868410.
187. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2600-8. PMID: 12829681.
188. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Recommendations by an international TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26(2):259-71. PMID: 25214542.
189. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3): 188-94. PMID: 15687361.
190. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2672-85. PMID: 9704717.
191. Fisher ER, Wang J, Bryan J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) B-18. *Cancer* 2002; 95(4): 681-95. PMID: 12209710.
192. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol* 2011; 25(6): 1128-36. PMID: 24618153.
193. Newman LA. Surgical issues and preoperative systemic therapy. *Cancer Treat Res* 2008; 141:79-98. PMID: 18274084.
194. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19 (22): 4224-37. PMID: 11709566.

195. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1796-804. PMID: 22508812.
196. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94(10): 1189-200. PMID: 17701939.
197. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK. Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 (Suppl 1): S19-S24. PMID: 12868802.
198. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4165-74. PMID: 14559892.
199. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3676-85. PMID: 15738535.
200. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-84. PMID: 20113825.
201. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2024-31. PMID: 20308670.
202. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with Her2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safe study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2278-84. PMID: 23704196.

203. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant Pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2- positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25-32. PMID: 22153890.
204. Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol* 2017; 28(3): 497-504. PMID: 27831502.
205. Beitsch P, Whitworth P, Baron P, et al. Pertuzumab/Trastuzumab/CT Versus Trastuzumab/CT Therapy for HER2+ Breast Cancer: Results from the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST). *Ann Surg Oncol* 2017; 24(9): 2539-46. PMID: 28447218.
206. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018; 29: 646-53. PMID: 29253081.
207. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): 135-44. PMID: 22257523.
208. Moore-Smith L, Forero-Torres A, Stringer-Reasor E, et al. Future developments in neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer. *Surg Clin North Am* 2018; 98(4): 773-85. PMID: 300005773.
209. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and Her-2 positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 747-56. PMID: 24794243.
210. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(3): 345-56. PMID: 26869049.

211. Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with ERBB2/Her2-negative breast cancer-the evaluating treatment with neoadjuvant abraxane (ETNA) trial: a randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 302-8. PMID: 29327055.
212. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1533-46. PMID: 25939896.
213. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012; 23(12):3069-74. PMID: 22674146.
214. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2 (11): 1477-86. PMID: 27367583.
215. Stotter A, Reed MW, Gray LJ, et al. Comprehensive geriatric assessment and predicted 3-year survival in treatment planning for frail patients with early breast cancer. *Br J Surg* 2015; 102(5): 525-33. PMID: 25708660.
216. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1925-36. PMID: 27959613.
217. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520-9. PMID: 22149876.
218. Martí Álvarez C, Meléndez Gispert M, Loayza Galindo A, et al. Empleo actual de la hormonoterapia neoadyuvante en cáncer de mama: resultados de una encuesta realizada en España. *Rev Senol Patol Mamar* 2020; 33(1): 23-31.
219. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor positive breast cancer based on post neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (19): 1380-8. PMID: 18812550.

220. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. Response to trastuzumab (Herceptin) given with paclitaxel (Taxol) immediately following 4AC as initial therapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 424.
221. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456 -66. PMID: 11896092.
222. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2006; 243(2): 257-64. PMID: 16432360.
223. Londero V, Bazzocchi M Del Frate C, et al. Locally advanced Breast cancer: comparison mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004; 14(8): 1371-9. PMID: 14986052.
224. Wu LM, Hu JN, Gu HY, et al. Can diffusion weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? *Breast Res Treat* 2012; 135: 17-28. PMID: 22476850.
225. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, et al. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(1): 260-8. PMID: 20566826.
226. Hylton N, Blume J, Gatsonis C, et al. MRI tumor volume for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: findings from ACRIN 6657/ CALGB 150007. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15): 529.
227. Palshof FK, Lanng C, Kroman N, et al. Prediction of pathologic complete response in breast cancer patients comparing magnetic resonance imaging with ultrasound in neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(12): 7421-9. PMID: 34043094.
228. Steinhof-Radwanska K, Grazynska A, Lorek A, et al. Contrast-enhanced spectral mammography assessment of patients treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Curr Oncol* 2021; 28(5): 3448-62. PMID: 34590596.

229. Ramos Barra F, Freire de Souza F, Almeida Camelo REF, et al. Accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a feasibility study. *Radiol Bras* 2017; 50(4): 224-30. PMID: 28894329.
230. Bernardi D, Vatteroni G, Acquaviva A, et al. Contrast enhanced mammography versus MRI in the evaluation of neoadjuvant therapy response in patients with breast cancer: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 2022; 219(6): 884-94. PMID: 35731101.
231. Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, et al. Contrast enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res* 2017; 19(1): 106. PMID: 28893303.
232. Patel, BK, Hilal T, Covington M, et al. Contrast-enhanced spectral mammography is comparable to MRI assessment of residual breast cancer following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25 (5): 1350-6. PMID: 29516362.
233. Richter V, Hatterman V, Preibsch H, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients with MRI contraindications. *Acta Radiol* 2018; 59(7): 798-805. PMID: 29058963.
234. Papel de la resonancia magnética de mama en la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia. *Rev Senol Patol Mamar* 2015; 28 (4): 181-7.
235. Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights into Imaging* 2013; 4(2): 163-75. PMID: 23359240.
236. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips of tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer* 2007; 110(11): 2420-7. PMID: 17941034.
237. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-47. PMID: 19097774.
238. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset publication N° 48; 1979.

239. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. MRI Measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *Breast Imaging* 2005; 184(6): 1774-81. PMID: 15908529.
240. Marinovich ML, Sardanelli F, Ciatto S, et al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. *The Breast* 2012; 21(5): 669-77. PMID: 22863284.
241. Zhang X, Wang D, Liu Z, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer. *Quant Imaging Med Surg* 2020; 10(1): 197-210. PMID: 31956542.
242. Menes TS, Golan O, Vainer G, et al. Assessment of residual disease with molecular breast imaging in patients undergoing neoadjuvant therapy: association with molecular subtypes. *Clin Breast Cancer* 2016; 16(5):389-95. PMID: 27282845.
243. Yadav BS, Sharma SC, Shing R, et al. Patterns of relapse in locally advanced cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2007; 3(2): 75-80. PMID: 17998727.
244. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(4): 689-95. PMID: 15641036.
245. Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast conserving surgery after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(12): 3541-7. PMID: 30128902.
246. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015; 28(9): 1185- 201. PMID: 26205180.
247. Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *Breast* 2006; 15(3): 370-6. PMID: 16185870.

248. Sahoo S, Lester S. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(4): 633-42. PMID: 19391665.
249. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, et al. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007; 50(4): 409-17. PMID: 17448015.
250. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen or the combination: influence of hormonal status and Her-2 in breast cancer- a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005; 23(11): 2477-92. PMID: 15767642.
251. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2019; 393(10175): 986. PMID: 24529560.
252. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2650-5. PMID: 17602071.
253. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 1221-8. PMID: 18547616.
254. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1304-10. PMID: 11870173
255. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4414-22. PMID: 17785706.
256. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 397(15): 1137-42. PMID: 16077072.

257. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(4): 290-303. PMID: 28294295.
258. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12(5): 320-7. PMID: 14659147.
259. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer. Nine-year results from NSABP B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102. PMID: 11773300.
260. García Mur C, Cruz Ciria S, Castán Senar A. Papel de la resonancia magnética de mama en la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia. *Rev Senol Patol Mamar* 2015; 28(4): 181-7.
261. Rouzier, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(16): 5678-85. PMID: 16115903.
262. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1275-81. PMID: 18250347.
263. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2676-85. PMID: 15837982.
264. Denkert C, Loibl S, Müller BM, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2786-93. PMID: 23970015.
265. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, et al. Metaanalysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012; 48(18): 3342-54. PMID: 22766518.

266. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg* 2014; 260(4): 608-16. PMID: 25203877.
267. García-Tejedor A, Fernández-González S, Ortega R, et al. Can we avoid axillary lymph node dissection in N2 breast cancer patients with chemosensitive tumours such as HER2 and TNBC? *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 185(3): 657-66. PMID: 33068198.
268. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 176(3): 591-6. PMID: 31065874.
269. Schwentner L, Helms G, Nekljudova V, et al. Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status following neoadjuvant chemotherapy – Results from the multicenter SENTINA trial. *Breast* 2017; 31 :202-7. PMID: 27889596.
270. Peppe A, Wilson R, Pope R, et al. The use of ultrasound in the clinical restaging of the axilla after neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Breast* 2017; 35: 104-8. PMID: 28704697.
271. Steiman J, Soran A, McAuliffe P, et al. Predictive value of axillary nodal imaging by magnetic resonance imaging based on breast cancer subtype after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Res* 2016; 204(1): 237-41. PMID: 27451892.
272. Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN, et al. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(10): 3199-204. PMID: 23846781.
273. Kim WH, Kim HJ, Park HY, et al. Axillary pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: a predictive model integrating the imaging characteristics of ultrasound restaging with known clinicopathologic characteristics. *Ultrasound Med Biol* 2019; 45(3): 702-9. PMID: 30567630.

274. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J of Clin Oncol* 2014; 32(13): 1365-83. PMID: 24663048.
275. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(10): 918-26. PMID: 28898379.
276. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or Surgery of the axilla after a positive sentinel node in Breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303-10. PMID: 25439688.
277. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, et al. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9(9): 893-900. PMID: 8878021.
278. Tsuyuki S, Yamaguchi A, Kawata Y, et al. Assessing the effects of neoadjuvant chemotherapy on lymphatic pathways to sentinel lymph nodes in cases of breast cancer: Usefulness of the indocyanine green-fluorescence method. *Breast* 2015; 24(3): 298-301. PMID: 25802085.
279. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 609-18. PMID: 23683750.
280. Kumar A, Puri R, Gadgil PV, et al. Sentinel lymph node biopsy in primary Breast cancer, window to management of the axilla. *World J Surg* 2012; 36(7): 1453-9. PMID: 22555287.
281. Diego EJ, McAuliffe P, Soran A, et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot study combining sentinel lymph node biopsy with radioactive seed localization of pretreatment positive axillary lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(5): 1549-53. PMID: 26727919.

282. Curigliano G, Burstein H, Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1700-12. PMID: 28838210.
283. Bi Z, Liu J, Cheng P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla. *Breast Cancer* 2019; 26(3): 373-77. PMID: 30666563.
284. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1194-220. PMID: 31161190.
285. Consensus Guideline on the management of the axilla in patients with invasive/in-situ breast cancer. 2019. The American Society of Breast Surgeons.
286. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS, et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *Eur J Cancer* 2015; 51(8): 915-21. PMID: 25857594.
287. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250(4): 558-66. PMID: 19730235.
288. Bi Z, Liu J, Chen P, et al. The time of sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant chemotherapy in clinical negative axilla breast cancer: before or after? *Future Medicine Ltd* 2019; 15(23): 2669-71. PMID: 31423881.
289. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, et al. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(5): 417-24. PMID: 23473972.
290. Geng C, Chen X, Pan X, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162605. PMID: 27606623.

291. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1316-21. PMID: 18311507.
292. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5): 726-732. PMID: 19114697.
293. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2694-702. PMID: 15837984.
294. Shi ZQ, Qiu PF, Liu YB, et al. Neo-adjuvant chemotherapy and axillary de-escalation management for patients with clinically node-negative breast cancer. *Breast J* 2019; 25(6):1154-9. PMID: 31332886.
295. Navarro-Cecilia J, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, 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* 2013; 39(8): 873-9. PMID: 23711734.
296. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative- A systemic review and meta-analysis. *J Res Med Sci* 2019; 24: 18-28. PMID: 30988686.
297. McVeigh TP, Al-Azawi Kearney DE, et al. Assessing the impact of neoadjuvant chemotherapy on the management of the breast and axilla in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014; 14(1): 20-5. PMID: 24157259.
298. Jimenez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Saenz JA, et al. Axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer with axillary involvement. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015; 34(4): 230-5. PMID: 25743035.

299. Carrera D, de la Flor M, Galera J, et al. Validation of sentinel lymph node biopsy in breast cancer women N1-N2 with complete axillary response after neoadjuvant chemotherapy. Multicentre study in Tarragona. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016; 35 (4): 221-5. PMID: 26848141.
300. Lyman GH. Appropriate role for sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(3): 232-4. PMID: 25488960.
301. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(10): 3177-84. PMID: 22772869.
302. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263(4): 802-7. PMID: 26649589.
303. Cabioglu N, Karanlik H, Kangal D, et al. Improved false-negative rates with intraoperative identification of clipped nodes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(10): 3030-6. PMID: 29978371.
304. Kim EY, Byon WS, Lee KH, et al. Feasibility of preoperative axillary lymph node marking with a clip in breast cancer patients before neoadjuvant chemotherapy: a preliminary study. *World J Surg* 2018; 42(2): 582-9. PMID: 28808843.
305. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg* 2015; 150(2): 137-43. PMID: 25517573.
306. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative ultrasound-guided excision of axillary clip in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy (ILINA Trial): A new tool to guide the excision of the clipped node after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(3): 784-91. PMID: 29197044.

307. Plecha D, Bai S, Patterson H, et al. Improving accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(13): 4241-6. PMID: 25814365.
308. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44(9): 1307-11. PMID: 29935839.
309. Park S, Koo JS, Kim GM, et al. Feasibility of charcoal tattooing of cytology-proven metastatic axillary lymph node at diagnosis and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Res Treat* 2018; 50(3): 801-12. PMID: 28814071.
310. Choy N, Lipson J, Porter C, et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2): 377-82. PMID: 25164040.
311. Natsiopoulos I, Intzes S, Liappis T, et al. Axillary lymph node tattooing and targeted axillary dissection in breast cancer patients who presented as cN+ before neoadjuvant chemotherapy and became cN0 after treatment. *Clin Breast Cancer* 2019; 19(3): 208-15. PMID: 30922804.
312. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97(8): 1226-31. PMID: 20602508.
313. Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015; 261(2): 378-82. PMID: 24743607.
314. Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, et al. A novel less-invasive approach for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer by combining radioactive iodine seed localization in the axilla with sentinel node procedure (RISAS): a Dutch prospective multicenter validation study. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(5): 399-402. PMID: 28487053.

315. Reitsamer R, Peintinger F, Forsthuber E, et al. The applicability of Magseed for targeted axillary dissection in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast* 2021; 57: 113-7. PMID: 33813230.
316. MD Anderson Cancer Center. Magseed magnetic marker in locating axillary lymph nodes in patients with breast cancer undergoing surgery 2021.
317. Sun J, Henry DA, Carr MJ, et al. Feasibility of axillary lymph node localization and excision using radar reflector localization. *Clin Breast Cancer* 2021; 21(3): e189-93. PMID: 32893094.
318. Malter W, Eichler C, Hanstein B, et al. First reported use of radiofrequency identification (RFID) technique for targeted excision of suspicious axillary lymph nodes in early-stage breast cancer- evaluation of feasibility and review of current recommendations. *In vivo* 2020; 34: 1207-13. PMID: 32354911.
319. Dashevky BZ, Altman A, Abe H, et al. Lymph node wire localization post-chemotherapy: towards improving the false negative sentinel lymph node biopsy rate in breast cancer patients. *Clin Imaging* 2018; 48: 69-73. PMID: 29035756.
320. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, et al. The problem of axillary staging in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Role of targeted axillary dissection and types of lymph node markers. *Cir Esp* 2020; 98(9): 510-5. PMID: 32386728.
321. Fleming CA, McCarthy K, Ryan C, et al. Evaluation of discordance in primary tumor and lymph node biopsy after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(2): e255-61. PMID: 29246703.
322. Wu J, Kong R, Tian S, et al. Can Trastuzumab emtansine be replaced by additional chemotherapy plus targeted therapy for Her2-overexpressing breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy? *Chin J Cancer Res* 2019; 31(6): 878-91. PMID: 31949390.
323. Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR, et al. Use of sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer at diagnosis: practice patterns of American Society of Breast Surgeons members. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(10): 2925-34. PMID: 28766207.

324. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Sur Pathol* 2000; 24(9): 1266-72. PMID: 10976701.
325. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3480-6. PMID: 11032588.
326. M Piato JR, S D Barros AC, M Pincerato KM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(2): 118-20. PMID: 12633552.
327. Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 184(4): 315-7. PMID: 12383891.
328. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2003; 84(2): 63-7. PMID: 14502778.
329. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-S-Aguirre AC, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initially diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013; 32(4): 240-5. PMID: 23684711.
330. Aihara T, Munakata S, Morino H, et al. Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study. *J Surg Oncol* 2004; 85(2): 77-81. PMID: 14755507.
331. Boileau JF, Poirier B., Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(3): 258-64. PMID: 25452445.
332. Newman AE, Sabel MS, Nees AV, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(10): 2946-52. PMID: 17514407.
333. Lee S, Kim EY, Kang SH, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(3): 283-88. PMID: 17063280.

334. Piñero-Madrona A, Escudero-Barea MJ, Fernández-Robayna F, et al. Selective sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results of the GEICAM 2005-07 study. *Cir Esp* 2015; 93(1): 23-9. PMID: 24560631.
335. Pinto CS, Peleteiro B, Pinto CA, et al. Initial experience with targeted axillary dissection after neoadjuvant therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2022; 29(4): 709-19. PMID: 35304711.
336. Kirkilesis G, Constantinidou A, Kontos M, et al. False negativity of targeted axillary dissection in breast cancer. *Breast Care* 2021; 16(5): 532-8. PMID: 34720813.
337. Beniey M, Boulva K, Rodriguez-Qizilbash S, et al. Targeted axillary dissection in node-positive breast cancer: a retrospective study and cost analysis. *Cureus* 2021; 13(4): e14610. PMID: 34040910.
338. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 43(10): 1072-8. PMID: 26811528.
339. Woods RW, Cap MS, Durr NJ, et al. A review of options for localization of axillary lymph nodes in the treatment of invasive breast cancer. *Acad Rad* 2019; 26(6): 805-19. PMID: 30143401.
340. Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven-node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2018; 105(12): 1541-52. PMID: 30311642.
341. Mathew G, Agha R, Albrecht, et al. STROCCS 202: Strengthening the reporting of cohort, cross-sectional and case-control studies in surgery. *Int J Surg* 2021;9: 106165. PMID: 34774726.
342. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving. Surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1227-32. PMID: 12393819.

343. van Dongen JA, Voodg AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(14): 1143-50. PMID: 10904087.
344. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, et al. Neoadjuvant management of early breast cancer: a clinical and investigational position statement. *Oncologist* 2019; 24(5): 603-11. PMID: 30710068.
345. Velasco Capellas M, Martínez Peralta S, Cerdà Serdá P, et al. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar* 2012; 25(1): 14-21.
346. Kuromoji S, Inoue K, Takei H, et al. ER, PgR, Ki67, p27 and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with Her2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanos followed fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer* 2015; 15: 622. PMID: 26345461.
347. Faló C, Moreno A, Varela M, et al. Her2/neu status and response to CMF: retrospective study in a series of operable breast cancer treated with primary CMF chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(7): 423-9. PMID: 17245595.
348. Cristofanilli M, González-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 41-8. PMID: 15625359.
349. Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(9): 924-30. PMID: 23845702.
350. Provenzano E. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: moving beyond pathological complete response in the molecular age. *Acta Medica Académica* 2021; 50(1): 88-109. PMID: 34075766.
351. Blanco-Sánchez A, Yébenes, Berjón A, et al. Evaluation of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: correlation with molecular phenotype. *Rev Esp Patol* 2021; 54(1): 8-16. PMID: 33455698.

352. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, et al. Locoregional control according to breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(3): 749-56. PMID: 26511263.
353. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: evolution of clinical practice in a French cancer center over 16 years and pathologic response rates according to tumor subtypes and clinical tumor size: retrospective cohort study. *J Surg Res (Houst)* 2022; 5(3): 511-25. PMID: 36714356.
354. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for Her2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2020; 9(3): 32. PMID: 32527117.
355. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with Her2-positive early breast cancer. *Breast* 2022; 62 (Suppl 1): S12-S16. PMID: 35148934.
356. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3351-7. PMID: 21788566.
357. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006; 42(3): 357-62. PMID: 16377180.
358. Hamy AS, Lam GT, Laas E, et al. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169(2): 295-304. PMID: 29374852.
359. Liu YL, Saraf A, Lee SM, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157(3): 555-64. PMID: 27225388.
360. Negrao EMS, Souza JA, Marques EF, et al. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2019; 120: 108701. PMID: 31610321.

361. Bowne R, McAnena P, O'Halloran N, et al. Preoperative breast magnetic resonance Imaging as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2022; 24: 16. PMID: 35769423.
362. Pasquero G, Surace A, Ponti A, et al. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *In Vivo* 2020; 34(2): 909-15. PMID: 32111803.
363. Li X, Wang M, Wang M, et al. Predictive and prognostic roles of pathological indicators for patients with breast cancer on neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Cancer* 2019; 22(4):497-521. PMID: 31897326.
364. Ramos M, Díez JC, Ramos T, et al. Intraoperative ultrasound in conservative surgery for non-palpable breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Surg* 2014; 12(6): 572-7. PMID: 24735893.
365. Cebrecos I, Sánchez-Izquierdo N, Ganau S, et al. Radioactive and non-radioactive seeds as surgical localization method of non-palpable breast lesions. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2022; 41(2):100-7. PMID: 35193816.
366. Donker M, Straver ME, Rutgers EJT, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38(12): 1218-24. PMID: 22871497.
367. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, et al. Locoregional recurrence following breast cancer surgery in the Trastuzumab era: a systematic review by subtype. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(11): 3124-32. PMID: 28755141.
368. Jwa E, Shin KH, Kim JY, et al. Locoregional recurrence by tumor biology in breast cancer patients after preoperative chemotherapy and breast conservation treatment. *Cancer Res Treat* 2016; 48(4): 1363-72. PMID: 26910473.
369. Kuerer H, Smith BD, Krishnamurthy S, et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(12): 1517-24. PMID: 36306810.
370. Morency D, Dumitra S, Parvez E, et al. Axillary lymph node ultrasound following Neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(13): 4337-45. PMID: 31605348.

371. Hanson SE, Lei X, Roubaud MS, et al. Long-term quality of life in patients with breast cancer after breast conservation vs mastectomy and reconstruction. *JAMA Surg* 2022; 157(6): e220631. PMID: 35416926.
372. Zehra S, Doyle F, Barry M, et al. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* 2020; 27(4): 534-66. PMID: 32162181.
373. Kümmel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg* 2014; 101(8): 912-24. PMID: 24838656.
374. Murchison S, Nichol A, Speers C, et al. Locoregional recurrence and survival outcomes in breast cancer treated with modern neoadjuvant chemotherapy: a contemporary population-based analysis. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(7): e773-87. PMID: 35915021.
375. Shin HC, Han W, Moon HG, et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8): 2582-9. PMID: 23504119.
376. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26(12): 2838-48. PMID: 32046998.
377. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13(8): 2329-34. PMID: 17438091.
378. SWOG 1418. A randomized phase III trial to evaluate efficacy and safety of MK-3475 (Pembrolizumab) as adjuvant therapy for triple receptor-negative breast cancer with >1cm residual invasive cancer or positive lymph nodes (ypN1mi, ypN1-3) after neoadjuvant chemotherapy. Clinical trial information: NCT02954874.
379. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol* 2016; 34(9): 927-35. PMID: 2678693

380. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, et al. Pathologic complete response and residual disease DCIS following chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 94(3): 358-62. PMID: 16421590.
381. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2650-5. PMID: 17602071.
382. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, et al. Neoadjuvant management of early breast cancer: a clinical and investigational position statement. *Oncologist* 2019; 24(5): 603-11. PMID: 30710068.
383. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, et al. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7): 1996-2005. PMID: 18415650.
384. Penn IW, Chang YC, Chuang E, et al. Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: a 5-year cohort study. *Support Care Cancer* 2019; 27(3): 991-1000. PMID: 30105666.
385. Neola B, Puppio B, Marino G, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection on patients undergoing neoadjuvant therapy? Outcomes of a retrospective study. *Ann Ital Chir* 2019; 90: 292-6. PMID: 31657352.
386. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2021; 156(6): e210891. PMID: 33881478.
387. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015; 261(3): 547-52. PMID: 25664534.

388. Boughey J, Ballman KV, McCall LM, et al. Tumor biology and response to chemotherapy impact breast cancer-specific survival in node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: long-term follow-up from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2017; 266(4): 667-76. PMID: 28657941.
389. AXSANA: Axillary Surgery After Neoadjuvant Treatment -EUBREAST 3-. A prospective multicenter cohort study to evaluate different surgical methods of axillary staging (sentinel lymph node biopsy, targeted axillary dissection, axillary dissection) in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Clinical trial information: NCT04373655.
390. Huang JX, Lin SY, Ou Y, et al. Combining conventional ultrasound and sonoelastography to predict axillary status after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur Radiol* 2022; 32(9): 5986-96. PMID: 35365714.
391. Shigekawa T, Sugitani I, Takeuchi H, et al. Axillary ultrasound examination is useful for selecting patients optimally suited for sentinel lymph node biopsy after primary systemic chemotherapy. *Am J Surg* 2012; 204(4): 487-93. PMID: 22483167.
392. Mattingly AE, Mooney B, Lin HY, et al. Magnetic resonance imaging for axillary breast cancer metastasis in the neoadjuvant setting: a prospective study. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(3): 180-7. PMID: 27956116.
393. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A, et al. MRI and prediction of pathologic complete response in the breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2017; 225(6): 740-6. PMID: 28919579.
394. Bansal GJ, Jaipal A, Wu GKC, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging to evaluate axillary lymph node status in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol* 2023: 20220904 Online ahead of print. PMID: 36607272.
395. Penn IW, Chang YC, Chuang E, et al. Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: a 5-year cohort study. *Support Care Cancer* 2019; 27(3): 991-1000. PMID: 30105666.
396. Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (4): 549-55. PMID: 27918753.

397. Fu JF, Chen HL, Yang J, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9): e105316. PMID: 25210779.
398. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569–75. PMID: 21304082.
399. Osorio-Silla I, Gómez Valdazo A, Sánchez Méndez JI, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2019; 101(3): 186-92. PMID: 30421628.
400. Nguyen TT, Hoskin TL, Day CN, et al. Decreasing use of axillary dissection in node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(9): 2596-602. PMID: 29978369.
401. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(11): 3.467–374. PMID: 27160528.
402. Neola B, Puppio B, Marino G, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection on patients undergoing neoadjuvant therapy? Outcomes of a retrospective study. *Ann Ital Chir* 2019; 90: 292-6. PMID: 31657352.
403. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2021; 156(6): e210891. PMID: 33881478.
404. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, et al. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol* 2005; 92(1): 23–31. PMID: 1618023.

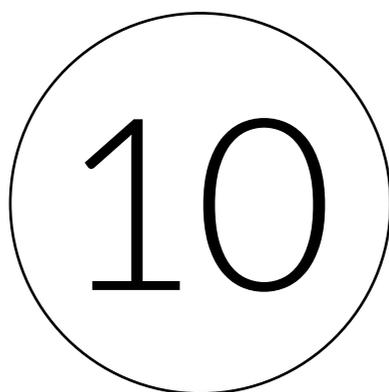
405. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernández D, et al. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar* 2016; 29(3): 120-4.
406. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, de Roos WK, et al. Management of the axilla after neoadjuvant chemotherapy for clinically node positive breast cancer: A nationwide survey study in The Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (7): 956-64. PMID: 27107791.
407. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *The Lancet* 2011; 378: 1707-16. PMID: 22019144.
408. NSABP B-51: A randomized phase III clinical trial evaluating post-mastectomy chestwall and regional nodal XRT and post-lumpectomy regional nodal XRT in patients with positive axillary nodes before neoadjuvant chemotherapy who convert to pathologically negative axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy NRG Oncology. Clinical trial information: NCT01872975.
409. ALLIANCE A011202. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy, Clinical trial information: NCT01901094.
410. ADARNAT: Axillary lymph node dissection vs axillary radiotherapy in positive sentinel node after neoadjuvant therapy. Clinical trial information: NCT04889924.
411. Boughey JC, Alvarado MD, Lancaster RB, et al. Surgical standards for management of the axilla in breast cancer clinical trials with pathological complete response endpoint. *Npj Breast Cancer* 2018; 25:1-5. PMID: 30131975.
412. Diaz-Botero S, Espinosa-Bravo M, Rodrigues-Goncalves V, et al. Different Prognostic implications of residual disease after neoadjuvant treatment: impact of Ki67 and site of response. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(12): 3831-7. PMID: 27357178.

413. Gerber B, Schneeweiss A, Möbus V, et al. Pathological response in the breast and axillary lymph nodes after neoadjuvant systemic treatment in patients with initially node-positive breast cancer correlates with disease free survival: an exploratory analysis of the GeparOcto Trial. *Cancers (Basel)* 2022; 14(3): 521. PMID: 35158789.
414. Wong SM, Almana N, Choi J, et al. Prognostic significance of residual axillary nodal micrometastases and isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(11): 3502-9. PMID: 31228134.
415. Canavese G, Tinterri C, Carli F, et al. Correlation between outcome and extent of residual disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy in clinically fine-needle proven node-positive breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47(8): 1920-7. PMID: 33972144.
416. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg* 2017; 152(7): 665-70. PMID: 28423171.
417. Barrio AV, Mamtani A, Eaton A, et al. Is routine axillary imaging necessary in clinically node-negative patients undergoing neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2017; 24(3): 645-51. PMID: 28130619.
418. van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Cuijpers FNE, et al. Toward omitting sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with clinically node-negative breast cancer. *Br J Surg* 2021; 108: 667-74. PMID: 34157085.
419. Hammond JB, Scott DW, Kosiorek HE, et al. Characterizing occult nodal disease within a clinically node-negative, neoadjuvant breast cancer population. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(2): 186-90. PMID: 34462208.
420. Specht MC, Miller CL, Skolny MN, et al. Residual lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy predicts and increased risk of lymphedema in node-positive breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(9): 2835-41. PMID: 23689935.

421. Barron AU, Hoskin TL, Day CN, et al. Association of low nodal positivity rate among patients with ERBB2-positive or triple-negative breast cancer and breast pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Surg* 2018; 153(12): 1120-6. PMID: 30193375.
422. Yu CC, Cheung YC, Ueng SH, et al. Factors associated with axillary lymph node status in clinically node-negative breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Cancers* 2022; 14(18): 4451. PMID: 36139612.
423. Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L, et al. Correlation between pathologic complete response in the breast and absence of axillary lymph node metastases after neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg* 2020; 271(3): 574-80. PMID: 30557203.
424. Ryu JM, Choi HJ, Park EH, et al. Relationship between breast and axillary pathologic complete response according to clinical nodal stage: a nationwide study from Korean Breast Cancer Society. *J Breast Cancer* 2022; 25(2): 94-105. PMID: 35506578.
425. Kolberg HC, Kühn T, Krajewska M, et al. Residual axillary burden after neoadjuvant chemotherapy (NACT) in early breast cancer in patients with a priori clinically occult nodal metastases – a transSENTINA analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80(12): 1229-36. PMID: 33293731.
426. Integral Kankercentrum Nederland (KNL). [https:// www.oncoline.nl/borstkaker](https://www.oncoline.nl/borstkaker)
427. Isik A, Soran A, Grasi A, et al. Lymphedema after sentinel lymph node biopsy: who is at risk? *Lymphat Res Biol* 2022; 20(2): 160-3. PMID: 34191608.
428. Ortega Expósito C, Falo C, Pernas S, et al. The effect of omitting axillary dissection and the impact of radiotherapy on patients with breast cancer sentinel node macrometastases: a cohort study following the ACOSOG Z0011 and AMAROS trials. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 189(1): 111-120. PMID: 34089119.

429. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, 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; 264(3): 413-20. PMID: 27513155.
430. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252(3): 425-32. PMID: 20739842.
431. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4): 297-305. PMID: 23491275.
432. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9304-11. PMID: 16361629.
433. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173(2): 343-52. PMID: 30343457.
434. Nogi H, Uchida K, Mimoto R, et al. Long-term follow-up of node-negative breast cancer patients evaluated via sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(8): 644-9. PMID: 28601382.
435. Wong SM, Basik M, Florianova L, et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(5): 2621-9. PMID: 33095362.
436. Chun JW, Kim J, Chung IY, et al. Comparison of survival outcomes for axillary surgery extent based on intraoperative sentinel lymph node biopsy result after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 187(3): 647-55. PMID: 33966181.

437. Noguchi M, Inokuchi M, Yokoi-Noguchi M, et al. Conservative axillary surgery is emerging in the surgical management of breast cancer. *Breast Cancer* 2023; 30(1): 14-22. PMID: 36342647.
438. van Loevezijn AA, van der Noorda MEM, van Werkhoven ED, et al. Minimally invasive complete response assessment of the breast after neoadjuvant systemic therapy for early breast cancer (MICRA trial): interim analysis of a multicenter observational cohort study. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(6): 3243-53. PMID: 33263830.
439. Omission of SLNB in triple-negative and Her2-positive breast cancer patients with rCR y pCR in the breast after NAST. Clinical trial information: NCT04101851.
440. Avoiding sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy (ASICS). Clinical trial information: NCT04225858.



ABREVIATURAS



## ABREVIATURAS

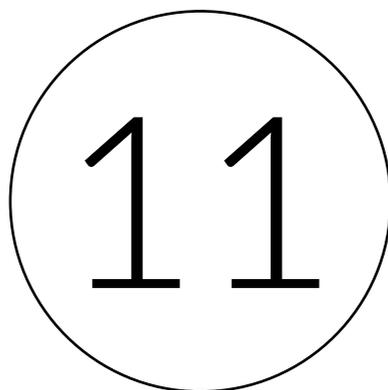
---

**ACOSOG:** American College of Surgeons Oncology Group  
**ADNc:** AND circulante  
**AJCC:** American Joint Comitee on Cancer's  
**ASCO:** American Society of Clinical Oncology  
**AWS:** Axillary Web Syndrome  
**BAG:** Biopsia con aguja gruesa  
**BAV:** Biopsia con aguja de vacío  
**BI-RADS:** Breast Imaging Reporting and Data System  
**BSGC:** Biopsia selectiva de ganglio Centinela  
**CAP:** Complejo areola pezón  
**CDI:** Carcinoma ductal infiltrante  
**CDis:** Carcinoma ductal in situ  
**CEIC:** Comité Ético de Investigación Científica  
**CESM:** Mamografía espectral realizada con contraste de sustracción  
**CHUIMI:** Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil  
**CLI:** Carcinoma lobulillar infiltrante  
**cN0:** Estadío ganglionar clínico inicial negativo  
**cN+:** Estadío ganglionar clínico inicial positivo  
**E:** Especificidad  
**ECO:** Ecografía  
**ESR1:** Gen receptor estrogénico  
**FN:** Falsos negativos  
**FP:** Falsos positivos  
**FVPN:** Falso valor predictivo negativo  
**FVPP:** Falso valor predictivo positivo  
**GC:** Ganglio centinela  
**HDA:** Hiperplasia Ductal atípica  
**Her2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano  
**HT:** Hormonoterapia  
**IA:** Inhibidores de la aromatasa  
**IHQ:** Inmunohistoquímica  
**ILV:** Invasión linfovascular

**ISL:** International Society of Lymphology  
**ITCs:** Células tumorales aisladas  
**LA:** Linfadenectomía axilar  
**LE:** Libre de enfermedad  
**M:** Metástasis a distancia  
**M&P:** Miller & Payne  
**mm:** Milímetros  
**N:** Estadio ganglionar  
**NAC:** Quimioterapia neoadyuvante (**QTNA**)  
**ns:** no significación estadística  
**NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast Project  
**NST:** Carcinoma infiltrante de tipo no especial  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**OSNA:** One-Step Nucleic Acid amplification  
**PAAF:** Punción-aspiración con aguja fina  
**pCR:** Respuesta patológica completa  
**pN0:** Estadio ganglionar patológico negativo  
**pN+:** Estadio ganglionar patológico positivo  
**Post-NAC:** Estadía posterior a la quimioterapia neoadyuvante  
**PTZ:** Pertuzumab  
**QT:** Quimioterapia  
**RCB:** Residual Cancer Burden  
**rCR:** Respuesta completa radiológica  
**RE:** Receptores de estrógenos  
**RECIST:** Response Evaluation Criteria In Solid Tumors  
**RH:** Receptores hormonales  
**RI:** Reconstrucción inmediata  
**RL:** Recidiva local  
**RLR:** Recidiva locorregional  
**RMN:** Resonancia magnética nuclear  
**RP:** Receptores de progesterona  
**RT:** Radioterapia  
**S:** Sensibilidad  
**SG:** Supervivencia global

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad  
**SLP:** Supervivencia libre de progresión  
**SLR:** Supervivencia libre de recidiva  
**SLRD:** Supervivencia libre de recidiva a distancia  
**T:** Tamaño tumoral  
**TAD:** Disección axilar dirigida (DAD)  
**Tc 99m:** Tecnecio 99 molibdeno  
**TFN:** Tasa de falsos negativos  
**TFP:** Tasa de falsos positivos  
**TILs:** Infiltrado inflamatorio (Tumor Infiltrating Lymphocytes)  
**TN:** Triple negativo  
**TNBC:** Cáncer de mama triple negativo  
**TSP:** Tratamiento sistémico primario  
**TTZ:** Trastuzumab  
**VA:** Vaciamiento axilar  
**VPN:** Valor predictivo negativo  
**VPP:** Valor predictivo positivo  
**ycNO:** Estadío ganglionar clínico negativo tras la neoadyuvancia  
**ycN+:** Estadío ganglionar clínico positivo tras la neoadyuvancia  
**ypNO:** Estadío ganglionar patológico negativo tras la neoadyuvancia  
**ypN+:** Estadío ganglionar patológico positivo tras la neoadyuvancia





## TABLAS Y FIGURAS



## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Subtipos histológicos intrínsecos. Fuente: Goldhrish et al<sup>21</sup> (original).
- Tabla 2. Criterios inmunohistoquímicos para definir subtipos intrínsecos en cáncer de mama. Fuente: Goldhrisch et al<sup>21</sup> (adaptación).
- Tabla 3. Factores pronósticos, predictivos y nuevos biomarcadores en el cáncer de mama. Fuente: Monografía factores pronósticos y predictivos Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM)<sup>23</sup>.
- Tabla 4. Definición del tumor primario (T) clínica y patológica. Fuente: AJCC Breast Cancer Staging Manual 8th Edition 2017 American College of Surgeons<sup>44</sup>.
- Tabla 5. Definición clínica de nódulos linfáticos regionales (cN). Fuente: Kalli et al<sup>46</sup>.
- Tabla 6. Definición patológica de nódulos linfáticos regionales (pN). Fuente: AJCC Breast Cancer Staging Manual 8th Edition 2017 American College of Surgeons<sup>44</sup>.
- Tabla 7. Definición de metástasis a distancia (M). Fuente: AJCC Breast Cancer Staging Manual 8th Edition 2017 American College of Surgeons<sup>44</sup>.
- Tabla 8. Estadaje TNM. Clasificación por estadios. Fuente: AJCC Breast Cancer Staging Manual 8th Edition 2017 American College of Surgeons<sup>44</sup>.
- Tabla 9. Estudio comparativo de la mastectomía radical modificada y extendida. Tasas de supervivencia y recidivas locales. Fuente: Madden et al<sup>71</sup>.
- Tabla 10. Alternativas técnicas para la prevención de las deformidades originadas en cada segmento mamario. Fuente: Acea Nebril<sup>86,87</sup>.
- Tabla 11. Regímenes de tratamiento preoperatorio en pacientes Her2 positivo. Fuente: NCCN guidelines<sup>158</sup>.
- Tabla 12. Regímenes de tratamiento preoperatorio en pacientes Her2 negativo. Fuente: NCCN guidelines<sup>158</sup>.
- Tabla 13. Criterios RECIST de respuesta radiológica a la quimioterapia. Fuente: Eisenhauer<sup>237</sup>.
- Tabla 14. Clasificación de respuesta patológica de Miller & Payne. Fuente: García Mur<sup>260</sup>.
- Tabla 15. Técnicas del marcaje del ganglio patológico previo a neoadyuvancia. Fuente propia.
- Tabla 16. Estudios comparando técnicas mínimamente invasivas de evaluación axilar en pacientes cN+ al diagnóstico tratados con QTNA. Fuente propia.

- Tabla 17. Protocolo de tratamiento post-quimioterapia neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama cN+ del CHUIMI. Fuente propia.
- Tabla 18. Características de las pacientes al diagnóstico.
- Tabla 19. Estadificación clínica según la clasificación TNM.
- Tabla 20. Características de las pacientes con axila positiva al diagnóstico.
- Tabla 21. Características de las pacientes cN+ que cursaron con linfedema.
- Tabla 22. Características de las pacientes con axila negativa al diagnóstico.
- Tabla 23. Comparación de la respuesta radiológica (RMN) versus la respuesta anatomopatológica en la mama.
- Tabla 24. Análisis comparativo de pacientes con respuesta completa patológica en la mama versus no respuesta.
- Tabla 25. Respuesta patológica mamaria y axilar, así como respuesta patológica completa en función del subtipo molecular.
- Tabla 26. Seguimiento de las pacientes tratadas con quimioterapia en función del subtipo histológico y la respuesta en mama y axila.
- Tabla 27. Validez diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela postneoadyuvancia.
- Tabla 28. Validez de la ecografía en la valoración de la respuesta axilar.
- Tabla 29. Validez de la resonancia magnética en la valoración de la respuesta axilar.
- Tabla 30. Análisis comparativo de pacientes con respuesta completa patológica axilar vs no respuesta a nivel axilar.
- Tabla 31. Seguimiento de las pacientes con axila positiva al diagnóstico tratadas con quimioterapia en función del subtipo histológico.
- Tabla 32. Validez diagnóstica de la BSGC postneoadyuvancia.
- Tabla 33. Estadificación axilar por subtipos según la respuesta radiológica por RMN.
- Tabla 34. Análisis comparativo de pacientes con afectación axilar tras la neoadyuvancia versus no enfermedad residual axilar.
- Tabla 35. Seguimiento de las pacientes con axila negativa al diagnóstico tratadas con quimioterapia en función del subtipo histológico.
- Tabla 36. Estudios que demuestran las tasas de falsos negativos en la biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia en las pacientes cN+.
- Tabla 37. Estudios que demuestran que la pCR en la mama se correlaciona con el estatus ganglionar tras la neoadyuvancia.

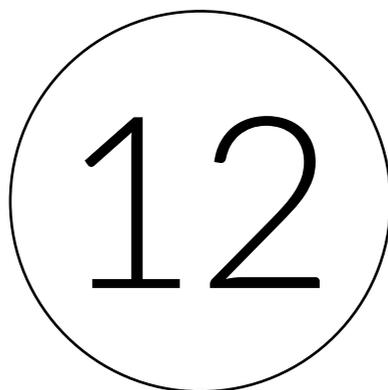
## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Incidencia estimada del cáncer de mama a nivel mundial en 2018. Tasas estandarizadas por 100.000 mujeres-año. Fuente: GLOBOCAN 2018<sup>1</sup>.
- Figura 2. Mortalidad estimada por cáncer de mama a nivel mundial en 2018. Tasas estandarizadas por 100.000 mujeres-año. Fuente: GLOBOCAN 2018<sup>1</sup>.
- Figura 3. Incidencia del cáncer de mama en España de 1993 hasta 2010. Tasas estandarizadas por 100.000 mujeres-año. Fuente GLOBOCAN 2018<sup>1</sup>.
- Figura 4. Mortalidad por tipos de cáncer en España 1975–2012. Tasas estandarizadas por edad y sexo de la población europea de referencia por 100.000 mujeres-año. Fuente: Cancer 2015<sup>5</sup>.
- Figura 5. Incidencia ajustada en España de tumores por sexos. Fuente: Manual prevención Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>4</sup>.
- Figura 6. Mortalidad ajustada en España de tumores por sexos. Fuente: Manual prevención Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>4</sup>.
- Figura 7. Estimaciones de la incidencia de Cáncer en Canarias 2018. Fuente: Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Canarias<sup>7</sup>.
- Figura 8. Tasas de mortalidad por Cáncer de mama en Canarias y España. Fuente: Unidad de Mortalidad. Servicio de Epidemiología y Prevención. Gobierno de Canarias<sup>8</sup>.
- Figura 9. Tipos histológicos especiales de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo. Fuente: Weigelt et al<sup>11</sup>.
- Figura 10. Tipos histológicos especiales de cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo. Fuente: Weigelt et al<sup>11</sup>.
- Figura 11. Heterogeneidad de subtipos moleculares “intrínsecos” en cáncer de mama. Fuente: Perou et al<sup>17</sup>.
- Figura 12. Grado histológico del cáncer de mama como se establecen en el Nottingham Grading System. Fuente: Rakha et al<sup>16</sup>.
- Figura 13. Comparación de supervivencia global de la mastectomía radical con la cuadrantectomía. Fuente: Veronesi et al<sup>48</sup>.
- Figura 14. Comparación de la incidencia de recidiva acumulada de la tumorectomía con la tumorectomía asociada a radioterapia. Fuente: Fisher et al<sup>50</sup>.
- Figura 15. Técnica de cirugía conservadora. Fuente: Acea Nebriil<sup>52</sup>.
- Figura 16. Mastectomía radical modificada. Fuente: Cancer.org.
- Figura 17. Tipos de mastectomías. Fuente: Acea Nebriil<sup>86</sup>.

- Figura 18. Patrones de técnicas oncoplásticas conservadoras. Fuente: Acea Nebril<sup>86,87</sup>.
- Figura 19. Segmentación mamaria. Fuente: Acea Nebril<sup>86,87</sup>.
- Figura 20. Biopsia de ganglio centinela con radiotrazador de Tecnecio. Fuente propia.
- Figura 21. Biopsia de ganglio centinela con trazador ferromagnético. Fuente: Sysmex.es.
- Figura 22. Biopsia de ganglio centinela con azul de metileno. Fuente on-line libre.
- Figura 23. Biopsia de ganglio centinela con azul de metileno. Fuente: Twitter @aec\_Patologiamamaria
- Figura 24. Técnica quirúrgica de biopsia de ganglio centinela. Fuente propia.
- Figura 25. Esquema de la técnica de biopsia de ganglio centinela. Fuente: cancer.gov
- Figura 26. Técnica OSNA para la biopsia del ganglio centinela. Fuente: Sysmex.es
- Figura 27. Niveles quirúrgicos de Berg de los ganglios linfáticos axilares. Fuente: Pacifi<sup>157</sup>.
- Figura 28. Imagen del lecho de linfadenectomía axilar. Fuente propia.
- Figura 29. Imagen de seroma axilar. Fuente: Acea Nebril<sup>86</sup>.
- Figura 30. Imagen de escápula alada. Fuente: lafisioterapia.net.
- Figura 31. Imagen del síndrome de la cuerda axilar (Axillary Web Syndrome). Fuente: Acea Nebril<sup>86</sup>.
- Figura 32. Anatomía quirúrgica de la axila. Fuente: Netter 4ª edición<sup>159</sup>.
- Figura 33. Estadios de linfedema del miembro superior. Fuente: Lawenda<sup>166</sup>.
- Figura 34. Folleto informativo de linfedema y cáncer de mama para pacientes. Fuente: Geicam.org
- Figura 35. Ejercicios recomendados en el postoperatorio como prevención del linfedema. Fuente: Acea Nebril<sup>86</sup>.
- Figura 36. Empleo de tratamientos neoadyuvantes para cáncer de mama. Fuente: Martí Álvarez<sup>218</sup>.
- Figura 37. Valoración de respuesta a la neoadyuvancia mediante mamografía con contraste. Fuente propia.
- Figura 38. Valoración de respuesta radiológica a la neoadyuvancia mediante resonancia magnética. Fuente propia.
- Figura 39. Respuesta tumoral a la quimioterapia y planificación quirúrgica. Fuente: Acea Nebril<sup>86</sup>.
- Figura 40. Márgenes correctos en tumorectomías tras neoadyuvancia. Fuente: Acea Nebril<sup>86</sup>.

- Figura 41. Imágenes de respuesta patológica a la neoadyuvancia. a) Respuesta completa. b) Respuesta parcial mayor. c) No evidencia de respuesta. Fuente: Revista de Senología y Patología Mamaria.
- Figura 42. Patrones histológicos de respuesta a la quimioterapia. Fuente: Juntosxtusalud @dra\_herrero.
- Figura 43. Esquema NASBP B-18 Trial. Fuente: Wolmark <sup>259</sup> (adaptación).
- Figura 44. Cálculo de la respuesta histológica según el sistema Residual Cancer Burden (RCB). A) Cálculo informático. B) Cálculo matemático. Fuente: MD Anderson Cancer Center.
- Figura 45. Clasificación de la respuesta patológica del RBC. Fuente: Symmans<sup>255</sup>.
- Figura 46. Ejemplos de visualización en las pruebas de imagen de los marcadores, clips metálicos. Fuente propia.
- Figura 47. Imágenes radiológicas de semilla de Iodo 125 y clip metálico en el ganglio axilar. Fuente propia.
- Figura 48. Diagrama de flujo de selección de la muestra.
- Figura 49. Diagrama de flujo de tratamiento de las pacientes y respuestas a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila.
- Figura 50. Diagrama de barras en base a la edad.
- Figura 51. Diagrama de barras en base al tamaño radiológico
- Figura 52. Tratamiento primario en pacientes con axila positiva al diagnóstico.
- Figura 53. Evolución del tratamiento primario en pacientes con axila positiva al diagnóstico.
- Figura 54. Tratamiento axilar tras la neoadyuvancia en pacientes con adenopatías positivas al diagnóstico.
- Figura 55. Evolución en el tiempo del tratamiento axilar tras la neoadyuvancia en pacientes con axila positiva al diagnóstico.
- Figura 56. Pacientes que presentan linfedema en función del tratamiento primario.
- Figura 57. Pacientes que presentan linfedema en función del subtipo histológico.
- Figura 58. Tratamiento quirúrgico realizado según la estrategia terapéutica inicial planteada en pacientes con axila negativa al diagnóstico.
- Figura 59. Validez diagnóstica de la RMN para la respuesta en la mama.
- Figura 60. "Downstaging" del tamaño tumoral tras la neoadyuvancia.
- Figura 61. Supervivencia libre de enfermedad en función de la respuesta en la mama.
- Figura 62. Validez diagnóstica de la biopsia de ganglio centinela en cN+.

- Figura 63. Validez de la ecografía axilar en la evaluación de la respuesta en la axila.
- Figura 64. Validez de la resonancia magnética en la valoración de la respuesta en la axila.
- Figura 65. Análisis multivariante de sensibilidad y especificidad de la respuesta completa axilar mediante curva ROC.
- Figura 66. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con axila positiva al diagnóstico tratadas con neoadyuvancia en función de la respuesta axilar.
- Figura 67. Validez diagnóstica de la biopsia de ganglio centinela en cN0.
- Figura 68. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con axila negativa al diagnóstico tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
- Figura 69. Esquema de tratamiento en función de la respuesta a la neoadyuvancia y el tipo de cirugía asociando recidivas locales y locorregionales.
- Figura 70. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de pacientes con cáncer de mama antes y después de la neoadyuvancia. Fuente: Li et al<sup>359</sup>.
- Figura 71. Diagrama de flujo del estudio AXSANA liderado por el grupo EUBREAST.
- Figura 72. Criterios de inclusión y exclusión (a) y esquema metodológico del estudio ADARNAT (b).
- Figura 73. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios inicialmente positivos al diagnóstico de acuerdo a la pCR en mama (ypT0/is) y axila (ypN0) tras la quimioterapia neoadyuvante. Fuente: Gerber et al<sup>400</sup>.
- Figura 74. Algoritmo de manejo en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.



ANEXOS



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil	<b>Certificado</b> <b>TESIS DOCTORAL</b>	Estado Versión: Definitiva
---	---	-------------------------------

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN GERENCIA

VICTOR NARANJO SINTES, DIRECTOR GERENTE DEL COMPLEJO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO INSULAR- MATERNO INFANTIL

Vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.

C E R T I F I C A:

Que conoce la propuesta realizada por la **Dra. Marta Jiménez Gómez**, para que se pueda desarrollar en este Centro el protocolo titulado:

**“Cirugía conservadora de la mama y la axila en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y respuesta completa a quimioterapia primaria”.**

**Protocolo: Versión abril 2017**

**Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: Versión abril 2017**

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad de protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad de la investigadora principal, **Dra. Marta Jiménez Gómez, Servicio Cirugía General y del Aparato Digestivo HUIGC.**

Id: CEIm-CHUIMI-2017/930

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:		Fecha: 10/05/2017 - 10:45:30
VICTOR NARANJO SINTES - DIRECTOR GERENTE		
En la dirección <a href="https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc">https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc</a> puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: <b>0n3jh6s0GBx-8mF9X3Q3sXEUI0oYJVkKw</b>		
El presente documento ha sido descargado el 10/05/2017 - 11:52:44		

The STROCCS 2021 Guideline		
Item no.	Item description	Page
<b>TITLE</b>		
1	<p><b>Title</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The word cohort or cross-sectional or case-control is included*</li> <li>• Temporal design of study is stated (e.g. retrospective or prospective)</li> <li>• The focus of the research study is mentioned (e.g. population, setting, disease, exposure/intervention, outcome etc.)</li> </ul> <p>*STROCCS 2021 guidelines apply to cohort studies as well as other observational studies (e.g. cross-sectional, case-control etc.)</p>	
<b>ABSTRACT</b>		
2a	<p><b>Introduction</b> – briefly describe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Background</li> <li>• Scientific rationale for this study</li> <li>• Aims and objectives</li> </ul>	
2b	<p><b>Methods</b> - briefly describe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type of study design (e.g. cohort, case-control, cross-sectional etc.)</li> <li>• Other key elements of study design (e.g. retro-/prospective, single/multi-centred etc.)</li> <li>• Patient populations and/or groups, including control group, if applicable</li> <li>• Exposure/interventions (e.g. type, operators, recipients, timeframes etc.)</li> <li>• Outcome measures – state primary and secondary outcome(s)</li> </ul>	
2c	<p><b>Results</b> - briefly describe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Summary data with qualitative descriptions and statistical relevance, where appropriate</li> </ul>	
2d	<p><b>Conclusion</b> - briefly describe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Key conclusions</li> <li>• Implications for clinical practice</li> <li>• Need for and direction of future research</li> </ul>	
<b>INTRODUCTION</b>		
3	<p><b>Introduction</b> – comprehensively describe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevant background and scientific rationale for study with reference to key literature</li> <li>• Research question and hypotheses, where appropriate</li> <li>• Aims and objectives</li> </ul>	
<b>METHODS</b>		
4a	<p><b>Registration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In accordance with the Declaration of Helsinki*, state the research registration number and where it was registered, with a hyperlink to the registry entry (this can be obtained from ResearchRegistry.com, ClinicalTrials.gov, ISRCTN etc.)</li> <li>• All retrospective studies should be registered before submission; it should be stated that the research was retrospectively registered</li> </ul> <p>* “Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject”</p>	
4b	<p><b>Ethical approval</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reason(s) why ethical approval was needed</li> <li>• Name of body giving ethical approval and approval number</li> <li>• Where ethical approval wasn't necessary, reason(s) are provided</li> </ul>	

4c	<b>Protocol</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Give details of protocol (<i>a priori</i> or otherwise) including how to access it (e.g. web address, protocol registration number etc.)</li> <li>• If published in a journal, cite and provide full reference</li> </ul>	
4d	<b>Patient and public involvement in research</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Declare any patient and public involvement in research</li> <li>• State the stages of the research process where patients and the public were involved (e.g. patient recruitment, defining research outcomes, dissemination of results etc.) and describe the extent to which they were involved.</li> </ul>	
5a	<b>Study design</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• State type of study design used (e.g. cohort, cross-sectional, case-control etc.)</li> <li>• Describe other key elements of study design (e.g. retro-/prospective, single/multi-centred etc.)</li> </ul>	
5b	<b>Setting and timeframe of research</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographical location</li> <li>• Nature of institution (e.g. primary/secondary/tertiary care setting, district general hospital/teaching hospital, public/private, low-resource setting etc.)</li> <li>• Dates (e.g. recruitment, exposure, follow-up, data collection etc.)</li> </ul>	
5c	<b>Study groups</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Total number of participants</li> <li>• Number of groups</li> <li>• Detail exposure/intervention allocated to each group</li> <li>• Number of participants in each group</li> </ul>	
5d	<b>Subgroup analysis</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Planned subgroup analyses</li> <li>• Methods used to examine subgroups and their interactions</li> </ul>	
6a	<b>Participants</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusion and exclusion criteria with clear definitions</li> <li>• Sources of recruitment (e.g. physician referral, study website, social media, posters etc.)</li> <li>• Length, frequency and methods of follow-up (e.g. mail, telephone etc.)</li> </ul>	
6b	<b>Recruitment</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methods of recruitment to each patient group (e.g. all at once, in batches, continuously till desired sample size is reached etc.)</li> <li>• Any monetary incentivisation of patients for recruitment and retention should be declared; clarify the nature of any incentives provided</li> <li>• Nature of informed consent (e.g. written, verbal etc.)</li> <li>• Period of recruitment</li> </ul>	
6c	<b>Sample size</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysis to determine optimal sample size for study accounting for population/effect size</li> <li>• Power calculations, where appropriate</li> <li>• Margin of error calculation</li> </ul>	
<b>METHODS - INTERVENTION AND CONSIDERATIONS</b>		
7a	<b>Pre-intervention considerations</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoperative patient optimisation (e.g. weight loss, smoking cessation, glycaemic control etc.)</li> <li>• Pre-intervention treatment (e.g. medication review, bowel preparation, correcting hypothermia/-volemia/-tension, mitigating bleeding risk, ICU care etc.)</li> </ul>	

7b	<b>Intervention</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type of intervention and reasoning (e.g. pharmacological, surgical, physiotherapy, psychological etc.)</li> <li>• Aim of intervention (preventative/therapeutic)</li> <li>• Concurrent treatments (e.g. antibiotics, analgesia, anti-emetics, VTE prophylaxis etc.)</li> <li>• Manufacturer and model details, where applicable</li> </ul>	
7c	<b>Intra-intervention considerations</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Details pertaining to administration of intervention (e.g. anaesthetic, positioning, location, preparation, equipment needed, devices, sutures, operative techniques, operative time etc.)</li> <li>• Details of pharmacological therapies used, including formulation, dosages, routes, and durations</li> <li>• Figures and other media are used to illustrate</li> </ul>	
7d	<b>Operator details</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requirement for additional training</li> <li>• Learning curve for technique</li> <li>• Relevant training, specialisation and operator's experience (e.g. average number of the relevant procedures performed annually)</li> </ul>	
7e	<b>Quality control</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measures taken to reduce inter-operator variability</li> <li>• Measures taken to ensure consistency in other aspects of intervention delivery</li> <li>• Measures taken to ensure quality in intervention delivery</li> </ul>	
7f	<b>Post-intervention considerations</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-operative instructions (e.g. avoid heavy lifting) and care</li> <li>• Follow-up measures</li> <li>• Future surveillance requirements (e.g. blood tests, imaging etc.)</li> </ul>	
8	<b>Outcomes</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary outcomes, including validation, where applicable</li> <li>• Secondary outcomes, where appropriate</li> <li>• Definition of outcomes</li> <li>• If any validated outcome measurement tools are used, give full reference</li> <li>• Follow-up period for outcome assessment, divided by group</li> </ul>	
9	<b>Statistics</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistical tests and statistical package(s)/software used</li> <li>• Confounders and their control, if known</li> <li>• Analysis approach (e.g. intention to treat/per protocol)</li> <li>• Any sub-group analyses</li> <li>• Level of statistical significance</li> </ul>	
<b>RESULTS</b>		
10a	<b>Participants</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flow of participants (recruitment, non-participation, cross-over and withdrawal, with reasons). Use figure to illustrate.</li> <li>• Population demographics (e.g. age, gender, relevant socioeconomic features, prognostic features etc.)</li> <li>• Any significant numerical differences should be highlighted</li> </ul>	
10b	<b>Participant comparison</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Include table comparing baseline characteristics of cohort groups</li> <li>• Give differences, with statistical relevance</li> <li>• Describe any group matching, with methods</li> </ul>	
10c	<b>Intervention</b> – comprehensively describe:	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degree of novelty of intervention</li> <li>• Learning required for interventions</li> <li>• Any changes to interventions, with rationale and diagram, if appropriate</li> </ul>	
11a	<b>Outcomes</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinician-assessed and patient-reported outcomes for each group</li> <li>• Relevant photographs and imaging are desirable</li> <li>• Any confounding factors and state which ones are adjusted</li> </ul>	
11b	<b>Tolerance</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assessment of tolerability of exposure/intervention</li> <li>• Cross-over with explanation</li> <li>• Loss to follow-up (fraction and percentage), with reasons</li> </ul>	
11c	<b>Complications</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events and classify according to Clavien-Dindo classification*</li> <li>• Timing of adverse events</li> <li>• Mitigation for adverse events (e.g. blood transfusion, wound care, revision surgery etc.)</li> </ul> <p>*Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. <i>Ann Surg.</i> 2004; 240(2): 205-213</p>	
12	<b>Key results</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Key results with relevant raw data</li> <li>• Statistical analyses with significance</li> <li>• Include table showing research findings and statistical analyses with significance</li> </ul>	
<b>DISCUSSION</b>		
13	<b>Discussion</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conclusions and rationale</li> <li>• Reference to relevant literature</li> <li>• Implications for clinical practice</li> <li>• Comparison to current gold standard of care</li> <li>• Relevant hypothesis generation</li> </ul>	
14	<b>Strengths and limitations</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strengths of the study</li> <li>• Weaknesses and limitations of the study and potential impact on results and their interpretation</li> <li>• Assessment and management of bias</li> <li>• Deviations from protocol, with reasons</li> </ul>	
15	<b>Relevance and implications</b> – comprehensively describe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevance of findings and potential implications for clinical practice</li> <li>• Need for and direction of future research, with optimal study designs mentioned</li> </ul>	
<b>CONCLUSION</b>		
16	<b>Conclusions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Summarise key conclusions</li> <li>• Outline key directions for future research</li> </ul>	
<b>DECLARATIONS</b>		
17a	<b>Conflicts of interest</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conflicts of interest, if any, are described</li> </ul>	
17b	<b>Funding</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sources of funding (e.g. grant details), if any, are clearly stated</li> <li>• Role of funder</li> </ul>	

## TEOREMA DE BAYES

El Teorema de Bayes nos dice cómo calcular la probabilidad de un suceso teniendo información a priori sobre dicho suceso.

Sean  $A_1, A_2, \dots, A_k$  eventos **mutuamente excluyentes** y cuya unión es el espacio muestral  $E$ , esto es,

$$A_1 \cup A_2 \cup \dots \cup A_n = E.$$

Si  $B$  es otro evento, entonces:

$$P(A_k|B) = \frac{P(B|A_k)P(A_k)}{\sum_{i=1}^n P(B|A_i)P(A_i)},$$

donde  $P(A_i)$  representa la probabilidad del evento  $A_i$  denominada **probabilidad a priori**,  $P(A_i|B)$  representa la probabilidad del evento  $A_i$  dado el evento  $B$  también conocida como **probabilidad a posteriori**.

## TEOREMA DE LA PROBABILIDAD TOTAL

Supóngase que los sucesos  $A_1, A_2, \dots, A_n$  forman una partición sobre el espacio muestral  $E$ , es decir, los sucesos  $A_j$  son incompatibles dos a dos y su unión forman al espacio muestral  $E$ , pues  $A_1 A_2 \dots A_n = E$  es la **probabilidad total** del evento  $B$ .

$$P(B) = P(A_1) \cdot P(B|A_1) + P(A_2) \cdot P(B|A_2) + \dots + P(A_n) \cdot P(B|A_n)$$

## D<sup>a</sup>. Marta Jiménez Gómez

por su Beca de Investigación

Cirugía conservadora de la mama y la axila en pacientes con cáncer de mama  
con respuesta completa a quimioterapia primaria

Miguel Ángel Santana Rodríguez



Comisión de Investigación y Becas  
Colegio de Médicos de Las Palmas  
Director

Pedro Cabrera Navarro



Fundación Canaria  
Colegio de Médicos de Las Palmas  
Presidente



## Abstracts of the 25th Congress of the Spanish Society for Surgical Research, Barcelona, December 2019

### AXILLARY MANAGEMENT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND N (+)

M. Jiménez Gómez<sup>1</sup>, V. Vega Benitez<sup>2</sup>, I. Gutiérrez Giner<sup>2</sup>,  
P. Pérez Correa<sup>2</sup>, J.R. Hernández Hernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Parc de Salut Mar, Barcelona. <sup>2</sup> Hospital Universitario Insular Gran Canaria. Spain

**Objectives:** In breast cancer with axillary involvement, lymphadenectomy has been the standard procedure until recently. Axillary involvement and the number of metastatic nodes was one of the main prognostic factors. There is evidence that the administration of radiotherapy on ganglion areas in patients with positive axilla decreases the risk of recurrence. Nowadays a more conservative management is valued avoiding comorbidities. The objective was to evaluate the axillary treatment, the evolution over time and to assess patient's follow-up.

**Methods:** A retrospective observational study of patients diagnosed with breast cancer with positive axilla between 2010 and 2017.

**Results:** In a total of 1100 patients diagnosed of breast cancer, 168 of them were women with clinically and histologically positive axilla at diagnosis. 76% received primary chemotherapy (127/168) and they were subsequently treated with sentinel node biopsy, axillary lymphadenectomy or both techniques. Those with positive sentinel node biopsy were studied differentiating the treatment on those who received radiotherapy or were into lymphadenectomy. 60 patients (46% of total) resulted in complete pathological axillary response after neoadjuvant chemotherapy. 5 axillary recurrences appeared (2.9%) of which none of them were registered in the sentinel node biopsy group associated with radiotherapy, avoiding axillary lymphadenectomy. These results compared to randomized studies as EBCTCG 2005 or AMAROS would support the benefit of lymph node radiotherapy treatment, bypassing the axillary lymphadenectomy, in situations with positive sentinel node biopsy in those patients who received primary chemotherapy. Likewise, according to the consensus of San Gallen 2015 sentinel node detection is considered appropriate after axillary negativization after chemotherapy. The association of Trastuzumab to chemotherapy has demonstrated a higher response rate in both axilla and breast as studies like Neosphere shows, which significantly improves its results with the addition of Pertuzumab in neoadjuvant.

**Conclusions:** With a 40% of complete axillary response rate to chemotherapy, sentinel node biopsy provides valid and reliable information about cancer staging and could prevent lymphadenectomy, replacing it with radiotherapy and thus decreasing morbidity. The pathological response to systemic treatment has emerged as the most important predictive factor of disease-free survival on breast cancer.

## Original Article

# Axillary management in patients with breast cancer and positive axilla at diagnosis. Experience in a Spanish university hospital with a 5-year follow-up

## ABSTRACT

**Background:** Axillary lymph node dissection (ALND) was the standard in breast cancer with axillary involvement until recently. Along with the number of metastatic nodes, axillary positivity was considered a main prognostic factor and scientific evidence shows that the administration of radiotherapy on ganglion areas decreases the risk of recurrence even in positive axilla. The objective of this study was to evaluate the axillary treatment in patients with positive axilla at diagnosis, the evolution of them over time, and to assess patient's follow-up with the aim of avoiding the morbidity associated with axillary dissection.

**Methods:** A retrospective observational study of breast cancer patients diagnosed between 2010 and 2017 was performed. In total, 1,100 patients were studied, out of which 168 were women with clinically and histologically positive axilla at diagnosis. Seventy-six percent received primary chemotherapy and subsequent treatment with sentinel node biopsy, axillary dissection, or both. Patients with positive sentinel lymph node biopsy received either radiotherapy or lymphadenectomy depending on the year time they were diagnosed.

**Results:** For 60 patients out of 168, neoadjuvant chemotherapy resulted in a complete pathological axillary response. Axillary recurrence was registered for six patients. No recurrence was detected in the biopsy group associated with radiotherapy. These results support the benefit of lymph node radiotherapy for patients with positive sentinel node biopsy after receiving primary chemotherapy.

**Conclusion:** Sentinel node biopsy provides useful and reliable information about cancer staging and might prevent lymphadenectomy, leading to a decrease in morbidity. Pathological response to systemic treatment came out as the most important predictive factor of disease-free survival of breast cancer.

**KEY WORDS:** Axilla, axillary dissection, breast neoplasms, follow-up studies, lymph nodes, lymphatic metastases, neoadjuvant therapy, sentinel lymph node biopsy

## BACKGROUND

Axillary lymph node dissection (ALND) was considered the standard procedure in the case of breast cancer with positive axillary nodes until recently. Axillary involvement and the number of metastatic nodes were among the main prognostic factors in breast cancer. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was first described in the 90s and has, since then, replaced routine axillary lymphadenectomy.<sup>[1]</sup> Results show that primary chemotherapy before surgical treatment improves conservative surgery rates in the breast and axilla.<sup>[2]</sup> These findings might change the traditional sequence of breast cancer management.

For patients with high-risk biologic features, in particular triple-negative breast cancer (TNBC) or Her2-positive breast cancer, primary chemotherapy before surgical treatment is becoming the main recommendation.<sup>[3]</sup> Although neoadjuvant chemotherapy (NAC) does not increase survival rates compared to adjuvant therapy,<sup>[2,4]</sup> studies do show an increase in survival among patients with a pathologic complete response (pCR) after NAC.<sup>[5]</sup>

This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: WKHLRPMedknow\_reprints@wolterskluwer.com

**Cite this article as:** Jiménez-Gómez M, Loro-Pérez J, Vega-Benítez V, Hernández-Hernández JR, Aguirre NA. Axillary management in patients with breast cancer and positive axilla at diagnosis. Experience in a Spanish university hospital with a 5-year follow-up. *J Can Res Ther* 2023;19:183-90.

Marta Jiménez-Gómez<sup>1,2</sup>, Jorge Loro-Pérez<sup>3</sup>, Victor Vega-Benítez<sup>2,3</sup>, Juan Ramon Hernández-Hernández<sup>2,3</sup>, Nuria Argudo Aguirre<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Section of General Surgery, Breast Surgery Unit, Hospital Parc de Salut Mar (Barcelona), <sup>2</sup>Medicine and Surgery Faculty, University of Las Palmas de Gran Canaria, <sup>3</sup>Section of General Surgery, Breast Surgery Unit, Complejo Hospitalario Materno-Infantil (Las Palmas de Gran Canaria), <sup>4</sup>Medicine and Surgery Faculty, University of Pompeu Fabra Barcelona, Spain

## For correspondence:

Dr. Marta Jiménez-Gómez, Carrer de la Marina, 58, Planta 6 Puerta 2,08005 Barcelona, Spain. E-mail: martajimenez135@gmail.com

Submitted: 01-Feb-2022

Revised: 04-Mar-2022

Accepted: 12-Jun-2022

Published: 16-Dec-2022

## Access this article online

Website: [www.cancerjournal.net](http://www.cancerjournal.net)

DOI: 10.4103/jcrt.jcrt\_263\_22

## Quick Response Code:



Negativity rates on positive lymph nodes (cN+) at diagnosis are situated between 20 and 40% and they might increase if we continue discovering new therapeutic targets.<sup>[6]</sup> Performing SLNB after NAC without the result of no malignancy in the axillary nodes evaluated could avoid unnecessary axillary dissection. However, for patients diagnosed with cN + breast cancer, performing SLNB is a subject of controversy nowadays due to the belief that it exists a lower detection rate and a higher false-negative rate.<sup>[7-9]</sup> Ideally it would be possible to predict a pCR on basis of preoperative available data, enabling early identification and selection of patients who might benefit from a post-neoadjuvant SLNB from those who would require ALND.<sup>[10,11]</sup> Administration of radiotherapy on ganglion areas in patients with positive SLNB after cN0 breast cancer decreases the risk of recurrence, decreasing also the morbidity associated with this technique.<sup>[12,13]</sup> Our findings in axillary management in patients with cN + at diagnosis are presented in this article to analyze the results to define in which cases axillary dissection could be avoided.

## METHODS

A retrospective observational study of breast cancer patients with positive axilla at diagnosis between 2010 and 2017 was performed. All patients were women with pathologically confirmed invasive breast cancer, biopsy-proven node-positive axilla at diagnosis, and absence of metastatic disease (confirmed by thoracoabdominal computed tomography (CT)-scan and bone scintigraphy). Data were collected from each patient's medical records. Variables included age at diagnosis, histological type and subtype, tumor size, histological grade, immunohistochemical markers (estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 [Her2], and proliferation index Ki67), and the surgical approach for the primary lesion on both breast and axilla.

To assess the radiological response of the breast tumor and axillary nodes, physical exploration, resonance magnetic imaging (MRI), and axillary ultrasound were performed on all patients both before and after NAC. A tumor size reduction of >50% was considered a positive outcome. The absence of axillary disease in all the complementary tests leads to performing post-NAC SLNB. Sentinel nodes with macro- and micro-metastasis were considered a residual disease. Pathological response to NAC was evaluated separately in the breast tumor and in the axillary nodes according to the Miller and Payne classification. No sign of residual malignancy nodes in the axilla was considered a complete pathological response.

A treatment protocol in conjunction with the radio-oncology department was developed to provide patients with cN+ at a diagnosis with the best possible treatment. In cases of positive axillary nodes at diagnosis, confirmed by cytology or biopsy, which turned negative during treatment (both

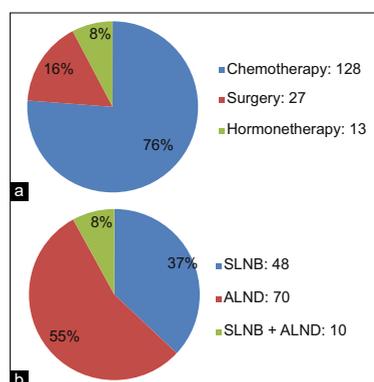
clinically and imaging tested) we opt for SLNB followed by radiotherapy. The SLNB technique was performed with a dual tracer (methylene blue and technetium [99Tc]) and at least two sentinel nodes were taken from the axilla. When SLNB was not performed following these rules, first and second-level axillary lymphadenectomy was performed.

The statistical analysis was first performed as a descriptive study of qualitative variables through the distribution of absolute and relative frequencies. Secondly, a longitudinal analysis over time of the primary treatment to patients with positive axillary nodes at the time of diagnosis was carried out. On basis of the axillary pathological response (complete vs. non-response), two groups were established. Clinical and pathological variables were compared. The Chi-square statistic was used to analyze the contingency tables. The significant ( $P < 0.001$ ) or clinically relevant factors were included in the multivariate analysis. By using SPSS software, a multivariate logistic regression analysis was performed to generate a predictive model. The capacity of the predictive model to differentiate between the two groups (complete vs. non-complete pathological response) was tested using a receiver operating characteristic (ROC) analysis. The statistical tests were two-sided and a  $P$  value  $< 0.001$  was considered statistically significant. The hospital Ethical Committee approved the study.

## RESULTS

168 out of a total of 1,100 breast cancer patients (15%) were women with clinically and histologically positive axilla at diagnosis. The main characteristics of these women can be found in Table 1. In Figure 1a the primary treatment is displayed, in Figure 1b the axillary results are presented.

The most frequent histological feature among patients treated with chemotherapy for cN+ was luminal B (39%), followed



**Figure 1:** (a) Primary treatment in patients with positive lymph nodes at diagnosis. (b) Axillary treatment after neoadjuvant chemotherapy in patients with positive axillary nodes at diagnosis

by Her2 (27%), TNBC (18%) - often associated with worse prognosis - and luminal A (16%).

In Figure 2 the evolution over time of the primary treatment in patients with positive axillary lymph nodes at the time of diagnosis is presented. The trend displays an increase in NAC over time, due to the high number of complete responses obtained. In recent years, SLNB was performed more frequently, whereas ALND became less common. These trends can be noted mainly from 2015 to 2016 onwards, possibly due to new scientific evidence on axillary management with cN+.

The 48 patients treated with SLNB after NAC were divided into patients without residual axillary disease (48%) and persistence of malignancy in the axilla (52%). Of the 25 patients with a persistent disease, lymphadenectomy was performed on 4 patients (16%), whereas the remaining 84% underwent radiotherapy on lymph node areas levels I and II.

Patients who simultaneously received SLNB and ALND were compared to those who received ALND after a positive SLNB outcome. A false-positive result (positive SLNB result and a negative ALND) was obtained in 14% of the 14 cases. A positive predictive value, both SLNB and ALND outcomes positive, was found in 57%. Most importantly, a false negative result, negative SLNB, and a positive ALND was only 7% (one patient), a result below 10% that is considered the minimum admitted in literature.

**Table 1: Characteristics of patients with axillary positive nodes at diagnosis**

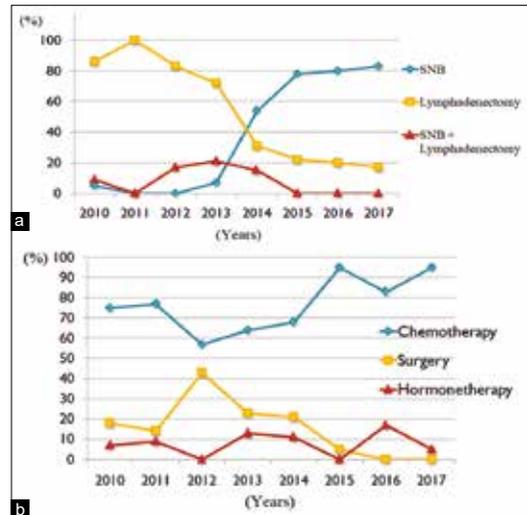
Characteristics	Patients	
	n	%
<b>Histological type</b>		
Ductal carcinoma	153	91,07
Lobular carcinoma	13	7,74
Adenoescamous carcinoma	1	0,60
Neuroendocrine carcinoma	1	0,60
<b>Histological subtype</b>		
Luminal A	27	16,07
Luminal B	72	42,86
Her 2	41	24,40
Triple negative	28	16,67
<b>Axillary rating</b>		
Core needle biopsy	107	63,69
Fine needle biopsy	61	36,31
<b>Tumor size (T)</b>		
T1a	0	0,00
T1b	20	11,90
T1c	20	11,90
T2	100	59,52
T3	22	13,10
T4	6	3,57
<b>Histological grade</b>		
I	24	14,29
II	86	51,19
III	58	34,52
<b>Surgery on the breast</b>		
Lumpectomy	142	84,52
Mastectomy	26	15,48

Sixty patients showed a complete pathological axillary response after NAC. Thirty-eight percent of these patients can be categorized as negative SLNB post-chemotherapy, 57% as negative ALND, and 5% as negative SLNB plus ALND. On basis of data presented in Table 2, it can be concluded that almost 60% of the patients who underwent ALND and obtained an axillary pCR were overtreated, leading to an increased risk of morbidity.

Out of 35 Her2-positive patients receiving NAC, the pathologically complete response in the axilla was 80%. Among luminal B patients, the pCR was 24%, and the outcome among TNBC patients was 52%. The pathological complete response in the axilla was 77% among Her2-positive patients who received NAC and the drug trastuzumab. The double block (pertuzumab + trastuzumab) was provided to eight of these patients, with a 100% pCR in the axilla.

Patient follow-up was performed in terms of death, metastasis rate, and recurrences both in the breast and the axilla. The death rate among 128 patients treated with chemotherapy was 12%. Figure 3a shows that the disease-free survival rate was higher among patients with a pathological response after chemotherapy. Relapse occurred within the first 2 years, a range of 0–29 months, with a median of 14 months. This study's follow-up time was 2–133 months with a median of 60 months.

Two of the patients with a pathologically axillary response to NAC died from distant metastases, whereas three others passed



**Figure 2:** (a) Evolution of primary treatment in patients with positive lymph nodes at diagnosis. (b) Evolution of axillary treatment after neoadjuvant chemotherapy in patients with positive axillary nodes at diagnosis

**Table 2: Statistical analysis based on pathological response to NAC**

Characteristics	Patients		Complete response		Non-response		P
	n	%	n	%	n	%	
Age							ns
< 50 years	50	39,06	27	21,09	23	17,97	
≥ 50 years	78	60,94	33	25,78	45	35,16	
Core needle biopsy							ns
Ductal Carcinoma	118	92,19	55	42,97	63	49,22	
Lobular Carcinoma	10	7,81	5	3,91	5	3,91	
Histological grade							ns
I	13	10,16	8	6,25	5	3,91	
II	77	60,16	31	24,22	46	35,94	
III	38	29,69	21	16,41	17	13,28	
Axillary lymph nodes							P<0.001
Yes	31	24,22	6	4,69	25	19,53	
No	97	75,78	54	42,19	43	33,59	
Radiological response							P<0.001
<50%	25	19,53	4	3,13	21	16,41	
≥ 50%	103	80,47	56	43,75	47	36,72	
Axillary treatment							ns
SLNB	48	37,50	23	17,97	25	19,53	
SLNB + ALND	10	7,81	3	2,34	7	5,47	
ALND	70	54,69	34	26,56	36	28,13	
TNM stage							ns
I	25	19,53	9	7,03	16	12,50	
II	76	59,38	39	30,47	37	28,91	
III	18	14,06	7	5,47	11	8,59	
IV	9	7,03	5	3,91	4	3,13	
RE							ns
Negative	42	32,81	27	21,09	15	11,72	
Positive	86	67,19	33	25,78	53	41,41	
RP							ns
Negative	58	45,31	30	23,44	28	21,88	
Positive	70	54,69	30	23,44	40	31,25	
Ki67							ns
Negative	22	17,19	10	7,81	12	9,38	
Positive	106	82,81	50	39,06	56	43,75	
HER2							P<0.001
Negative	93	72,66	32	25,00	61	47,66	
Positive	35	27,34	28	21,88	7	5,47	
Histology							P<0.001
Luminal A	21	16,41	8	6,25	13	10,16	
Luminal B	49	38,28	12	9,38	37	28,91	
Her 2	35	27,34	28	21,88	7	5,47	
Triple Negative	23	17,97	12	9,38	11	8,59	
Follow-up							ns
Disease free	104	81,25	53	41,41	51	39,84	
Metastasis	12	9,38	3	2,34	9	7,03	
Locoregional Recurrence	7	5,47	1	0,78	6	4,69	
Other causes	5	3,91	3	2,34	2	1,56	
Deceases							ns
Yes	15	11,72	5	3,91	10	7,81	
No	113	88,28	55	42,97	58	45,31	

away due to medical causes. Three out of five patients were TNBC (60%), whereas one deceased patient was Her2-positive, and one patient was luminal B.

In the group of patients with pathological axillary response to NAC, only one case of axillary recurrence was found (<1%). Five cases of axillary recurrence were found in patients with cN + at diagnosis who received NAC. Three of them were positive ALND after NAC (60%), whereas one patient received SLNB and ALND and one patient underwent SLNB and nodal radiotherapy. Axillary recurrence occurred in less than 1% of the total (1/168 patients).

The most common histological subtypes among axillary recurrence were luminal B and TNBC. During this study, axillary recurrence was neither found among Her2-positive patients nor among patients with negative lymph nodes after NAC (both SLNB and ALND).

Outcomes of the multivariate binary regression model were 86.8% for non-responders and 7.3% for responders, an overall percentage of 80.5%. Figure 3b presents the ROC curve of the multivariate model, with an area under the curve of 0.84 (95% confidence interval [CI] 0.77–0.91).



with the removal of  $\geq 3$  SLNs (FNR 9%  $\geq 3$  SLNs, 21% 2 SLNs,  $P = 0.007$ ).<sup>[22]</sup> Dual tracer introduction and retrieval of at least three SLNs resulted in clinically acceptable FNRs of  $< 10\%$ .<sup>[19,22]</sup>

Some surgeons are inclined to omit ALND in case of an axillary pCR.<sup>[28-34]</sup> In a Dutch study, axillary response after NAC was evaluated in 93 patients using imaging (72%), excision of localized lymph nodes (56%), or SLNB (45%). Multivariable analysis showed that clinicians who administered NAC more often were more likely to omit ALND ( $P < 0.01$ ).<sup>[29]</sup> A retrospective single-center study from Canada investigated 101 patients with biopsy-proven cN+ converted to cN0 after treatment who underwent SLNB alone. Of these, 71% had regional irradiation and a median of four negative sentinel nodes were removed. There was not a single case of axillary recurrence at a median follow-up of 3 years.<sup>[30]</sup> A group from Milan also reported only two axillary recurrences at a very long median follow-up of 9.2 years in 123 patients. They used only a single tracer (99Tc), resulting in 74% of patients with less than three negative sentinel nodes, and the majority of patients did not get regional irradiation. Hence, the expected FNR was much higher, and yet, the vast majority of patients did not show recurrence.<sup>[31]</sup> Damin *et al.*<sup>[32]</sup> retrospectively selected patients who achieved complete axillary clinical response and analyzed oncological outcomes. After a mean follow-up of 55.8 months, only one patient (2.6%) submitted to SLNB without a complementary ALND had axillary recurrence as compared with three patients (3.2%) in the ALND group ( $P = 0.71$ ). Distant recurrence occurred more frequently among patients submitted to ALND (92.1%) than among those only submitted to SLNB (7.9%) ( $P < 0.0006$ ). A similar axillary recurrence rate is seen in a trial from the Mayo Clinic after 2 years.<sup>[33]</sup> These results confirmed that the sentinel procedure is a valid treatment option for these patients.<sup>[34]</sup>

Additional axillary management (ALND versus axillary radiation) for patients (cN0 or cN+) with a positive SLNB after NAC is at the discretion of the treating multidisciplinary team. This study's findings might support lymph node radiotherapy, as we only encountered one case of axillary recurrence in the group of patients who did not receive ALND after positive SLNB.

Nodal irradiation after SLNB has been proven as a safe alternative to ALND among patients with 1–2 positive nodes undergoing primary surgery. The AMAROS study compared ALND and lymph node irradiation among patients with a positive SLNB. Results showed equivalent regional control for the group of patients who were SLNB positive, with a decreased morbidity.<sup>[12]</sup> The EBCTCG study also presented the benefits of nodal radiotherapy in the presence of 1–3 affected nodes, diminishing the risk of Loco Regional Recurrence (LRR) at 10 years ( $P < 0.00001$ ).<sup>[13]</sup> Another finding was the increased role of radiotherapy in the control of lymph node disease, even among SLNB-positive patients.

However, the optimal combination of surgery and radiation therapy after NAC remains to be found. The NSABP B-51

ongoing trial presented prospective data addressing the need for radiotherapy after nodal pCR and pretend to update the results by 2023. These results will be based on a randomized trial enrolling patients with stage II-III breast cancer with biopsy-confirmed nodal metastases converted to negative nodes following NAC.<sup>[35]</sup> The primary objective of this trial is to evaluate whether the addition of chest wall regional nodal radiation therapy after mastectomy or breast plus regional nodal radiation therapy after breast-conserving surgery will significantly reduce the rate of events for invasive breast cancer recurrence-free interval in patients who present with histologically positive axillary nodes but convert to histologically negative axillary nodes following NAC.

Whether axillary radiation could replace ALND for patients who remain SLN positive is being studied by Alliance A011202.<sup>[36]</sup> Patients with sentinel nodes that were positive for metastasis were randomly assigned to completion ALND or axillary radiation. The primary objective of this study is to evaluate whether radiation to the undissected axilla and regional lymph nodes is not inferior to axillary lymph node dissection with radiation to the regional lymph nodes; however, not to the dissected axilla in terms of invasive breast cancer recurrence-free interval in patients with positive SLNs after NAC. January 2024 is the estimated primary completion date.

## CONCLUSION

This study evaluated the ability of various factors to predict axillary pathological complete response in breast cancer patients treated with NAC. Tumors with Her2 overexpression and higher Ki67 proliferation indexes presented a higher pathological complete response rate. Compared to luminal subtypes, the axillary response was higher in Her2 positive and triple-negative features. With a 47% complete axillary response rate, sentinel node biopsy provided valid and reliable information about cancer staging and it might prevent lymphadenectomy, decreasing morbidity. Our study seeks to verify the results found in the literature published to date. Pathological response to systemic treatment came out as the most important predictive factor of disease-free survival of breast cancer. This insight could help surgeons predict whether a case has a high likelihood of achieving a pathologically complete response and help avoid unnecessary ALND.

## Financial support and sponsorship

Nil.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping, and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann

- Surg 1994;220:391-8.
2. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
  3. Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3:549-55.
  4. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jalali R, Jalali R. Management of locally advanced breast cancer: Evolution and current practice. *J Can Res Ther* 2005;1:21-30.
  5. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, *et al.* Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
  6. Wu J, Kong R, Tian S, Li H, Wu K, Kong L. Can trastuzumab emtansine be replaced by additional chemotherapy plus targeted therapy for Her2-overexpressing breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy? *Chin J Cancer Res* 2019;31:878-91.
  7. McVeigh TP, Al-Azawi D, Kearney DE, Malone C, Sweeney KJ, Barry K, *et al.* Assessing the impact of neoadjuvant chemotherapy on the management of the breast and axilla in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014;14:20-5.
  8. Jimenez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García- Sáenz JA, Candil AO, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, *et al.* Axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer with axillary involvement. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34:230-5.
  9. Carrera D, de la Flor M, Galera J, Amillano K, Gomez M, Izquierdo V, *et al.* Validation of sentinel lymph node biopsy in breast cancer women N1-N2 with complete axillary response after neoadjuvant chemotherapy. Multicentre study in Tarragona. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35:221-5.
  10. Kantor O, Sipsy LM, Yao K, James TA. A predictive model for axillary node pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1304-11.
  11. Osorio-Silla I, Gómez Valdazo A, Sánchez Méndez JI, York E, Díaz-Almirón M, Gómez Ramírez J, *et al.* Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2019;101:186-92.
  12. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10.
  13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
  14. Chehado HEH, Headon H, Tokhy OE, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3.398 patients. *Am J Surg* 2016;212:969-81.
  15. Cao S, Liu X, Cui J, Zhong J, Yang Z, Sun D, *et al.* Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: An up-to-date meta-analysis of 3.578 patients. *Breast* 2021;59:256-69.
  16. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
  17. 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* 2010;11:927-33.
  18. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, *et al.* Randomized multicentre trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
  19. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-18.
  20. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, *et al.* How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3:467-74.
  21. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P, *et al.* Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol* 2020;47:341-52.
  22. 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* 2013;310:1455-61.
  23. Ditsch N, Rubio IT, Gasparri ML, de Boniface J, Kuehn T. Breast and axillary surgery in malignant breast disease: A review focused on literature of 2018 and 2019. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2020;32:91-9.
  24. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, *et al.* A prospective, multicentre registry study to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in node-positive breast cancer patients. *Ann Surg* 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000004572.
  25. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez- Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, *et al.* Feasibility and validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Definitive results. *Surg Oncol* 2021;38:101636.
  26. Neola B, Puppino B, Marino G, La Torre G. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection on patients undergoing neoadjuvant therapy? Outcomes of a retrospective study. *Ann Ital Chir* 2019;90:292-6.
  27. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, *et al.* 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791-800.
  28. Boughey JC, Alvarado MD, Lancaster RB, Symmans WF, Mukhtar R, Wong JM, *et al.* Surgical Standards for management of the axilla in breast cancer clinical trials with pathological complete response endpoint. *Npj Breast Cancer* 2018;25:1-5.
  29. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, de Roos WK, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GAP. Management of the axilla after neoadjuvant chemotherapy for clinically node positive breast cancer: A nationwide survey study in The Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:956-64.
  30. Wong SM, Basik M, Florianova L, Margolese R, Dumitra S, Muanza T, *et al.* Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2021;28:2621-9.
  31. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, Vicini E, Morigi C, Corso G, *et al.* Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in Breast cancer: A single institution ten-year follow-up. *Surg Oncol* 2021;47:804-12.
  32. Damin AP, Zancan M, Melo MP, Biazus JV. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: Guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186:527-34.
  33. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J Jr, Boughey JC. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2020;27:4795-801.

Jiménez-Gómez, *et al.*: Axillary management in patients with breast cancer and positive axilla at diagnosis

34. Maggi N, Nussbaumer R, Holzer L, Weber WP. Axillary surgery in node-positive breast cancer. *Breast* 2021;50960-9776:00447-1.
35. NSABP B-51: A randomized phase III clinical trial evaluating post-mastectomy chest wall and regional nodal XRT and post-lumpectomy regional nodal XRT in patients with positive axillary nodes before neoadjuvant chemotherapy who convert to pathologically negative axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy NRG Oncology. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01872975> Clinical trial information: NCT01872975.
36. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2013. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy (ALLIANCE A011202). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094> Clinical trial information: NCT01901094.

