



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Aplicación y evolución de los criterios del consenso para la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama.

Implementation and evolution of consensus criteria for
selective sentinel node biopsy in breast cancer

Autora:

Isabel Marín Melero

Directora:

Dra. M^a Dolores Abós Olivares

Codirector:

Dr. Enrique Prats Rivera

(Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física, Área de Radiología y
Medicina Física)

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Junio 2016.



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3-4
2. INTRODUCCIÓN.....	5-9
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	9
4. OBJETIVOS.....	9-10
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10-15
5.1. Diseño previo del estudio y base de datos.....	10-11
5.2. Selección de pacientes.....	11
5.3. Criterios biopsia selectiva ganglio centinela y linfadenectomía en el cáncer de mama del consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria: 2013, 2007, 2001.....	12-15
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15-24
6.1. Objetivos 1 y 2.....	18-21
6.2. Objetivo 3.....	21-23
6.3. Objetivo 4.....	23-24
7. CONCLUSIONES.....	24-25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	25-26
9. ANEXOS.....	27-28

1. RESUMEN:

El objetivo de este trabajo ha sido valorar la adecuación del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" a los criterios del consenso para la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y la linfadenectomía en el cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) de 2013.

Material y métodos:

Se trata de un estudio epidemiológico: descriptivo, de casos, observacional, longitudinal y retrospectivo. Los datos de las diferentes variables se incluyeron en una base de datos Excel para el análisis posterior. Hemos incluido en el estudio todos los pacientes diagnosticados de cáncer de mama a los que se les realizó la cirugía mamaria y la BSGC en dicho hospital, en 2015. Se compararon los criterios de la SESPM de 2013 con respecto a los previos de 2001 y 2007.

Resultados:

La muestra estudiada es de 136 pacientes. La tasa de detección del ganglio centinela (GC) ha sido del 97,1%. El 97,8% de de las pacientes cumplen los criterios para la BSGC de la SESPM de 2013. La presencia de mutación BRCA1/2 asociada con antecedentes de cáncer de mama u ovario personal o familiar fue la causa de las BSGC que no se ajustaban a las recomendaciones. La BSGC resultó positiva en 37 pacientes (28%), realizándose 20 linfadenectomías de las cuales cumplen los criterios el 99,2%. El 86% de las pacientes cumplen los criterios para BSGC de 2007; y el 75,7%, los de 2001. Si en 2007 se hubieran aplicado los criterios actuales para la BSGC, se habría evitado el 8,8% de las linfadenectomías; en 2001, el 20%.

Conclusiones:

En el Servicio de Medicina Nuclear del HCU "Lozano Blesa" de Zaragoza, la realización de la BSGC se ajusta a las recomendaciones de la SESPM en un 97,8% de las cirugías practicadas. Los criterios de inclusión para la BSGC en el cáncer de mama se han incrementado significativamente con respecto a consensos previos, lo que ha permitido ampliar el número de pacientes que se benefician de dicha técnica.

Palabras clave: cáncer de mama, biopsia selectiva ganglio centinela, inmunofenotipo (IF), linfadenectomía axilar, criterios de inclusión y exclusión.

SUMMARY:

The aim of this study has been to assess the adequacy of the Nuclear Medicine Service at University Clinic Hospital (UCH) "Lozano Blesa" to the consensus criteria of the Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SSSBP) of 2013, regarding the selective sentinel node biopsy (SSNB) and the axillary lymphadenectomy in breast cancer.

Material and methods:

It is an epidemiologic study: descriptive, of cases, observational, in length and retrospective. Data of different variables have been put into a spreadsheet as data base for further analysis. Every patient diagnosed of breast cancer who had already gone through breast surgery and SSNB at this hospital in 2015 has been included in the study. 2013 SSSBP criteria were compared with those of 2001 and 2007.

Results:

136 patients have been included in the sample. The detection rate of the sentinel node (SN) has been of 97,1%. 97,8 % of patients fulfill 2013 SSSBP criteria for a SBSG. The presence of the mutation BRCA1/2 linked to a history of breast or ovary cancer in the family or in the same person was the reason why the SSNB didn't fit to the recommendations. SSNB resulted positive in 37 patients (28%), undergoing 20 lymphadenectomies of which 99,2% of them fulfill the criteria. 86% of patients comply with 2007 SSNB criteria and 75,7% of them, with those of 2001. If current criteria had been applied in 2007 for a SSNB, 8,8% of lymphadenectomies would have been avoided; in 2001, the rate would have reached up to 20%.

Conclusions:

The execution of the SSNB at the Nuclear Medicine Service of the UCH "Lozano Blesa" in Zaragoza, is in line with the recommendations of the SSSBP in the 97,8% of the surgery interventions practiced. The inclusion criteria for the SSNB in breast cancer have been significantly increased with respect to former consensus, what has let increase the number of patients who benefit from this technique.

Key words: Breast cancer, Selective Sentinel Node Biopsy, Immunephenotype (IF), Axillary lymphadenectomy, Inclusion and exclusion criteria.

2. INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es un importante reto para salud pública ya que su incidencia y mortalidad son las más altas entre los tumores malignos en la mujer.¹

Actualmente, se estima que una de cada ocho mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida y que una de cada treinta morirá por esta causa. Solamente en España, según la Asociación Española contra el Cáncer, se diagnostican 26.000 nuevos casos al año.²

La mortalidad decrece anualmente gracias a los avances en su diagnóstico precoz y en el tratamiento; los casos en que el cáncer de mama se detecta de forma precoz tienen una supervivencia global del orden de 90%.¹

Antiguamente, se consideraba el cáncer de mama como un proceso local; de ahí que la mastectomía era la única opción terapéutica. Halsted y Meyer introdujeron en 1890 la mastectomía radical como intervención reglada. En la actualidad, estas técnicas han sido abandonadas y una de las mastectomías más realizadas es la mastectomía radical modificada. El cáncer de mama es considerado como una enfermedad sistémica que requiere un tratamiento multidisciplinario con intervenciones menos agresivas.³ El tratamiento de los estadios I, II y III incluye dos aspectos: tratamiento local (cirugía +/- RT) y tratamiento adyuvante (QT). El objetivo principal del tratamiento es producir la mayor tasa de curación causando la menor cantidad de efectos adversos para la mejora de la calidad de vida. Por ello, debe intentarse siempre la cirugía conservadora de la mama (generalmente tumorectomía) y la BSGC, dejando la amputación de la mama (mastectomía) y el vaciamiento axilar (linfadenectomía axilar) para casos muy seleccionados.⁴

De manera similar a lo descrito para la cirugía mamaria, la posibilidad de desarrollar una técnica mínimamente invasiva, a través de la cual se pueda establecer el estado axilar, era realmente tentadora. La tendencia actual es minimizar la cirugía axilar para obtener menor morbilidad con la ayuda del estudio del GC.⁵

El concepto de GC se basa en la teoría de la progresión ordenada de las células tumorales, a través del sistema linfático. La metastatización de los ganglios linfáticos regionales se puede predecir siguiendo el flujo linfático desde el tumor al primer ganglio en las áreas de drenaje regional. Fue utilizado por primera vez en 1960 por Gould y Cols para el cáncer de parótida y su significación clínica comenzó a raíz de las observaciones realizadas en pacientes con cáncer de pene por Cabanas en 1977.⁶

Morton y Cols, en 1992, desarrollaron la técnica de detección del GC en el melanoma, aunque en su experiencia inicial no utilizaron linfogammagrafía sino colorantes. En 1994, Giuliano y Cols introducen la técnica en el cáncer de mama.⁶ La BSGC es una técnica

multidisciplinar en la que deben estar implicados y coordinados especialistas en Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Radiología, con amplia y demostrada experiencia en el ámbito del GC en el carcinoma de mama.² Esta técnica ha permitido realizar de forma cada vez más frecuente una cirugía conservadora axilar y evitar linfadenectomías innecesarias a la hora de estadificar la enfermedad,⁷ evitando así la morbilidad inmediata y tardía de la linfadenectomía axilar completa (linfedema y trastornos sensitivos o motores⁶) y aportando la información necesaria para establecer el pronóstico y el tratamiento adecuado.⁸

Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, el GC es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario, detectados mediante linfogramagrafía.⁸ Este casi siempre se encuentra en axila a nivel I de Berg.⁴ Esto no implica que sea el más próximo al tumor ni el que más actividad del radiotrazador acumule; en ocasiones, el drenaje linfático puede llegar de manera simultánea a más de un ganglio del mismo territorio, por lo que todos ellos deben ser estudiados como GC. Debemos tener en cuenta también que el cáncer de mama puede drenar a territorios linfáticos distintos del habitual, como son cadena mamaria interna o ganglios periclaviculares, debiendo considerarse como GC al primero en recibir el drenaje en cada uno de los territorios.⁶

Los factores pronósticos seleccionan a las pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante. Los principales factores en el cáncer de mama los obtenemos de la biopsia, pero hay algunos que dependen de la paciente: como la edad y el estado menopáusico. Las pacientes jóvenes tienen más riesgo que las mayores. El estado de infiltración de los ganglios axilares es -junto con el tamaño del tumor, el grado de diferenciación celular, la expresión de receptores hormonales, Her2 y el IF- el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de mama y cuanto mayor es el número de ganglios afectados, mayor es el riesgo de tener una recaída; cuanto menos diferenciado es el tumor, peor pronóstico. La expresión de receptores hormonales es un factor de buen pronóstico y a la vez es un factor que predice la respuesta al tratamiento hormonal. La expresión de Her2 es un factor de mal pronóstico, pero avanza la respuesta a tratamientos dirigidos contra Her2 como Trastuzumab. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el triple negativo, el de peor pronóstico.⁶

La utilización de la linfogramagrafía aumentó la eficacia de la técnica de la BSGC considerablemente respecto al uso de colorantes. Actualmente, la técnica de elección consta fundamentalmente de 3 pasos: linfogramagrafía previa a la cirugía para obtener el drenaje linfático del tumor, cirugía radiodirigida con sondas de detección gamma de uso intraoperatorio y estudio anatomopatológico del GC.⁶

Para la realización de la BSGC debemos utilizar radiotrazadores que migren exclusivamente por tejido linfático, partículas que permitan reproducir de una manera fisiológica la progresión metastásica del cáncer.⁶ En nuestro medio, los radiotrazadores de elección son los nanocoloides de albúmina humana (5-80 nm, aunque el tamaño ideal de la partícula coloidal sería de 100-200 nm³) marcados con ^{99m}Tc. La actividad total inyectada suele oscilar entre 0,5 y 3 mCi, inyectados entre 2 y 24 horas antes de la cirugía.⁸ En lesiones palpables, el radiotrazador puede ser administrado tanto por vía intra/peritumoral, lo que permite detectar drenajes extraaxilares, fundamentalmente mamaria interna, en un 10-20% de los pacientes, o por vía sub/periareolar o subdérmica.⁶ En lesiones no palpables se realiza ecodirigida o subareolar. Posteriormente, se realiza linfogammagrafía secuencial y SPECT/TC (Figura 1) si se considera necesario.⁸ En casos de cirugía previa, puede contemplarse la inyección pericatricial o periareolar del radiotrazador.⁶

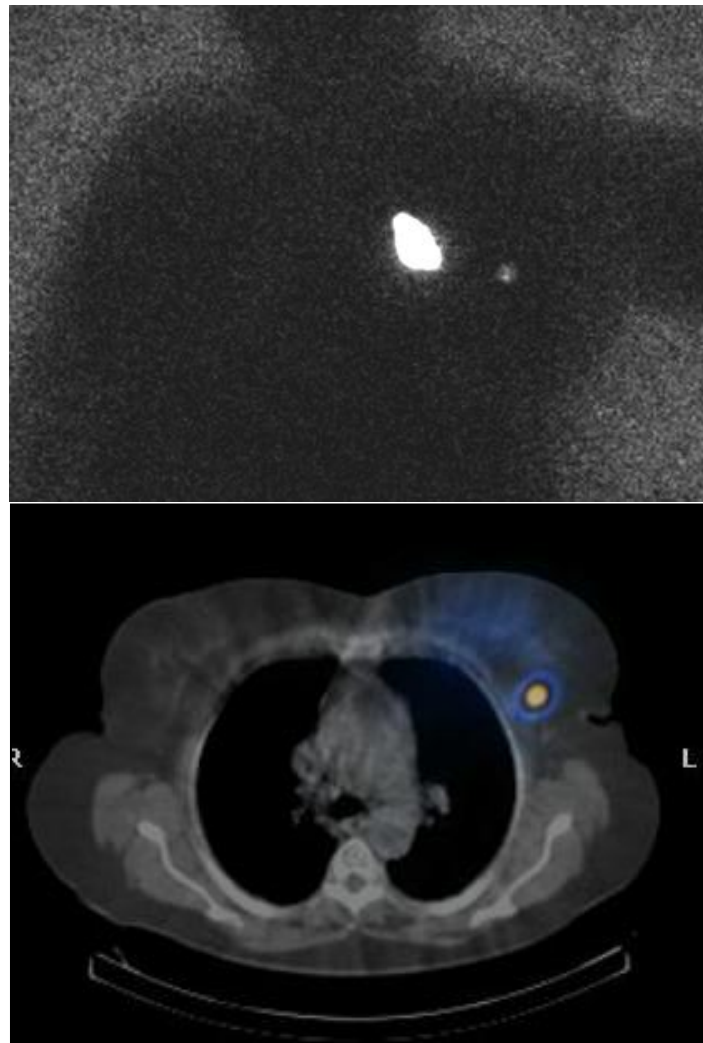


Figura 1: GC en axila izquierda. Gammagrafía y SPECT/TC.

Previo a la cirugía, se procede a la localización de la proyección cutánea de dicho ganglio utilizando lápiz de ^{67}Co y sonda portátil de detección gamma. A continuación, y una vez en quirófano, utilizando la sonda de detección gamma y generalmente a través de una pequeña incisión axilar se realiza la BSGC (Figura 2).⁴ Una vez extirpado el GC, debemos determinar “ex vivo” su actividad y, posteriormente, tras un detenido rastreo del campo quirúrgico, debe extirparse todo ganglio linfático cuya actividad sea superior a un 10% de la del GC.⁶

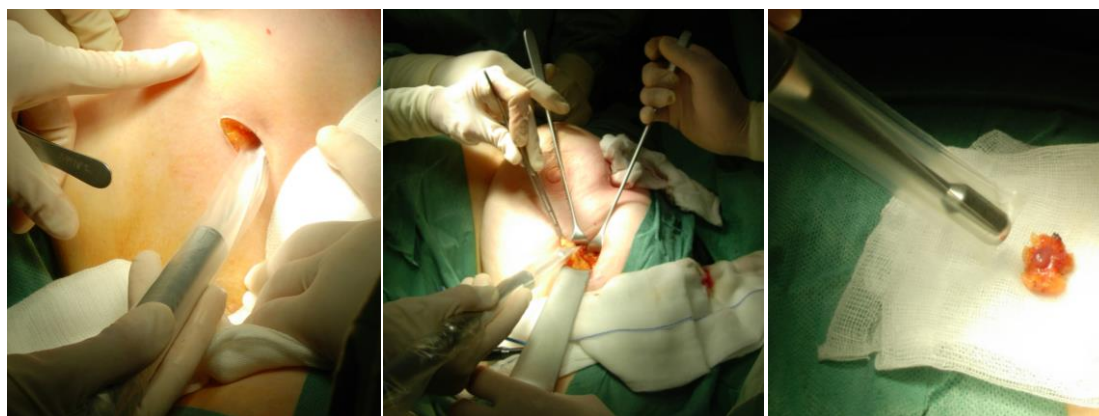


Figura 2: BSGC. Incisión sobre la proyección cutánea, extracción del GC y verificación “ex vivo” con sonda portátil de detección gamma.

Clásicamente, la valoración de la afectación ganglionar en axila se ha realizado mediante linfadenectomía axilar -evaluación patológica convencional de 2 ó 3 cortes por ganglio- con la que es posible pasar por alto pequeñas metástasis ganglionares.⁶ A partir de la introducción de la BSGC, se recomienda estudiar el ganglio intraoperatoriamente, siempre que sea posible y en su totalidad, a fin de evitar sesgos de localización y falsos negativos, para aumentar la eficiencia de la técnica. La única técnica que, actualmente, permite el estudio del GC en su totalidad es una técnica molecular OSNA (one step nucleic acid amplification). Es el método más preciso, sensible y rápido para analizar la afectación ganglionar; por lo que se considera el procedimiento de elección para el estudio patológico del GC.⁸

Se define como ganglio positivo -o afectado- aquel que presenta células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 100 copias de ARNm-CK19 en el estudio OSNA.⁸

De acuerdo con el sistema TNM de estadificación y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19 (método OSNA), los ganglios centinelas afectados deben ser clasificados de la siguiente forma, según el método de estudio:

- Macrometástasis: pN1, más de 2mm de diámetro, más de 5000 copias ARNm-CK19.

- Micrometástasis: pN1mic, 0,2 mm de diámetro o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido, entre 250 y 5000 copias de ARNm-CK19.
- Células tumorales aisladas: pNO mol+ (técnica molecular), pNO i+ (inmunohistoquímica); menos de 0,2mm o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido, entre 100-250 copias de ARNm-CK19.⁸

Tradicionalmente, se ha considerado que una biopsia positiva del GC indica la realización de linfadenectomía axilar⁸; sin embargo, en la actualidad, constituye indicación de linfadenectomía axilar una carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias y diagnóstico de macrometástasis, salvo en el contexto de pacientes con criterios de «bajo riesgo» del tumor primario o en el contexto de ensayos clínicos.⁸ La detección de GC a nivel de mamaria interna debe conllevar su biopsia, aunque no es preciso que sea intraoperatoria al no derivarse acciones quirúrgicas de su resultado.⁶

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

En el servicio de Medicina Nuclear del HCU “Lozano Blesa” de Zaragoza, la BSGC en el cáncer de mama se ajusta a criterios de inclusión y exclusión propuestos por las organizaciones científicas, según consenso de la SESPM de 2013.

La evolución en los criterios de inclusión y de exclusión para la BSGC ha permitido ampliar el número de pacientes que se benefician de la técnica para conseguir un tratamiento menos agresivo.

4. OBJETIVOS:

1. Valorar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del consenso para la BSGC y la linfadenectomía, en el cáncer de mama de la SESPM (2013), con una muestra de pacientes diagnosticados de cáncer de mama en 2015, a los que se les realizó la cirugía mamaria y la BSGC en el HCU “Lozano Blesa” de Zaragoza.

2. Estudiar los motivos de los casos que no cumplen los criterios (en caso de haberlos).

3. Analizar y comparar los criterios de inclusión y exclusión sobre la BSGC en el cáncer de mama de 2013, respecto a los de los años 2001 y 2007.

4. Estudiar las decisiones que se habrían tomando sobre la BSGC en los casos estudiados en 2015, utilizando los criterios de 2001 y 2007.

5. MATERIAL Y METODOS:

5.1. Diseño previo del estudio y base de datos:

Estudio epidemiológico en un centro: descriptivo, serie de casos, observacional, longitudinal y retrospectivo.

Documento correspondiente a la última Reunión del consenso sobre la BSGC en el cáncer de mama celebrada en Valencia en 2013⁸ y organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; comparado con los consensos del 2007⁷ en Murcia y del 2001¹⁰ en Salamanca (Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Nuclear y Sociedad Española de Anatomía Patológica).

Búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Google académico, catálogo Roble Unizar, e Instituto Nacional del Cáncer NIH.

Los datos de las diferentes variables analizadas en los pacientes se incluyeron en una base de datos Excel para análisis posterior (Figura 3). Las variables utilizadas fueron:

- Las iniciales del nombre y apellidos del paciente.
- El número de la historia clínica del paciente.
- El sexo del paciente.
- Tamaño del tumor según TNM (Anexo 1).
- Ganglios afectos según TNM (Anexo 1).
- Tipo histológico del tumor.
- Si carcinoma intraductal, mastectomía, comedonecrosis, alto grado, extensión.
- Carcinoma inflamatorio.
- Carcinoma Multifocal.
- Carcinoma Multicéntrico.
- Carcinoma Localmente avanzado.
- Radioterapia (RT) axilar previa (50 Gy).
- Cirugía mamaria oncológica previa.
- Cirugía mamaria plástica previa.
- Cirugía axilar previa (linfadenectomía, BSGC).
- Gestante/Puérperas lactantes.

- QT neoadyuvante (estado previo ganglios, negativización o no).
- GC (detección si/no, afectación si/no).
- Linfadenectomía.
- IF (Anexo 2 y 3).
- Cumple criterios 2013.
- Cumple criterios 2007.
- Cumple criterios 2001.
- Comentarios de los casos con controversia.

Sexo	Edad	Tamaño	T	N (Axila)	Tipo histológico (CCCa Infiltrativo)	Multifocal	Multicéntrico	Localmente avanzado	RT axilar previa	Si Qx mamaria oncológica
M	62	1,2cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	45	2,3cm	T2	NO	C D I MUCINOSO	NO	NO	NO	NO	NO
M	77	2cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	51	0,6cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	67	2,4cm	T1s	NO	C intraductal	NO	SI	NO	NO	NO
M	63	1,1cm	T1	NO	C L I	NO	NO	NO	NO	NO
M	73	2,4cm	T2	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	46	1,4cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	57	1,3cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	64	1,4cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	52	1,6cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	46	NO (1cm izq)	NO (T1 izq)	NO (NO izq)	NO (C D I izq)	NO	NO	NO	NO	NO (izq si)
M	45	1,5cm	T1	NO	C D I	NO	SI	NO	NO	NO
M	64	2cm	T1s	NO	C intraductal	NO	NO	NO	NO	NO
M	52	1,2cm	T1	NO	C L I	NO	SI	NO	NO	NO
M	47	1,3cm - 0,7cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO (dch si)	NO	NO
M	40	1,9cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	48	2,2cm	T2	NO	C L I	NO	NO	NO	NO	NO
M	43	2,3cm	T2	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	51	1,5cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	68	1,7cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO
M	52	1,2cm	T1	NO	C D I	NO	NO	NO	NO	NO

Qx plastica	Cirugía axilar	Gestante/Lactante	QT neoady (Si: N PREVIO Y POST NC GC)	Linfadenectomía	Inmunofenotipo	Cumple criterios 2013	2007	2001
NO	NO	NO	NO	N1	SI	B	SI	SI
NO	NO	NO	SI	N1m	NO (Si: 2001, 2007)	Triple -	SI	NO NO
NO	NO	NO	NO	N1m	NO (Si: 2001, 2007)	HER2+	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	A	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	HER2+/ TRIPLE NEGATIVO 1	SI	SI NO
NO	NO	NO	NO	N1m	NO (Si: 2001, 2007)	A	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	N1m	NO (Si: 2001, 2007)	A	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	A	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	A	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	B	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	B	SI	SI SI
NO	NO (izq si)	NO	NO (QY adyuvante izq)	N1m (Si dch)	NO (Si: 2001, 2007)	B(izq)	NO, no tumor conocido	NO NO
NO	NO	NO	NO	NO	NO	A	SI	SI NO
NO	NO	NO	NO	NO	NO	B	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	N1m	NO (Si: 2001, 2007)	B	SI	SI NO
NO	NO	NO	SI	NO	NO	B	SI	NO NO
NO	NO	NO	NO	NO	NO	HER2+	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	B	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	N2	SI	B	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	B	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	N1m	NO (Si: 2001, 2007)	A	SI	SI SI
NO	NO	NO	NO	NO	NO	B	SI	SI SI

Figura 3: Diseño de la base de datos.

5.2. Selección de pacientes:

Se han valorado todos los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en 2015 en el HCU “Lozano Blesa” de Zaragoza a los que se les realiza la cirugía mamaria y la BSGC en dicho hospital.

5.3. Criterios BSGC y linfadenectomía en el cáncer de mama del consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

5.3.1. Consenso 2013:

A. BSGC

Criterios de inclusión:

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.
- En los casos de carcinoma intraductal con:
 - o Indicación de mastectomía.
 - o Alto riesgo para microinfiltración o infiltración (extenso) con alguno de los siguientes criterios:
 - Diámetro superior o igual a 3 cm.
 - Palpable.
 - Alto grado histológico.
 - Comedonecrosis.
- En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.⁸

Criterios de exclusión:

- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
- Carcinoma inflamatorio.
- RT axilar previa a dosis de 50 Gy.
- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.⁸

No constituyen criterios de contraindicación:

- Biopsia escisional previa, siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
- Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
- Tumores multifocales y multicéntricos.
- Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma.
- Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24h.⁸

Consideraciones especiales (QT neoadyuvante):

- En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0) puede realizarse la BSGC tanto previa al tratamiento sistémico primario como posterior al mismo.
- En pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la QT neoadyuvante (cyN0), puede realizarse la BSGC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo.

Si se encuentra cualquier tipo de positividad, incluso células aisladas, tras la realización de la BSGC se realiza linfadenectomía.

En los pacientes con respuesta incompleta se realiza linfadenectomía directamente.⁸

B. Linfadenectomía:

No constituyen indicación de linfadenectomía axilar:

Tumores con perfil de “baja carga tumoral”:

- Carga tumoral total (el sumatorio del número de copias de cada uno de los GC estudiados) igual o inferior a 15.000 copias de ARNm-CK19.

Tumores con perfil de “bajo riesgo” (tiene que cumplir todos los criterios siguientes)

- El diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis.
- Hasta un máximo de 2 GC metastásicos.
- Estatus postmenopáusico.
- Tamaño del tumor primario <3 cm.
- Grado histológico 1 o 2.
- RE y RP positivos.
- Her2 negativo.

- Ki67 igual o menor a 14%.
- Cirugía conservadora.⁸

Constituye indicación de linfadenectomía axilar:

- Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias.
- Diagnóstico de macrometástasis, salvo en el contexto de pacientes con criterios de “bajo riesgo” del tumor primario.⁸

5.3.2. Consenso 2007:

Criterios de inclusión:

- Carcinomas infiltrantes:
 - < 3cm de diámetro.
 - T1 y T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente ± PAAF).
 - Multifocales.
 - Multicéntricos aceptable con evidencia limitada.
- Carcinoma intraductal:
 - Extenso > 4 cm de diámetro.
 - Alto grado.
 - Comedonecrosis.
 - Mastectomía.

En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.⁷

No constituyen criterios de contraindicación:

- Realización de una biopsia escisional previa siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de un mes.
- Previa a tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora.⁷

Criterios de exclusión:

- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar (US+PAAF).
- La existencia de cirugía y/o RT axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio.
- No está indicada antes de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica, ni después de terapia sistémica primaria.⁷

Situaciones conflictivas:

- No existe evidencia para recomendar la BSGC en mujeres gestantes.
- Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para recomendar la BSGC.
- Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para recomendar una nueva BSGC.⁷

5.3.1. Consenso 2001:**Criterios de inclusión:**

- Tumores T1 y T2 (< 3cm).
- Carcinoma ductal in situ extenso o de alto grado.⁹

Criterios de exclusión:

- Tamaño tumoral >3cm.
- QT, RT previa.
- Linfadenectomía y cirugía previa.
- Cáncer multifocal y multicéntrico.
- Adenopatías axilares con PAAF positiva.
- Gestantes.⁹

6. RESULTADOS y DISCUSIÓN:

Siguiendo los criterios de inclusión comentados, hemos analizado una muestra de 136 pacientes, de los cuales, 135 son mujeres (99,3%) y uno es hombre (0,7%). La edad media es de 59 años (31-83 años).

De las 136 linfagammagrafías realizadas no se encontró el GC en 4 casos, por lo que la tasa de detección es del 97,1%. Una de estas pacientes había sido sometida previamente a linfadenectomía.

Respecto al tipo histológico, se diagnosticaron 113 casos de carcinoma ductal infiltrante (85%), 12 casos de carcinoma lobulillar infiltrante (9%) y 8 casos de carcinoma ductal in situ (6%) (Figura 4). Como comentaremos más adelante en tres pacientes no se encontró tumor mamario, por lo que el número de pacientes que se analizarán en los siguientes apartados es de 133.

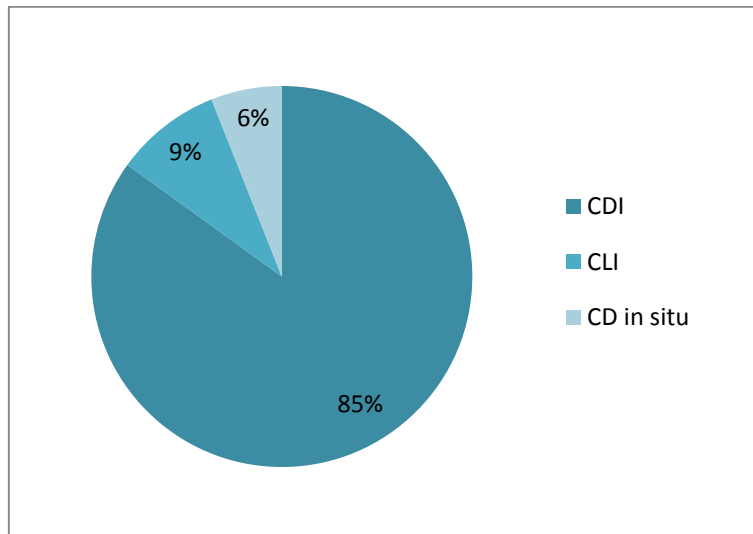


Figura 4: Clasificación de los pacientes según histología del tumor.

Respecto a la clasificación TNM, se encontraron 9 casos de Tis (6,6%), 88 casos de T1 (64,7%), 34 casos de T2 (25%) y 2 casos de T3 (1,5%) (Figura 5).

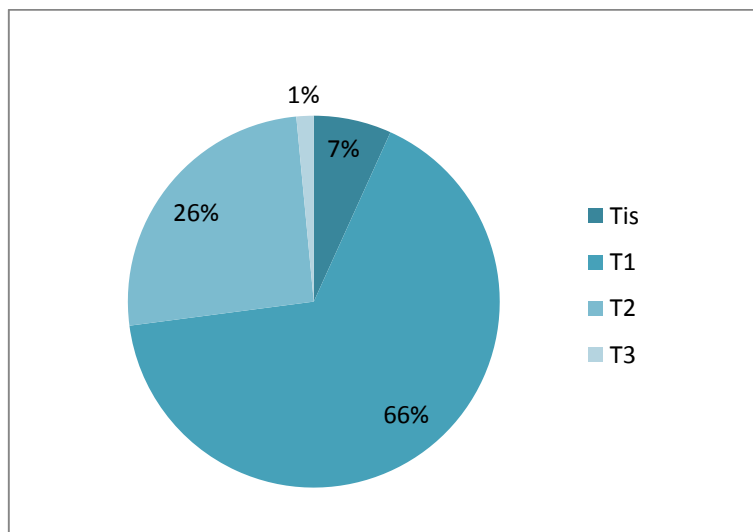


Figura 5: Clasificación de los pacientes según TNM.

Respecto a los IF, se analizaron 28 casos luminal A (21%), 86 casos luminal B (64,7%), 10 casos triple negativo (7,5%), 5 casos Her2 (3,8%) y 4 casos no se pudieron clasificar satisfactoriamente ya que se precisaba de análisis adicionales (3%) (Figura 6).

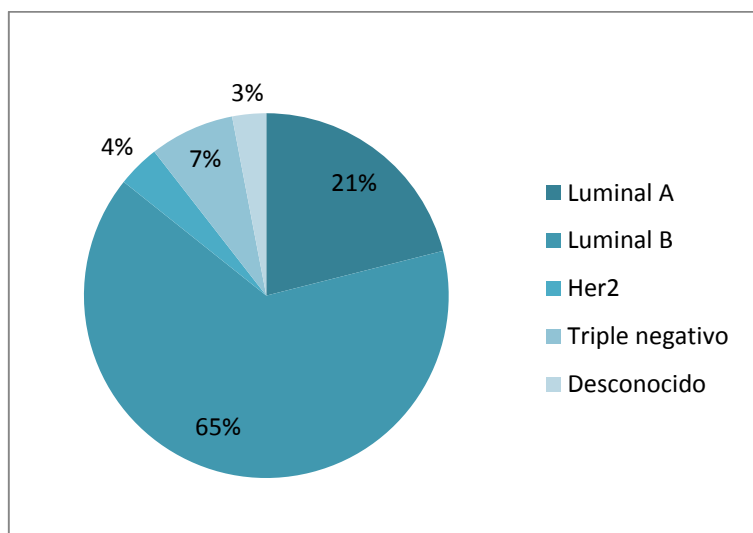


Figura 6: Clasificación de los pacientes según IF.

Ninguno de los 136 pacientes a los que se realizó la BSGC fueron carcinomas inflamatorios, ni localmente avanzados, ni recibieron RT axilar previa (50 Gy), ni eran gestantes ni puérperas lactantes en el momento de la prueba. 11 casos fueron multifocales (8,1%). 3 casos fueron multicéntricos (2,1%). A 6 casos se les realizó cirugía mamaria oncológica previa (4,4%), a 1 caso cirugía mamaria plástica previa (0,7%), y a 2 casos cirugía axilar previa (1,5%), un caso linfadenectomía y otro BSGC. 10 de los casos recibieron QT neoadyuvante (7,4%), de los cuales 2 disminuyeron de tamaño pero siguieron en T1, 3 pasaron de T2 a T0, 4 pasaron de T2 a T1, y 1 T3 paso a T0. 2 de los casos que recibieron QT neoadyuvante tenían N1 y pasaron a N0.

De las 132 BSGC realizadas, 37 fueron positivas (28%) y 95 negativas (72%) (Figura 7).

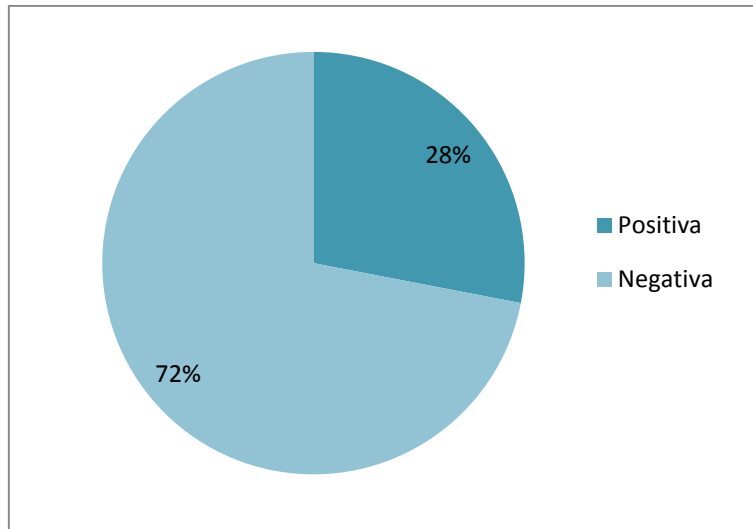


Figura 7: Resultados de las BSGC.

De los 37 casos positivos, 20 casos fueron N1m (54%), 15 casos fueron N1 (40,5%) y 2 casos fueron N2 (5,5%) (Figura 8). De estos 37 casos, se realizaron 17 linfadenectomías (45,9%).

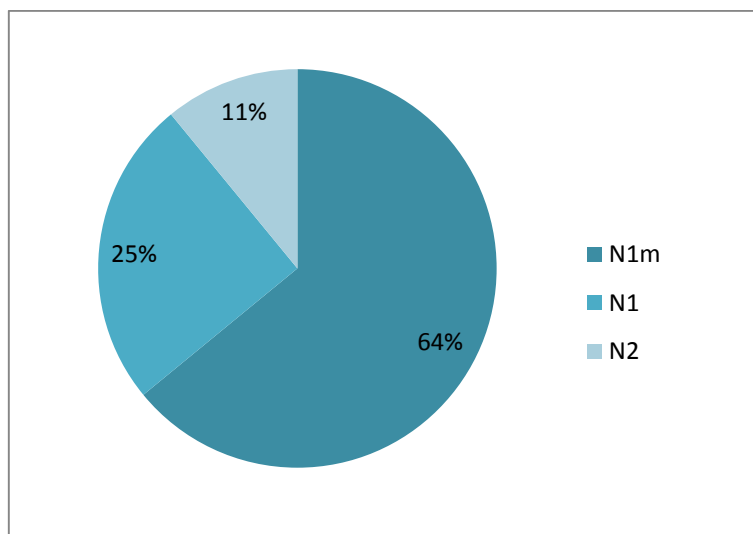


Figura 8: Clasificación de la afectación axilar tras BSGC según TNM.

6.1. Objetivos 1 y 2:

6.1.1. BSGC:

Respecto a los criterios para la BSGC de la SESPM de 2013, cumplen los criterios de inclusión y de exclusión 133 casos (97,8%) y no los cumplen 3 casos (2,2%) los cuales fueron motivados a hacerse la BSGC por la presencia de factores de riesgo.

A continuación, analizaremos dichos casos para valorar la decisión del subcomité de tumores de mama del HCU sobre la realización de la BSGC:

Una paciente fue sometida a una mastectomía profiláctica bilateral, salpingooforectomía y BSGC bilateral, tras detectarle un CDI en la mama izquierda y siendo la mama derecha muy densa y difícil de valorar; además, era portadora de la mutación BRCA1/2. En esta paciente el GC resultó positivo, haciéndonos pensar en la presencia de un carcinoma oculto en la mama derecha sin poder descartar una diseminación cruzada desde la mama izquierda. Otra paciente fue sometida a una mastectomía profiláctica bilateral y BSGC bilateral, tras detectarle una neoplasia de ovario y siendo portadora de la mutación BRCA1. Por último, una paciente fue sometida también a una mastectomía profiláctica bilateral y BSGC bilateral, tras detectarse una agregación familiar (madre, abuela materna y tía materna) y al ser portadora de la mutación BRCA2. El denominador común de estas pacientes es la presencia de la mutación BRCA 1/2, además de presencia de antecedentes personales o familiares de cáncer de mama u ovario.

La mastectomía profiláctica disminuye un 90-95% el riesgo de desarrollarse carcinoma de mama, y en pacientes con las mutaciones BRCA1/2 puede reducir la mortalidad asociada si se realiza una mastectomía profiláctica bilateral. Otros métodos de manejo del riesgo de padecer carcinoma de mama como la mamografía anual, la RM o el diagnóstico precoz en estadios iniciales para mejorar el tratamiento y el pronóstico, no reducen la incidencia en los grupos de pacientes de alto riesgo:

- Mutaciones BRCA 1/2.
- Agregación familiar.
- Pacientes que van a ser tratadas o que ya han sido tratadas por un carcinoma contralateral, sobre todo las pacientes con receptores hormonales.
- Carcinoma lobulillar infiltrante que tienen mayor riesgo de enfermedad contralateral.

La evidencia de reducción del riesgo en estos casos, el aumento de disponibilidad de los tests genéticos, las muchas opciones de reconstrucción mamaria y el aumento de la concienciación de las pacientes provoca que cada vez más pacientes opten por la mastectomía profiláctica. Además el riesgo de padecer un carcinoma oculto contralateral en estos casos es mayor que en la población. En algunas ocasiones, tras la mastectomía se identifican carcinomas invasores ocultos que necesitan una posterior estadificación axilar.^{10,11} Esto queda reflejado en nuestra serie de pacientes, donde en uno de los tres pacientes con estas características se detectó afectación axilar.

Dado que en estos casos, la BSGC se realiza a través del abordaje de la mastectomía, (sin incisión axilar), la incidencia de linfedema es menor a la de después de realizar una BSGC

convencional (alrededor de un 2%), por lo que el beneficio supera los riesgos. Así pues, en estos pacientes se tomó la decisión de llevar a cabo la BSGC al mismo tiempo que la intervención quirúrgica, ya que no añade un tiempo significativo a la intervención.

6.1.2. Linfadenectomía.

En el total de la muestra de pacientes del estudio, se realizaron 20 linfadenectomías (14,7%). Los 3 casos en los que no se detectó GC en la linfogammagrafía -descartando el caso de la linfadenectomía previa- fueron sometidos a linfadenectomía para estadificar la axila. De ellos, dos fueron N0 y uno fue N1.

Para poder analizar mejor el cumplimiento de los criterios para la linfadenectomía de 2013, se clasifican a continuación los casos a los que se les realizó la linfadenectomía por un lado y a los que no, por otro, según su IF y el resultado del GC (Tabla 1 y 2). Teniendo en cuenta que un paciente tenía linfadenectomía previa y que en 6 no se pudo determinar el IF definitivo (incluidos los casos que no se encontró tumor), el número total de pacientes analizados en estas tablas es de 129.

GC/IF	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negativo	Total
N0	0	2	0	0	2(10%)
N1	1	14	1	0	16 (80%)
N2	0	1	0	1	2 (10%)
Total	1 (5%)	17 (85%)	1 (5%)	1(5%)	20(100%)

Tabla 1: Clasificación de las linfadenectomías realizadas según IF y GC.

GC/IF	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negativo	Total
N0	21	57	3	8	89 (81.7%)
N1m	5	12	1	1	19 (17,4%)
N1	1	0	0	0	1 (0,9%)
Total	27(24,8%)	69(63,3%)	4(3,7%)	9(7,9%)	109(100%)

Tabla 2: Clasificación de los casos a los que no se le realizaron linfadenectomía según IF y GC.

Analizando las tablas podemos comprobar que 128 de los 129 (99,2%) pacientes cumplen los criterios de linfadenectomía de 2013. Las 20 linfadenectomías se realizaron bien por encontrarse macrometástasis o para la estadificación de la axila (2 NO en los que la linfogammagrafía no detectó GC). En las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía presentaron negatividad del GC o micrometástasis con fenotipo de bajo grado, excepto una paciente de 79 años N1 luminal A, con un tumor de 0,7cm. Considerándose de un caso de macrometástasis, estaría indicada la linfadenectomía, sin embargo, no se realizó al ser un fenotipo de bajo riesgo, en una paciente de edad avanzada y con un tumor de pequeño tamaño.

6.2. Objetivo 3:

En la Tabla 3, se comparan los criterios de inclusión y exclusión sobre la BSGC en el cáncer de mama de 2013, 2007 y 2001.

Criterios	2013	2007	2001
Axila Negativa (US + PAAF)	SI	SI	SI
Axila Positiva (US + PAAF)	NO	NO	NO
Ca infiltrante	T1 T2 T3	T1 T2 < 3cm	T1 T2 < 3cm
CID + Mastectomía	SI	SI	NO
CID extenso/alto grado	SI	SI	SI
Carcinoma inflamatorio	NO	NO	NO
RT axilar previa 50Gy	NO	NO	NO
CLA + afectación ganglionar sin trat. sistémico primario	NO	NO	NO
Biopsia escisional previa	SI	SI	NO
Cirugía mamaria plástica	SI	Controversia	NO
Multifocal	SI	SI	NO
Multicéntrico	SI	SI	NO
BSGC previa	SI	Controversia	NO
Cirugía axilar previa	SI	NO	NO
Gestantes, puérperas lactantes	SI	Controversia	NO
QTN N0 (pre/post QTN)	SI	NO	NO
QTN cyN0 (post QTN)	SI	NO	NO
Cirugía mamaria previa	SI	Controversia	NO

Tabla 3: Comparativa de los criterios de inclusión y exclusión de los diferentes consensos para BSGC: Criterios Indicación: SI, Exclusión: NO, US: ultrasonidos, PAAF: punción aspiración aguja fina, RT: radioterapia, CID: carcinoma intraductal, CLA: carcinoma localmente avanzado, BSGC: biopsia selectiva ganglio centinela, QTN: quimioterapia neoadyuvante.

En los criterios de 2013 hay 14 criterios de inclusión y 4 de exclusión. En 2007, hay 7 criterios menos de inclusión (50%) y 4 criterios que son dudosos. En 2001, hay 11 criterios menos de inclusión (78,6%).

Del total de los pacientes a estudio, 117 (86%) cumplen los criterios de 2007; no los cumplen 15 (11%) y 4 presentan criterios que se consideraron en su día como “conflictivos” (3%). Asimismo, de acuerdo con los criterios de 2001, los cumplen 103 pacientes (75,7%) y no los cumplen 33 (24,3%).

Si analizamos más detenidamente los criterios de 2007, 15 pacientes no cumplieron los criterios: los tres valorados con criterios del 2013 (20%), 10 al recibir QTN (66,6%), 1 por linfadenectomía previa (6,7%) y, por último, uno al ser un T3 (6,7%). Asimismo 4 casos conllevan controversia ya que se realizaron cirugía mamaria oncológica o plástica previa a la BSGC, o BSGC previa y se consideran situaciones excepcionales en 2007 en las que se hubiera debatido en un comité de tumores, valorando todos los factores de las pacientes y el proceso a seguir (Figura 9).

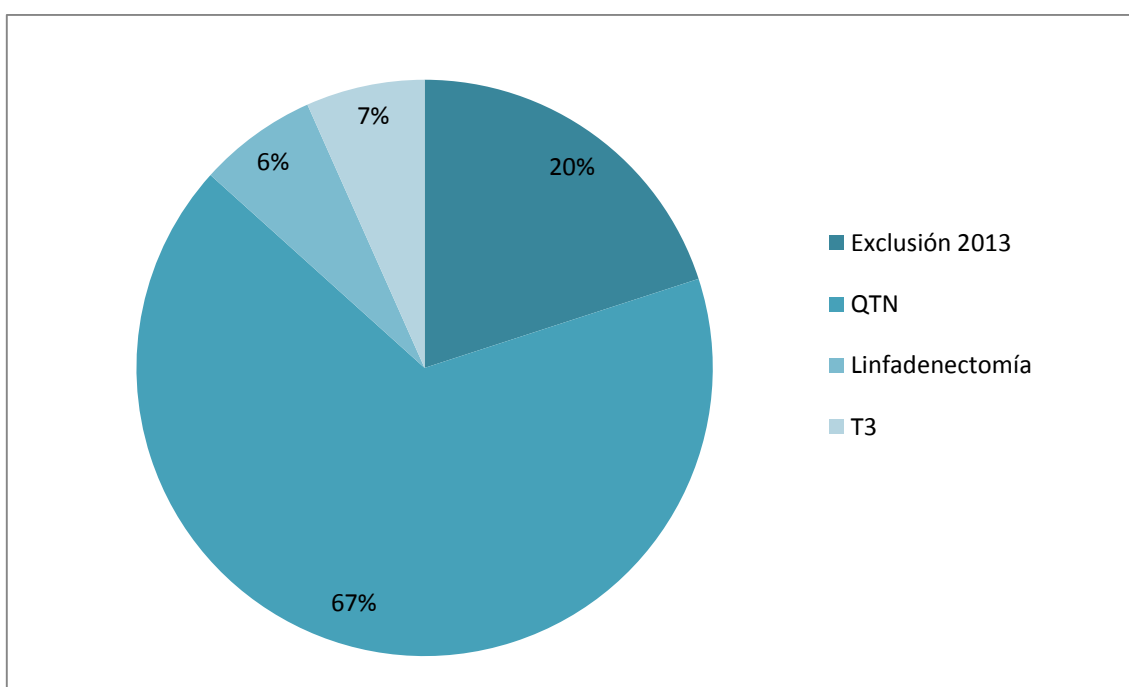


Figura 9: Motivos de exclusión respecto a criterios de 2007: QTN: quimioterapia neoadyuvante.

Analizando los criterios de 2001, 33 pacientes no cumplieron los criterios: los tres valorados con criterios del 2013 (9,7%), 10 al recibir QTN (32,3%), 12 por ser multicéntricos o multifocales (38,7%), uno al ser un T3 (6,7%), y por último 5 al realizarse cirugía mamaria

oncológica o plástica previamente (16,1%). A 1 de estos 5 casos además se le realizó una linfadenectomía previa (3,2%) y a otro caso una BSGC previa (3,2%) (Figura 10).

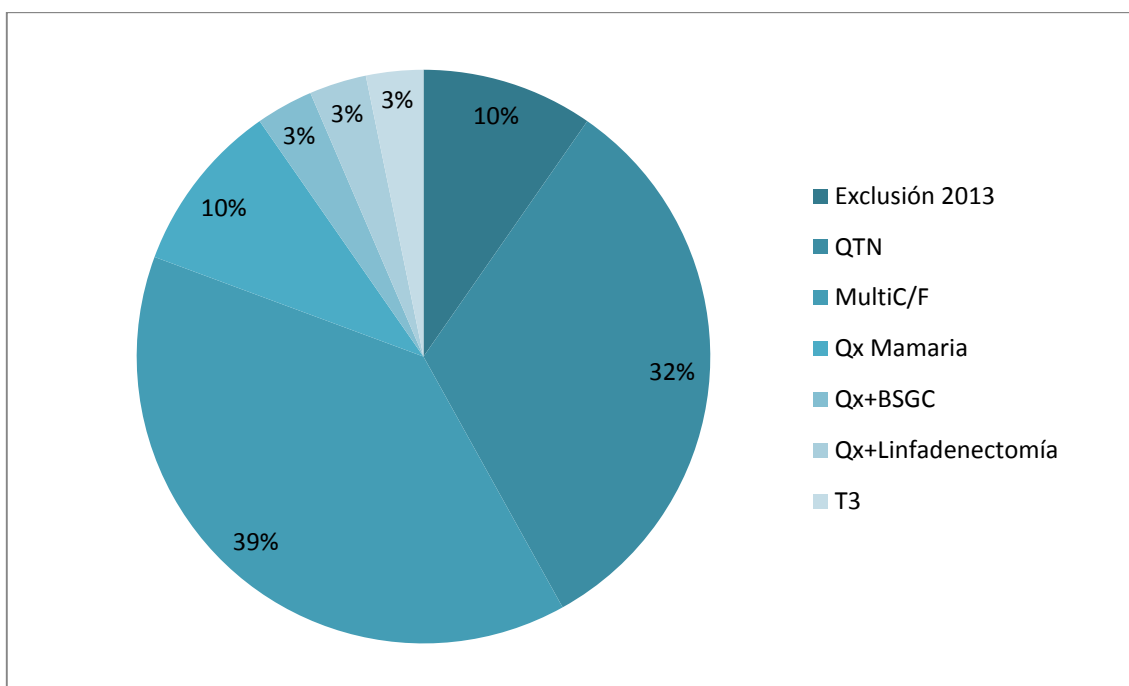


Figura 10: Motivos de exclusión respecto a criterios de 2001: QTN: quimioterapia neoadyuvante, MultiC/F: multicéntrico y multifocal, Qx: cirugía, BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.

Las modificaciones fundamentales en los criterios de los consensos se deben al tamaño del tumor, a los antecedentes quirúrgicos, a la multifocalidad o multicentricidad y al empleo de la QTN.

6.3. Objetivo 4:

Tras los resultados obtenidos según los criterios de cada año, estudiaremos las decisiones que se hubieran tomando sobre la BSGC en los casos de esta serie utilizando los criterios de los años 2007 y 2001 (Figura 11).

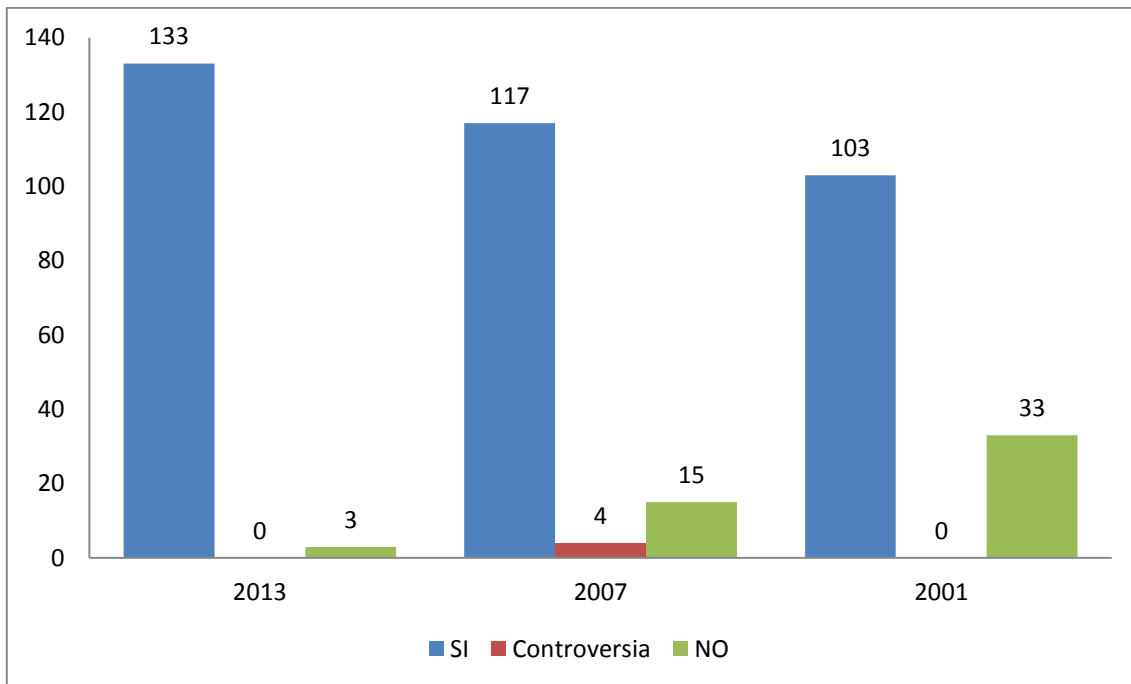


Figura 11: Clasificación de la muestra según el cumplimiento o no de los criterios por años.

De acuerdo con estos resultados, si en 2007 se hubieran aplicado los criterios actuales se hubieran evitado 12 linfadenectomías (8,8%). Los 4 casos de controversia (2,9%) cumplen los criterios actuales para BSGC.

De manera similar, si en 2001 se hubieran aplicado los criterios actuales se hubieran evitado 30 linfadenectomías (22%).

La evolución en los criterios de inclusión y de exclusión para la BSGC ha permitido ampliar el número de pacientes que se benefician de la técnica para conseguir un tratamiento menos agresivo.

7. CONCLUSIONES:

1. En el Servicio de Medicina Nuclear del HCU "Lozano Blesa" de Zaragoza, la realización de la BSGC se ajusta a las recomendaciones de la SESPM en un 97,8% de las cirugías practicadas.
2. La presencia de mutación BRCA1/2 asociada con antecedentes de cáncer de mama u ovario personal o familiar ha sido la causa de las BSGC que no se ajustaban a las recomendaciones.

3. Las recomendaciones de linfadenectomía se cumplieron en un 99,2% de las pacientes.
4. Los criterios de inclusión para la BSGC en el cáncer de mama se han incrementado significativamente con respecto a consensos previos. La muestra de pacientes de 2015 cumple en un 86% los criterios para BSGC de 2007; y en un 75,7%, los de 2001.
5. Las modificaciones fundamentales en los criterios de los consensos se deben al tamaño del tumor, a los antecedentes quirúrgicos, a la multifocalidad y/o multicentricidad y al empleo de la QTN.
6. La evolución en los criterios para la BSGC ha permitido ampliar el número de pacientes que se benefician de dicha técnica. Con los criterios actuales, en 2001 se habría evitado un 22% de las linfadenectomías; y en 2007, el 8,8%.

8. BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Salvadó Usach, M.T.; Bosch Príncipe, R.; Navas García, N.; et al. *Estudio comparativo de la supervivencia del cáncer de mama según diagnóstico asistencial versus programa de detección precoz*. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2016; 29:13-8.
- 2- Asuncion, N.; Delfrade, J.; Salas, D. et al. *Programa de detección precoz de cáncer de mama en España: características y principales resultados*. Medicina Clínica, Barcelona. 2013; 141: 13-23. Año volumen paginas
- 3- Del Val Gil, JM.; López Bañeres, MF.; Rebollo López, FJ.; et al. *Cáncer de mama y mastectomía. Estado actual*. Cirugía Española 2001 69:56-65.
- 4- Martín, M.; Herrero, A.; Echavarría, I. *El cáncer de mama*. 2015. *Arbor*, 191 (773): a234. doi: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3004>.
- 5- Blanco Guerrero, M; directores: Noguero Meseguer, MJ.; Hernández García, JM.; *Aportaciones de la medicina nuclear en el cáncer de mama: ganglio centinela y Roll*. Tesis Doctoral, Madrid: Universidad Complutense, 2010. Código ID: 11523.

- 6- Prats, E.; Razola, P.; Tardín, L. ; et al. *Sistemática y resultados de la Técnica del Ganglio Centinela*. Enfermedad de la mama, un problema sanitario y social con soluciones actuales. Ed Villavieja L. y Bernal M, Prensas Universitarias de Zaragoza, 2009.
- 7- Piñero, A; Giménez, J.; Merck, B.; et al. *Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama*. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Murcia, Rev. Esp. Patol. 2007, 40: 91-5.
- 8- Bernet, L.; Piñero, M.; Vidal-Sicart, S.; 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*. Valencia, 2013. Rev Senol Patol Mamar. 2014,27:43-53.
- 9- Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Nuclear, Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Reunión Nacional Consenso sobre Ganglio Centinela y Cáncer de Mama*. Salamanca. 5 de Octubre de 2001. Disponible en: http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama/Consenso_Salamanca.doc.
- 10- Burger, A.; Thurtle, D.; Owen, S.; et al. *Sentinel Lymph Node Biopsy for Risk-Reducing Mastectomy*. The Breast Journal, 2013, 19:529-32.
- 11- Nagaraja, V.; Edirimanne, S.; and Esllick, G. *Is Sentinel Lymph Node Biopsy Necessary in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis*. The Breast Journal, 2016, 22:158-65.
- 12- J. Jesús Medina Valencia, Wenceslao Guillermo Ángeles Bueno, Juan Antonio Delgado Vázquez, et al. *Calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama: cirugía radical versus cirugía conservadora*. Cirujano General, 2015, 37: 15-24.
- 13- Senkus, E.; Kyriakides, S.; Ohno, S.; et al. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. ESMO Guidelines Committee, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8-v30, 2015.

9. ANEXOS

Anexo 1: Estadificación del cáncer de mama.¹²

Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos, T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos regionales (clínicos)	
NX	No se pueda evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente)
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales
Metástasis a distancia	
MX	No evaluable
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Anexo 2: Clasificación inmunofenotípica del cáncer de mama.¹³

Luminal A:	ER+, PR+, HER2-, baja proliferación Ki67 <13,25% (pronóstico excelente).
Luminal B:	ER+, PR+, HER2+ o HER2- con alta proliferación Ki67 >13,25%.
HER2 enriquecido:	RH-, HER2+.
Basal: Triple negativo	ER-, PR-, HER2- y/o sobreexpresión de EGFR y/o CK (peor pronóstico, alto grado).

Anexo 3: Variables de la clasificación inmunofenotípica.⁵

Receptores hormonales (RH): Estrogénicos (ER), Progesterona (PR).	Factores predictivos más relevantes de la respuesta al tratamiento hormonal.	Pacientes con mejor respuesta y supervivencia global.
Marcadores de proliferación celular:	Antígeno detectado por el anticuerpo monoclonal Ki-67 .	A mayor proliferación mayor agresividad.
Oncogénesis: Activación de la oncogenes y la inactivación de genes reguladores: mayor agresividad, peor pronóstico.	Sobreexpresión del gen HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico.	Parecen beneficiarse del tratamiento con antraciclinas o anticuerpos específicos (trastuzumab).
	EGFR: sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico.	Asociado a mayor gravedad y resistencia al tratamiento.
Capacidad invasiva: Movilidad celular, potencial metastásico del tumor.	Presencia de proteínas que controlan la membrana basal: citokeratinas CK .	Baja expresión en IF de bajo riesgo, luminal A y B.