

LA AXILA EN EL CÁNCER DE MAMA. CÓMO EVITAR LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN PACIENTES CON AXILA CLÍNICA POSITIVA.

The army in breast cancer. how to avoid axillary lymphadenectomy in patients with positive clinical axilla.

Ribeiro González M, Ferrer González A, Pulido Roa I, Santoyo Santoyo J

Unidad de Mama. Hospital Materno Infantil. Hospital Universitario de Málaga. Málaga.

RESUMEN

El tratamiento del cáncer de mama en las últimas décadas, ha evolucionado con una tendencia cada vez más conservadora, siendo la cirugía de la axila, la que probablemente esté sufriendo más cambios en los últimos años.

En la cirugía de la axila, la biopsia selectiva del ganglio centinela, ha sustituido a la linfadenectomía axilar (LA) en el tratamiento del cáncer de mama con axila clínica y radiológica negativa (cN0), en pacientes con ganglio centinela positivo (pN1) que cumplan criterios del estudio ACOSOG Z0011¹ y, en la actualidad, en determinados grupos de pacientes con ganglios positivos en el diagnóstico (cN1) tras recibir quimioterapia neoadyuvante.

Estudios como el NSABP B-32² publicaron una tasa de identificación del ganglio centinela de 97,1% y una tasa de falsos negativos del 9,8%, sin diferencias significativas en recurrencia local ni supervivencia entre el grupo de BSGC sólo, y el seguido de LA tras 8 años de seguimiento. Posteriormente, surgen estudios en los que se analiza la observación clínica como opción a la LA en pacientes con ganglio centinela metastático. El ensayo Z0011¹ constituye el estudio de referencia para la discusión del abandono de la LA. Por último, y dado el alto porcentaje de respuestas patológicas completas (pCR), en la mama y ganglios axilares tras quimioterapia neoadyuvante, se plantea no realizarla en pacientes cN1 con pCR en la axila. En definitiva, en la actualidad hay que justificar la práctica de la linfadenectomía axilar la paciente con cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer de mama, linfadenectomía axilar, ganglio positivo.

CORRESPONDENCIA

Marta Ribeiro González
Hospital Regional Universitario de Málaga
29010 Málaga
martarigon@yahoo.es

XREF

Fecha de recepción: 19-05-21
Fecha de aceptación: 24-05-21

ABSTRACT

In general, the treatment of breast cancer in recent decades has evolved, with an increasingly conservative trend, with armpit surgery probably undergoing the most changes in recent years. In armpit surgery, selective sentinel node biopsy has replaced axillary lymphadenectomy (LA) in the treatment of breast cancer with negative clinical and radiological axilla (cN0), in patients with positive

CITA ESTE TRABAJO

Ribeiro González M, Ferrer González A, Pulido Roa I, Santoyo Santoyo J. La axila en el cáncer de mama. Cómo evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con axila clínica positiva. Cir Andal. 2021;32(2):xxx-xx.

sentinel node (pN1) who meet the criteria of the ACOSOG Z0011 study¹ and, currently, in certain groups of patients with positive lymph nodes at diagnosis (cN1) after receiving neoadjuvant chemotherapy. Studies such as NSABP B-32² published a sentinel node identification rate of 97.1% and a false negative rate of 9.8%, with no significant differences in local recurrence or survival between the group with SLNB alone. and the one followed by LA after 8 years of follow-up. Subsequently, studies appear in which clinical observation is analyzed as an option to LA in patients with metastatic sentinel lymph nodes. The Z0011 trial¹ constitutes the reference study for the discussion of the abandonment of LA, as it focuses on women with GC affected by macrometastasis. Finally, given the high percentage of complete pathological responses (pCR) in the breast and axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy, there are groups that suggest not performing LA in cN1 patients with pCR in the axilla. In short, the practice of axillary lymphadenectomy in breast cancer must now be justified.

Key words: breast cancer, axillary lymphadenectomy, node positive.

LINFADENECTOMÍA AXILAR

El tratamiento estándar de la axila en el cáncer de mama ha sido la linfadenectomía axilar, ya que sabemos que el 85% del drenaje linfático de la mama lo hace al territorio axilar y las probabilidades de que los ganglios axilares estén invadidos dependen de características intrínsecas del tumor y del tiempo de evolución del mismo³. Hace ya más de tres décadas, es debate, y comienzan a diseñarse y publicarse ensayos, en los que plantean realizar una cirugía menos extensa sin perder seguridad oncológica y disminuyendo secuelas estéticas y funcionales, estas últimas ligadas a la disección axilar. Los resultados del estudio NSABP B-04⁴ abren el debate sobre la realización de LA de forma estándar, ya que no se encuentran diferencias significativas en recidiva local, supervivencia libre de enfermedad ni global en pacientes con ganglios negativos tratadas con LA, sin LA o con radioterapia. Sin embargo, en las pacientes con ganglios positivos, no existen diferencias entre las tratadas con LA o con RT, quedando patente que la paciente con enfermedad ganglionar, debe de recibir tratamiento local en la axila, ya sea cirugía, radioterapia o ambas según los casos. Tras estos resultados se continuó realizando LA de forma sistemática, ya que además del control local de la enfermedad en pacientes con axila positiva, la disección axilar nos proporciona información pronóstica relevante basada en la afectación ganglionar cuantitativa, con la que se catalogarían diferentes grupos pronósticos, además se considerarse factor predictivo para planificación de tratamiento adyuvante, ya que el número de ganglios constituye un elemento decisivo en la determinación del mismo.

Por ello, todos los esfuerzos se han ido dirigiendo a encontrar métodos diagnósticos para evaluar el estado de la axila; y evitar la LA en aquellas pacientes que no se van a beneficiar de la misma, ya que la LA se asocia a una importante morbilidad y disminución de la calidad de vida. Si tenemos en cuenta que el cáncer de mama es cada vez más frecuente, se presenta en mujeres cada vez más jóvenes, en edad laboral, y con más expectativas de supervivencia, se hace cada vez más necesaria la búsqueda de alternativas menos agresivas en el abordaje axilar del cáncer de mama.

La morbilidad asociada a la LA, ha sido cuantificada entre otros estudios por el ensayo ALMANAC⁵, y el cuestionario de calidad de vida para pacientes con cáncer FACT-B+4⁶, en el primero se evaluaron 496 pacientes de 11 centros en las que se realizó una linfadenectomía axilar a los 1,3,6 y 12 meses, recogiendo complicaciones como linfedema en un 13% de ellas, disminución de la movilidad del hombro sobre todo en abducción en el 11%, déficit sensorial en el 31% y parestesias-dolor en el 33%. En el segundo estudio mencionado los porcentajes fueron similares, a excepción del linfedema que apareció en el 19% de las pacientes, resultado más acorde con la literatura disponible.

En las pacientes con ganglios negativos, la práctica de la disección axilar no aporta beneficios en cuanto a seguridad oncológica y tiene una importante morbilidad asociada, por ello se hace necesaria una evaluación axilar dirigida a identificar pacientes sin enfermedad axilar, esta evaluación se realiza mediante pruebas de radiodiagnóstico y mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), quedando la LA reservada para aquellas pacientes con ganglios afectos (cN1) tratadas con cirugía de inicio, pacientes con ganglio centinela (GC) positivo que no cumplan criterios del estudio Z0011 y pacientes cN1 sin pCR tras quimioterapia neoadyuvante. La extensión de la disección axilar, ha pasado de ser la disección de los tres niveles de Berg, a realizar una linfadenectomía dirigida a disminuir al máximo la posibilidad de enfermedad residual, teniendo en cuenta que a mayor disección, mayor morbilidad, en general, la extensión de disección más aceptada es la exéresis de los niveles I y II de Berg si no queda enfermedad macroscópica. El objetivo es obtener al menos seis ganglios, pues por debajo de 5 ganglios extirpados el porcentaje de recidiva local aumenta del 5 al 21% respecto a pacientes con más de cinco ganglios extirpados (3-5%)⁷. El muestreo axilar o extirpación de 4-6 ganglios al azar, macroscópicamente anormales o patológicos tiene un alto porcentaje de falsos negativos (FNR), siendo poco representativo del estado axilar, y con una proporción no aceptable (24%) de pacientes mal estadificadas, este hecho conlleva a una incorrecta planificación de tratamiento adyuvante, por lo que en la actualidad no se recomienda como práctica estándar, teniendo estas pacientes indicación de biopsia del ganglio centinela.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LA AXILA

El objetivo de la evaluación de la axila es la estadificación de la misma para tomar una correcta decisión terapéutica. Preoperatoriamente los métodos usados son en primer lugar la exploración clínica, siendo la primera validación de la axila y aportando una importante información sobre su estado. Es muy accesible, pero aún en manos expertas se asocia a un alto porcentaje de falsos positivos y negativos.

En segundo lugar, la ecografía con o sin punción completarán la evaluación clínica axilar, con muy buen rendimiento diagnóstico si se realiza por radiólogos expertos en patología mamaria. La ecografía es más sensible que la exploración física, pero en caso de sospecha es insuficiente para realizar un diagnóstico de certeza, por lo que ante uno o varios ganglios sospechosos es necesaria la realización de punción biopsia, aumentando así la sensibilidad casi al 100%, con muy pocos falsos positivos. En pacientes en las que no se diagnostica enfermedad axilar tras evaluación preoperatoria, no podemos descartar la existencia de la misma, ya que en el 25-40% de los casos se evidenciará enfermedad tras realizar la BSGC o LA⁸.

EVALUACIÓN AXILAR MEDIANTE BSGC

Técnica descrita en 1994, basándose en la teoría de que el primer estadio de drenaje o ganglio centinela es aquel al que la enfermedad metastásica se extiende en primer lugar. Si no existe evidencia de afectación del ganglio centinela, existe menos de un 10% de probabilidad de afectación del resto de los ganglios axilares.

El uso extendido del screening mamográfico conlleva un aumento de la proporción de pacientes (alrededor del 75%) que no tienen metástasis en la linfadenectomía. Estas pacientes no obtienen beneficio terapéutico alguno con la linfadenectomía pero si los riesgos de sus secuelas. La necesidad de evitar la morbilidad sin perder información pronóstica condujo al desarrollo de la técnica de BSGC.

El principal ensayo de validación de la técnica fue el NSABP-B32. Este ensayo incluía pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal o lobulillar infiltrante sin adenopatías axilares sospechosas al diagnóstico. Un total de 2807 mujeres fueron randomizadas a recibir BSGC seguida de LA y 2804 fueron aleatorizadas a recibir BSGC simplemente seguido de observación si el análisis histológico del ganglio era negativo (2011) o LA si el análisis histológico del ganglio revelaba la presencia de metástasis (793). La media de seguimiento para las pacientes con GC negativo fue de 95,6 meses. La tasa de identificación de GC fue del 97%. La edad, el tamaño del tumor y la localización se observaron como factores que modificaban esta tasa de identificación. La tasa de FN fue del 9,8%, siendo dependiente del tipo de análisis patológico que se realiza al ganglio y, por supuesto, del nº de ganglios aislados. La media de ganglios aislados fue de 2,9².

El estudio concluyó sin diferencia significativa en SG y en SLE entre el grupo de LA reglada y el grupo de GC. En cuanto a recurrencia axilar, la diferencia tampoco fue significativa. El estudio además informó de unas tasas consistentemente más bajas de morbilidad relacionada con el miembro superior en el grupo de GC.

La BSGC se validó como una intervención segura y efectiva para el tratamiento axilar del cáncer de mama en pacientes sin evidencia de afectación axilar clínica o ecográfica.

Aspectos técnicos de la BSGC

Para localización en GC es necesaria la administración de una inyección intra o subdérmica, de uno o dos trazadores en la mama, bien en el plexo subareolar o intra - peritumoral. El trazador accede al sistema linfático y circula de manera pasiva hacia los ganglios linfáticos locorregionales⁹. A continuación se identifica el ganglio centinela al ser el primero en recibir el trazador, procediendo a su extirpación y análisis. La práctica clínica varía en función del trazador empleado y la técnica de inyección:

Colorantes: Se han descrito tres tipos de colorantes vitales (Azul de isosulfán, azul de metileno y azul patente). El uso de azul de isosulfán se ha asociado a reacciones anafilácticas severas. Una alternativa a este, es el azul de metileno, aunque puede presentar reacciones adversas de tipo local¹⁰.

Radiotrazadores: Los más frecuentemente utilizados son el ^{99m}Tc-coloide de azufre (Sufur Colloid) en Estados Unidos y los

^{99m}Tc-nanocoloides en Europa. El tamaño óptimo del radiocoloide debe ser de 100-200 nm.

La linfogammagrafía preoperatoria permite determinar la localización y número de ganglios centinelas en las áreas ganglionares de interés. La técnica dual o combinada (radioisótopo y colorante) se considera el gold standard al alcanzar las tasas de identificación más altas con el índice de falsos negativos más bajo. Está especialmente indicada en aquellos casos donde la tasa esperable de FN es más elevada (terapia neoadyuvante, cirugía mamaria o axilar previa, pacientes obesas o la no captación del radiotrazador en la linfogammagrafía o con la gammacámara portátil en quirófano). Una tasa de identificación del 96% para la técnica dual es publicada en un gran metaanálisis que incluye a más de 8000 pacientes, con una tasa de FN del 7,3% (rango 0%-29%)¹³.

Partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO): Se utiliza el trazador magnético inyectable Magtrace que contiene las SPIO con un diámetro de 60 nm. La inyección subareolar (2 ml) puede realizarse justo después de la inducción anestésica o con anestesia local hasta 7 días antes de la intervención quirúrgica. La detección en quirófano se realiza mediante un magnetómetro manual (Sentimag) a partir de los 20 - 30 minutos de la inyección, encontrándose frecuentemente los ganglios coloreados de un tono parduzo o negro.

Un metanálisis publicado en 2016 recoge la información de 5 ensayos clínicos europeos donde comparan el trazador ferromagnético frente a la técnica standard (radioisótopo +/- colorante) para la detección de GC en el cáncer de mama estadio precoz sin afectación clínica ni radiológica de la axila. La diferencia estimada entre las técnicas fueron analizadas y un margen < 5% se usó para determinar la no inferioridad. El resultado arroja que el contraste ferromagnético es no inferior al uso de radioisótopo (+/- azul de metileno) para la detección del GC¹⁴.

No se han detectado reacciones alérgicas al contraste ferromagnético y como ventaja adicional se evita la exposición a la radiación y se consigue independencia del cirujano respecto a otros servicios. Se logra también mayor confort para la paciente si la punción se realiza posterior a la inducción anestésica. Como desventaja existe tinción residual en la piel del lugar de inyección hasta en 20-40% de los casos, así como dificultad en el seguimiento por RMN para las pacientes en las que se utilizó la técnica.

Verde de indocianina (ICG): Se utiliza como marcador visible por su fluorescencia, inyectándose directamente en la lesión o periareolarmente. Es una técnica económica, aunque hay tener en cuenta la dificultad para detectarla a profundidades superiores a 1 cm, posible limitación en pacientes obesos.

El estudio Fluobreast publicado en 2020 arroja buenos resultados en cuanto a alta tasa de detección en cáncer de mama precoz, alta sensibilidad para ganglios metastásicos y baja toxicidad¹¹. Como beneficios adicionales están el corto tiempo quirúrgico y el fácil entrenamiento para el cirujano. En este mismo sentido, el metaanálisis de Mok y cols lo coloca como primero en términos de tasas de detección y de FN.

En un reciente metaanálisis que recopila información de 35 estudios, la detección de GC con verde de indocianina (ICG) y con

partículas superparamagnéticas de hierro (SPIO) se posicionan como técnicas consistentemente superiores a la detección de GC con colorante solo con unas tasas de detección de 97,9 y 97,4 respectivamente frente a 86,8 del azul de metileno, y tasas de FN de 0,6% y 4% frente a 18,4% de colorante solo¹². Cabe destacar que estas dos nuevas técnicas tienen similar rendimiento en términos de tasa de detección y tasa de falsos negativos que los radiocoloides.

Indicaciones de la BSGC

Las indicaciones para la realización de la técnica, se han ampliado desde su implantación, tanto por los buenos resultados obtenidos en las indicaciones iniciales, respecto a tasas de identificación y falsos negativos, como por cambios conceptuales en cuanto al conocimiento del drenaje linfático mamario en el cáncer de mama.

Carcinomas infiltrantes T1-T3 con axila preoperatoriamente negativa:

La técnica comenzó realizándose en tumores de hasta 2 cm, sin embargo, en la actualidad, el tamaño tumoral no supone un límite para su práctica siempre que la axila sea clínica y radiológicamente negativa, y, en caso de ganglio sospechoso la biopsia con aguja gruesa no sea positiva para metástasis. Los tumores T3 presentan un porcentaje mayor de GC positivo (49-77%), con una tasa de FN asumible (3-18%) con una especificidad similar a los tumores de menor tamaño (89-98%) según las revisiones sistemáticas existentes^{16,17}.

Carcinoma intraductal :

Ha sido siempre una indicación controvertida, no conceptualmente, ya que en el carcinoma in situ (CIS) no es necesaria información del estado axilar, porque no hay probabilidad de afectación ganglionar, la cuestión es, si realmente estamos ante un carcinoma infiltrante o con existencia de focos de microinvasión en el CIS, por ello, hasta hace poco se han incluido en la indicación pacientes con CIS con probabilidad de focos de infiltración, como tumor palpable, extensión superior a 3 cm, alto grado histológico y/o presencia de comedonecrosis. Dado que la BSGC no está exenta de morbilidad como se pensaba al inicio de su implantación, en la actualidad sólo está indicada en pacientes con CIS en las que se va a realizar mastectomía, ya que es la única situación en la que en el caso de existir un CDI asociado o focos de microinvasión no podríamos realizar una BSGC por no existir ya los linfáticos mamarios.

Carcinoma multifocal y multicéntrico:

Fueron considerados una contraindicación para la BSGC, por la creencia de que el GC era distinto y único para cada tumor pudiendo aumentar la tasa de falsos negativos, por ello en los estudios iniciales, los tumores multifocales y/o multicéntricos eran excluidos. En base a los resultados de diferentes estudios^{17,18} y al conocimiento de que el ganglio centinela es el primero que recibe el drenaje de la mama y no del tumor o de cada uno de los tumores, en la actualidad la multifocalidad y /o multicentricidad no se considera una contraindicación para la realización de la técnica.

Recidiva local del cáncer de mama:

Esta situación se presenta con una incidencia del 5-10% . Este supuesto también fue excluido de los estudios iniciales sobre BSGC,

pero estudios posteriores^{19,20} han rebatido esta idea demostrando que es una técnica factible y segura que, aunque con tasas de identificación inferiores, permite obviar linfadenectomías innecesarias, ya que no se ha demostrado aumento en la FNR. El argumento para rebatir la idea inicial, es la comprobación de que si una o varias vías linfáticas con seccionadas o interrumpidas por la fibrosis secundarias a cirugía y RT, aparecen o se refuerzan otras vías alternativas/colaterales linfáticas que permiten la migración de los trazadores, siendo este el nuevo drenaje linfático de la mama, que drenará a un nuevo ganglio centinela. En estas pacientes, por tanto, no aumenta el porcentaje de falsos negativos, pero si disminuye la tasa de identificación y hay un aumento de drenajes anómalos o extra-axilares.

Carcinoma en mujeres gestantes o lactantes:

Las pautas son administrar la mínima dosis posibles de radiotrazador, realizar la inyección el mismo día de la intervención y evitar el azul de metileno, debido a que los colorantes vitales están contraindicados durante el embarazo²¹, por falta de estudios que prueben la seguridad de efectos no teratogénicos.

Carcinoma en pacientes sometidos a cirugía plástica mamaria previa: La cirugía plástica previa, tanto aumento como reducción, no implica una contraindicación para esta técnica²².

Carcinoma de mama en el varón:

Los protocolos respecto a la BSGC son idénticos que en la mujer.

Contraindicaciones de la BSGC

Carcinoma con estadio T4 y carcinoma inflamatorio.

Carcinoma con axila preoperatoriamente positiva.

GANGLIO CENTINELA POSITIVO Y LINFADENECTOMÍA AXILAR

Tras la validación del GC y hasta el año 2011, las guías de práctica clínica avalaban la linfadenectomía tras GC positivo en pacientes subsidiarias de cirugía conservadora, con el objetivo de obtener el control regional de la enfermedad y una correcta estadificación; considerando en la paciente con GC positivo la LA el procedimiento idóneo, con el fin de mejorar el control loco-regional y optimizar el tratamiento adyuvante.

Sin embargo, surge la necesidad de justificar, y no indicar de forma absoluta la LA basándonos en los siguientes aspectos:

La información pronóstica y de predicción de tratamiento adyuvante que pretendemos obtener, basada en la afectación cuantitativa ganglionar, y con la que se catalogarían diferentes grupos pronósticos y de tratamiento, pierde relevancia, pues sabemos que un 50-60% de las pacientes con ganglios centinela positivo, no tendrán más ganglios afectados y las decisiones terapéuticas, en gran parte, se fundamentarán en el estudio inmunohistoquímico de la tumoración. Tampoco se justifica el papel de la extirpación de los ganglios axilares para mejorar el control local, ya que en los años 2010-11 se publicaron los resultados de ensayos clínicos que analizan el impacto de la LA en

la supervivencia y el control local sin demostrar beneficio de esta; por tanto, para evitar la LA en pacientes con ganglio centinela positivo debíamos garantizar el control local y no disminuir la probabilidad de curación. La literatura en este aspecto, fue controvertida y sin un alto nivel de evidencia en su momento, pero el hecho de que en pacientes con GC negativo, y por tanto sin LA, la incidencia de recidivas axilares sea menor a la esperada, y los resultados del ensayo ACOSOGZ0011 cambiaron sustancialmente el manejo quirúrgico de estas pacientes.

El ensayo comenzó en 1999, por el American College Of Surgeon Oncology Group (ACOSOG) con el objetivo de determinar si la linfadenectomía axilar tiene impacto en el pronóstico de las pacientes con GC positivo y cirugía conservadora. Las pacientes incluidas en el estudio tenían tumores T1 y T2 (0,1 – 5cms) N0M0 y eran tratadas con cirugía conservadora y BSGC. Eran criterios de exclusión la irradiación previa de la mama, tumores mayores de 5 cms o que invadan la piel o la pared torácica, la presentación con ganglios axilares palpables o la afectación de 3 o más ganglios centinelas. Las pacientes con ganglio centinela positivo fueron randomizadas a observación vs linfadenectomía. Todas las pacientes recibieron RT sobre la mama y el 97% de ellas recibió tratamiento sistémico adyuvante según los criterios establecidos. Los puntos a investigar eran la supervivencia y la recurrencia. Fueron randomizadas 891 pacientes, con una media de seguimiento de 6,3 años.

El estudio concluyó sin completar el reclutamiento por la baja tasa de eventos en ambos grupos. Los investigadores llegan a la conclusión que no existe diferencia entre ambos grupos en cuanto a SG y SLE. Las diferencias en recurrencias axilares tampoco fueron significativas. La extensión del estudio a 10 años de seguimiento sigue demostrando esta no inferioridad en SG para las pacientes tratadas con GC solo, en comparación a las tratadas con linfadenectomía axilar¹.

Por tanto, la evidencia muestra resultados en términos de recurrencia y supervivencia de la BSGC y seguimiento, comparables a los de la linfadenectomía en pacientes con cáncer de mama temprano y micro o macrometástasis en el GC.

Con el mismo objetivo que el ensayo Z11, y basándose en que la RT se había descrito como una alternativa a la disección axilar en pacientes con ganglios negativos, demostrando buen control local y menor incidencia de efectos secundarios, se diseñó el ensayo AMAROS²³.

Se reclutaron pacientes de 9 países de Europa entre 2001 y 2010. Las pacientes cumplían criterios de cáncer de mama precoz y ganglios clínicamente negativos y fueron randomizadas a recibir radioterapia (RT) vs disección axilar completa si el ganglio centinela era positivo. La media de seguimiento fue de 6,1 años. En el grupo de linfadenectomía axilar había un 33% de pacientes con ganglios no centinelas positivos y a un 18% de las pacientes se les realizó mastectomía. El objetivo primario del estudio era demostrar no inferioridad en la recurrencia axilar a 5 años.

El estudio concluye que ambos tratamientos, la cirugía y la RT, aportan un excelente y comparable control regional en las pacientes con cáncer de mama precoz y GC positivo. No había diferencia significativa entre los dos grupos en recurrencia local a los 5 años, en la SLE y la SG. Sin embargo, si había una diferencia significativa en la menor incidencia y menor severidad del linfedema favorable al grupo

que había recibido RT, con una incidencia del 28% en el grupo de LA vs el 13% en el grupo de RT a los 5 años.

El diseño del AMAROS conlleva a discusión por el siguiente motivo: La recurrencia axilar a 5 años fue mucho menor de lo esperado, por lo que la potencia del estudio fue menor. El ensayo fue diseñado asumiendo un 2% de recurrencia axilar a 5 años en el grupo de linfadenectomía que en la práctica resultó del 0,43%, ya que la recurrencia axilar parece ser un evento que ocurría en una media de 15-30 meses después del tratamiento primario y el seguimiento posterior no resultaba en un aumento de las recurrencias que aumentará el poder del test al aumentar el número de eventos.

Los resultados de este estudio podrían evitar la linfadenectomía en aquellas pacientes que no cumplen criterios de inclusión en Z11, ofreciendo la RT como una alternativa válida y de menor morbilidad que la disección axilar.

BSGC TRAS NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA OPERABLE

La experiencia con la BSGC tras quimioterapia neoadyuvante ha sido limitada, pues la quimioterapia previa era criterio de exclusión para la realización de la BSGC, hasta publicarse en ensayos clínicos randomizados la realización de la técnica en pacientes con tratamiento neoadyuvante, sus resultados y limitaciones según el estado ganglionar de la paciente previo al tratamiento. La BSGC ha ido reemplazando a la LA como tratamiento estándar de la axila, en pacientes con cáncer de mama y axila negativa clínica y radiológica. Al mismo tiempo, ha ido aumentando el número de pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante (NAC), a pesar de no haber diferencias claras en cuanto a la supervivencia y supervivencia libre de enfermedad, respecto a las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante, pero proporcionando una optimización de la cirugía; aumentando con ella el número de cirugías conservadoras y teniendo además la oportunidad de valorar la quimiosensibilidad del tumor in vivo, y el porcentaje de respuestas patológicas completas, factor relacionado con un mayor porcentaje de supervivencia en estas pacientes.

La seguridad oncológica de la realización de la BSGC en este esquema de tratamiento se ha puesto en duda, ya que no se sabía cómo podía afectar el tratamiento y la respuesta tumoral en la mama al drenaje linfático, debido a que cambios fibróticos ocasionarán cambios en los conductos linfáticos, pudiendo esta situación dar lugar a una menor tasa de identificación y/o un mayor porcentaje de falsos negativos; ya que no sabemos si el ganglio centinela es el que estaba afectado en el momento diagnóstico, ni si la quimioterapia tiene el mismo efecto en el GC que en los ganglios no centinela, por lo que en este caso el ganglio centinela no sería un buen predictor del estado axilar. Responder a estas cuestiones es de gran importancia, ya que sabemos que el porcentaje de pCR en pacientes con ganglios axilares afectos en el momento del diagnóstico es del 20-40%, incluso puede llegar al 60% en subtipos determinados como HER2 con las terapias dirigidas.

En este sentido destaca el estudio randomizado NSABP-B27²⁴, en el que se analizan los resultados de 428 pacientes a las que se les realizó BSGC seguida de LA tras recibir tratamiento neoadyuvante. La

técnica para la localización del ganglio centinela o mapa linfático fue realizada con coloide radioactivo y colorante (técnica combinada) en el 58% de las pacientes, radiotrazador en el 15% y sólo colorante en el 30% de los casos. De esta forma se identificaron y extirparon al menos un ganglio en 363 pacientes (84,8%), siendo este el porcentaje de identificación. Tras la BSGC se realizó LA en 343 pacientes, diagnosticando al menos un ganglio positivo en 125 pacientes (36,4%) siendo este el único ganglio afectado en el 56% de los casos. De las 218 pacientes con ganglio centinela negativo, se identificaron metástasis en los ganglios no centinela en 15 de ellas (6,9%) con una tasa de falsos negativos del 11%. No se encontraron diferencias significativas relacionadas con la FNR relacionadas con el tamaño tumoral, el estado clínico axilar, el método de localización del ganglio centinela ni número de ganglios centinela disecados. En relación con la respuesta clínica y patológica del tumor mamario al tratamiento neoadyuvante, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de falsos negativos, sin embargo en 58 pacientes con pCR sólo hubo un falso negativo (1,7%) , y en pacientes con tumor residual porcentaje fue del 4%. Por tanto, en este estudio los resultados son comparables a los obtenidos en pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, con BSGC sin quimioterapia neoadyuvante.

Otro estudio destacado , el GANEA 2²⁵, en base al alto porcentaje de pacientes con respuesta patológica completa a nivel axilar y que el 60% de las pacientes con quimioterapia neoadyuvante no presentan enfermedad axilar en la pieza quirúrgica, analiza la seguridad y el valor predictivo del estado axilar del ganglio centinela en pacientes post-neoadyuvancia. Para ello, de 606 pacientes cN0 en 589 realizan BSGC tras tratamiento con quimioterapia, y linfadenectomía en el caso de que de que el estudio histológico del ganglio fuese positivo, lo que ocurrió en el 24%, la FNR de este grupo en el estudio anterior GANEA (se realizó LA sistemática tras la biopsia del ganglio centinela) fue del 9,4%. En todas las pacientes cN1 se realizó BSGC seguida de LA. Se realizó BSGC en 307 de las 351 pacientes cN1 tras tratamiento con quimioterapia. Hubo una respuesta patológica completa axilar en el 34,4 % y la FNR fue del 11,9%, 19% en pacientes en las que sólo se extirpó un ganglio centinela y del 7,8% en aquellas en las que se analizaron dos o más ganglios. Este trabajo afirma que la BSGC post-neoadyuvancia es segura en pacientes cN0, pero no para pacientes cN1; por lo que concluyen que habría que seleccionar grupos en los que el riesgo de afectación de los ganglios no centinela axilares sea mínimo para asumir un menor porcentaje de falsos negativos.

A partir de este momento, comienzan a publicarse trabajos y ensayos clínicos centrándose en pacientes con cáncer de mama N+, operables en el momento de diagnóstico y tratadas con quimioterapia neoadyuvante, con el fin de realizar BSGC y poder evitar la LA en aquellas con respuesta completa axilar, analizando así el valor del ganglio centinela como predictor del estatus axilar, práctica controvertida por el alto porcentaje de falsos negativos.

Los estudios retrospectivos existentes, muestran gran variabilidad en las tasas de identificación, IR (78%-98%) y en las tasas de falsos negativos, (5%-30%). Tres estudios prospectivos publicados con posterioridad; ACOSOG Z1071, SENTINA Y SN FNAC ^{26,27,28} aportan más información a este respecto, coincidiendo los tres en el hecho de que la tasa de identificación es más baja que en otras situaciones en las que se realiza BSGC (80-93%), oscilando el rango de falsos negativos entre el 9,6% y el 14%, guardando esta variabilidad relación con el número de GC extirpados y la técnica para su localización (Tabla 1). El ACOSOG Z1071 , analiza la FNR del ganglio centinela post-neoadyuvancia en pacientes N1-2, durante el periodo de 2009-11, usando la técnica combinada en la mayoría de las pacientes y realizando en todas una linfadenectomía axilar. En 603 pacientes N1 se realizó BSGC tras tratamiento con quimioterapia y se completó la cirugía con LA. El mismo procedimiento se llevó a cabo con 34 pacientes N2. Para analizar los resultados las pacientes se clasificaron en dos grupos, aquellas en las que se identificó un solo ganglio centinela y aquellas en las que se identificaron dos o más ganglios centinela. En las pacientes N1, 525 tuvieron drenaje y se extirparon al menos a dos ganglios centinela previa realización de LA. No se encontró enfermedad residual en 215 pacientes (41%). De las 308 pacientes con enfermedad residual, 108 la presentaban sólo en el/ los ganglios centinela, 163 en ganglio centinela y LA, y en 39 pacientes sólo había enfermedad residual en la pieza de linfadenectomía axilar. Se detectaron diferencias en la tasa de falsos negativos según se hubiera realizado la técnica con trazador sólo, o combinada , 20,3% y 10,8% respectivamente. El número de ganglios centinela estudiados también se asoció a porcentajes distintos de falsos negativos con una diferencia estadísticamente significativa, siendo del 21,1% en pacientes con dos ganglios centinela aislados vs 9,1% en aquellas en las que se aislaron tres o más ganglios. En pacientes N2, tanto en las que se aisló sólo un ganglio como en las que asilaron más de dos no hubo ningún falso negativo. En este trabajo, usando la técnica combinada y asilando más de dos ganglios centinela, la FNR fue del 12,6%, superior al 10% esperado, por lo que concluyen planteando la

Tabla 1. Relación entre la tasa de falsos negativos con número de ganglios extirpados y técnica de localización en diversos estudios.

	ACOSOG	SN FNAC	SENTINA	OTROS ESTUDIOS
N	786	153	592	1501
FNR CON UN GC	31,5%	18,2%	24,13%	26%
FNR >= 2 GC	12,6%	4,9%	9,6%	10,8%
FNR = 2 GC	9,11%		4,9%	7,8%
TRAZADOR Y COLORANTE	10,8%		8,6%	10,3%

[fn] * GC: Ganglio centinela. FNR: Tasa de falsos negativos

necesidad de plantear una selección de pacientes o subgrupos para aumentar la sensibilidad de la técnica, y que la BSGC pueda ser una alternativa segura a la LA en estas pacientes.

De este estudio se realizan dos publicaciones reanalizando datos para aumentar la sensibilidad de la técnica, en uno de ellos se estudia la correlación de la inmunohistoquímica (IHQ) con las tasas de respuestas completas y porcentaje de cirugías conservadoras²⁹. El porcentaje de respuestas completas en la mama y la axila fue del 28%, siendo este porcentaje significativamente mayor en pacientes con subtipo triple negativo y HER 2 positivo (38,2% y 45,4% respectivamente), respecto a pacientes con subtipo luminal, asimismo en estos subtipos se realizó más cirugía conservadora de rescate y en el estudio anatomopatológico de los ganglios axilares se encontró un porcentaje más alto de pacientes sin enfermedad ganglionar, por lo que en estas pacientes podríamos evitar más linfadenectomías por pCR realizando BSGC tras quimioterapia neoadyuvante asumiendo un menor porcentaje de falsos negativos. Con el objetivo de aumentar la sensibilidad, algunos centros de los participantes en el estudio, marcaron el ganglio patológico con el fin de evaluar la FNR en el caso de que el ganglio marcado coincida con el ganglio centinela, y así evaluar la correlación de estos, así Boughey³⁰, publica esta modificación de la técnica y analiza la FNR en pacientes con los ganglios patológicos marcados en el momento del diagnóstico, y en las que se han extirpado al menos dos ganglios, condición que de daba en 170 pacientes; a todas se le realizó BSGC y posterior LA. En 141 pacientes se realizó control radiológico de los ganglios centinela y de la LA para comprobar la localización del ganglio marcado y su coincidencia o no con el GC. De las 141 pacientes, el marcador fue localizado en al menos uno de los ganglios centinela en el 75,9% de los casos y en la pieza de LA en el 24,9% restante. La FNR fue del 6,8% en aquellas pacientes en las que coincidían el ganglio centinela y el marcado, en las pacientes que no hubo coincidencia, la FNR fue del 19%. Tras estos resultados, se plantea la posibilidad de extirpar el ganglio o los ganglios marcados cuando estos no coinciden con el ganglio centinela, pues existe mayor correlación entre el estado del ganglio marcado con el resto de los ganglios axilares, de la que tenemos con el ganglio centinela; surge así el concepto de disección axilar dirigida (TAD), publicado con posterioridad por el grupo del MD Anderson Cancer Center³¹, así como distintos métodos y estrategias para localizar durante la cirugía el o los ganglios marcados, pues es necesario un marcaje adicional para su identificación en quirófano.

El estudio mencionado, pretende valorar si los cambios del ganglio marcado, reflejan el estado axilar tras quimioterapia neoadyuvante, y comparar la FNR en el GC, en el ganglio marcado y con la combinación de ambos. En 191 pacientes se marcaron el/los ganglios patológicos con clips en el momento del diagnóstico, y posteriormente con semillas de I125 para su localización operatoria; en estas pacientes se realizó BSGC, exéresis del ganglio o ganglios marcados (TAD) con comprobación radiológica, y posteriormente LA. La FNR fue del 4,2% en el ganglio marcado, 10% en el GC y del 1,4% con la exéresis del ganglio centinela y el marcado (TAD), por lo que concluyen que la práctica de la disección axilar dirigida puede sustituir a la LA en pacientes con pCR axilar evitando las complicaciones asociadas a la misma.

La elección del método para marcar y localizar posteriormente el ganglio patológico, supone una estrategia en el momento del diagnóstico y decisión terapéutica, ya que de una correcta elección y

programación de la misma va a depender el éxito en la identificación y la seguridad del resultado en términos oncológicos.

Se han publicado dos métodos de elección para la marcación del ganglio patológico; el primero, por un grupo holandés³², consistente en el marcaje del ganglio patológico con semillas radiactivas (I125), basándose en su utilización y buenos resultados en los tumores mamarios, el procedimiento MARI (marking the axillary lymph node with radioactive iodine seeds), nos permite tener identificado el ganglio patológico.

En 103 pacientes con enfermedad ganglionar e indicación de quimioterapia neoadyuvante, se marcaron el tumor de la mama y los ganglios axilares antes de comenzar el tratamiento, de las cuales 100 cumplieron criterios para la cirugía planeada, localizándose la semilla de I125 con control radiológico en 97 pacientes (97%) y realizando LA en 95. El tiempo medio desde el implante de la semilla hasta la cirugía fue de 17 semanas (rango: 9-31 semanas) permaneciendo la actividad en la totalidad de los casos. La correlación entre el ganglio marcado y el resto de los ganglios axilares se muestra en la **tabla 2**, mostrando una predicción del estado axilar correcta en 90 de los 95 casos con una FNR del 7%. En este estudio no se localiza en ganglio centinela, por lo que no sabemos si hay coincidencia o no con el mismo, presentando además otras limitaciones como el momento de la implantación o marcaje, ya que no se realiza en el momento de la punción diagnóstica, de este modo el ganglio marcado puede no ser el biopsiado con resultado positivo; por otro lado la localización a veces resulta difícil y tiene los inconvenientes de ser un material radiactivo, lo que conlleva medidas de protección y seguridad adicionales en la implantación de la semilla, localización y transporte del material y residuo radiactivo. También podría suponer un inconveniente el tiempo transcurrido hasta la cirugía por pérdida de actividad. Recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo sobre el uso de semillas magnéticas, para localizar los ganglios patológicos marcados en pacientes que van a ser tratadas con quimioterapia neoadyuvante³³ y tienen indicación de realizar una TAD.

Tabla 2. Relacion de resultados anatomopatológicos del ganglio marcado MARI y de ganglios de linfadenectomía axilar.

	GANGLIOS LA+	GANGLIOS LA-	TOTAL
G I125 POSITIVOS	46	19	65
G I125 NEGATIVOS	5	25	30
Total	51	44	95

[fn] * FNR (Tasa de falsos negativos 5/70: 7%).

En este estudio, la semilla magnética se colocó en el ganglio marcado tras finalizar el tratamiento quimioterápico. Durante la cirugía se localizaron el /los ganglios centinela, el ganglio marcado con semilla magnética con un magnetógrafo y LA si esta era necesaria. Se realizó control radiológico para confirmar que el ganglio marcado con la semilla contenía el marcador y para localizar el ganglio centinela se utilizó la técnica combinada. Se realizó LA si no se identificaba el

marcador o alguno de los ganglios de la TAD era positivo para células metastásicas. Se evaluaron 50 pacientes, de las cuales en 40 (80%) el ganglio marcado coincidió con el ganglio centinela. En 49 pacientes el marcador y la semilla magnética se encontraban en el mismo ganglio, no coincidiendo en un caso. La localización fue clasificada como fácil por los cirujanos en más del 90% de los casos. Este método de localización ofrece varias ventajas respecto a la localización con semillas radiactivas, ya que su manipulación no exige ninguna medida de protección; por otra parte, aunque en este estudio se han implantado tras la quimioterapia, están en marcha estudios donde la implantación es realizada previa al tratamiento neoadyuvante, no precisando dos marcadores. Como inconveniente, cuando su colocación es previa al tratamiento hay que considerar que el uso de la resonancia magnética para evaluar la respuesta al tratamiento, se encuentra limitada por la aparición de artefactos.

Por tanto, a la vista de los resultados de estas publicaciones, la TAD es una opción segura para evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con enfermedad axilar al diagnóstico y respuesta patológica completa axilar, situación cada vez más frecuente en determinados subtipos tumorales tratadas con terapias dirigidas; por ello, en pacientes con estatus ganglionar negativo podemos tener el beneficio de realizar una cirugía menos extensa, evitando las complicaciones ligadas a la linfadenectomía axilar. En cuanto al tipo de marcador utilizado para realizar la TAD, parece que en la actualidad el que presenta más ventajas son las semillas magnéticas, por facilidad técnica y seguridad para la paciente, estando pendiente de determinar el momento de su colocación en relación con el tratamiento, ya que presenta como inconveniente la dificultad de la evaluación de la respuesta al tratamiento con la resonancia magnética.

Como resumen del tratamiento de la axila en el cáncer de mama, podemos decir que la cirugía en la misma va a depender del estado ganglionar, valorado bien preoperatoriamente por radiodiagnóstico, o con BSGC en la cirugía, así como de la cirugía que vayamos a realizar sobre la glándula mamaria (tabla 3). La linfadenectomía axilar estaría justificada en pacientes N1-2 con indicación de cirugía de inicio, carcinoma localmente avanzado, pacientes con ganglio centinela positivo y mastectomía y en aquellas que no tienen respuesta patológica completa tras tratamiento neoadyuvante, diagnosticada la enfermedad de forma preoperatoria o mediante TAD.

BIBLIOGRAFÍA

- Guliano A, Ballam K, McCall L, Beitsch P, Brennan M, Kelemen P, Ollila D, Hansen N, Whitworth P, Blumencranz P, Leitch A, Saha S, Hunt K, Morrow M. 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 Sep 12;318(10):918-926. doi:10.1001/jama.2017.11470.
- Krag D, Harlow S, Julian T. Breast cancer and the NSABP-B32 sentinel node trial. *Breast Cancer* 2004;11(3):221-4. doi:10.1007/BF02984541.
- Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997;65:34
- Fisher B, Jeong J-H, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *New Engl J Med* 2002; 347: 8,568-75
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Natl Cancer Inst*. 2006; 98(9):599-609
- Andrade JA, Millán AP, Ribeiro M, Martínez P, Jiménez Anula J et al. Validation of the FACT-B+4-UL questionnaire and exploration of its predictive value in women submitted to surgery for breast cancer. *Med Clin (Barc)* 2017;148(12):555-558.
- Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:407
- Diepstraten SC, Server AR, Buckens CFM, Veldhuis WB, van Dalen T, van de Bosch MA, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(1):51-
- Seth P Harlow. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Techniques. Up to Date.
- Manual de Práctica Clínica en Senología 2019. 4ª Edición. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

Tabla 3. Tipo de cirugía axilar según estado ganglionar y cirugía mamaria realizada.

	CDIS	T1-T3 NO	T4	Inflamatorio	Neoadyuvancia N0	Neoadyuvancia N1
Cirugía Conservadora	-----	BSGC	LA		BSGC/ LA*	TAD/LA*
Mastectomía	BSGC	BSGC/ LA*	LA	LA	BSGC/ LA*	TAD/LA*

[fn] *CDIS: Carcinoma ductal in situ. BSGC: Biopsia selectiva ganglio centinela. LA: Linfadenectomía axilar. TAD: Disección axilar dirigida.

11. Charlotte Ngo, Shervine Sharifzadehgan, Cynthia Lecurie-Lafayette et al. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity - The Fluobreast Trail. *Breast J.* 2020;26:2357-2363.
12. CW Mok, SM Tan, Q Zheng, L Shi. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJSO* 2019; 3: 445-452.
13. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2006; 106(1):4-16.
14. Mediget T, Caimiao W, Kelly K Hunt, Alastair T, Kelly Rodriguez, Elizabeth A Mittendorf. Use of a magnetic tracer for sentinel node detection in Early-Stage Breast Cancer Patients: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.*2016 ;23(5):1508-14. doi:10.1245/s10434-016-5135-1.
15. Qiuxia C, Li D, Jialu L, Jialei X. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2020 18:112. doi:10.1186/s12957-020-01890-z.
16. 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.
17. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37: 371-85.
18. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery.* 2012; 152: 389-96.
19. Kothari MS, Rubys JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38: 8-15.
20. Intra M, Trifiro G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg.* 2007; 94: 1216-9.
21. Mondí MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: Initial clinical experience. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 218-
22. Rodriguez-Fernandez J, Martella S, Trifiro G, Caliskan M, Chifu C, Brenelli F, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 989-92.
23. Donker M, Van Tienhoven G, Straver M, Meijnen P 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):1303-1310. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
24. Maumonas E, Brown E, Smith R, Julian T et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2694-2702
25. Classe J-M, Loaec C, Gimbergues P, Alran S et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for select patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019;173:343-352
26. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who received neoadjuvant chemotherapy. Result from ACOSOG Z1071 trial. Thirty-Fifth Annual CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2012 Dec 4-8: San Antonio, TX, USA.
27. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B 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
28. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskai E, Omeroglu A, Robidoux A. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):258-64.
29. Boughey JC, McCall L, Ballman K, Mittendorf E 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 1071 Prospective Multicenter Clinical Trial. *Annals of Surgery* 2014; 260 (4):608-16
30. Boughey JC, Ballman K, Le-Petross HT, McCall L 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 1071 (Alliance). *Annals of Surgery* 2016; 263 (4):802-6
31. Caudle A, Krishnamurthy S, Mittendorf E, Black M 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; 34:doi 10.1200/JCO.2015.64.0094
32. Donker M, Straver M, Wesseling J, Loo C et al. Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients: The MARI Procedure; *Annals of Surgery* 2015; 261 (2):378-82
33. Simons J, Scoggins M, Kuerer H, Krishnamurthy S et al. Prospective Registry Trial Assessing the Use of Magnetic Seed to Locate Clipped Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; doi.org/10.1245/s10434-020-09542-y