



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE MASTER
“INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA”
Curso 2019-2020

**MEJORANDO LA BIOPSIA SELECTIVA
DEL GANGLIO CENTINELA TRAS
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
CÁNCER DE MAMA**

**REFINING THE PERFORMANCE OF SENTINEL
NODE BIOPSY POST-NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH
BREAST CANCER**

Autora: VALERO LÁZARO, M^a Isabel
Directora: ARIBAS DEL AMO, M^a Dolores
Servicio de Cirugía General del HCU Lozano Blesa
Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

SIGLAS

BAG: Biopsia con aguja gruesa

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

CTA: Células tumorales aisladas

GC: Ganglio centinela

IHQ: Inmunohistoquímica

LA: Linfadenectomía axilar

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina

PET-TAC: Positron Emission Tomography – Tomografía axial computarizada

QTNA: Quimioterapia neoadyuvante

RM: Resonancia magnética

RPC: Respuesta patológica completa

SLNB: Sentinel lymph node biopsy

TD: Tasa de detección

TFN: Tasa de falsos negativos

VPN: Valor predictivo negativo

INDICE

1. Resumen / Abstract	3
2. Introducción	5
3. Objetivos	7
4. Material y métodos	8
4.1. Estrategia de búsqueda y selección de la bibliografía	8
4.2. Análisis de los datos bibliográficos	8
4.3. Metodología del análisis estadístico	8
4.3.1. Tipo de estudio	8
4.3.2. Selección de las pacientes	9
4.3.3. Criterios de inclusión	9
4.3.4. Criterios de exclusión	9
4.3.5. Obtención y registro de datos y variables	9
4.3.6. Metodología del análisis estadístico	10
4.4. Documentación requerida y permisos solicitados	10
4.5. Aspectos éticos	11
5. Financiación	12
6. Plan de trabajo	12
7. Resultados	13
7.1. Características de las pacientes	13
7.2. Características de las neoplasias	13
7.3. Detección del ganglio centinela	16
7.4. Linfadenectomía axilar	19
7.5. Colocación de clip axilar en los casos con afectación axilar al diagnóstico ...	20
7.6. Estudio anatomopatológico de los ganglios centinela	21
7.7. Evaluación ganglionar preoperatoria	24
7.8. Recidiva de la enfermedad y mortalidad	24
8. Discusión	26
9. Conclusiones	42
10. Limitaciones del estudio	43
11. Bibliografía	44
12. Anexos	49

1. RESUMEN

Introducción: El manejo quirúrgico del cáncer de mama ha tenido grandes transformaciones en los últimos años. Hasta hace poco, el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante contraindicaba la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), pero los resultados alentadores de algunos ensayos clínicos han permitido que esta técnica adquiera cada vez más relevancia como método de estadificación axilar en aquellas pacientes que presentan axila clínicamente negativa tras el tratamiento neoadyuvante.

Objetivo: Analizar los resultados obtenidos en BSGC tras quimioterapia neoadyuvante en nuestro centro desde su implantación en 2014 hasta la actualidad.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo. Se compararon dos grupos de pacientes con cáncer de mama que no presentaban afectación axilar tras la terapia neoadyuvante. Las pacientes se clasificaron según fueran intervenidas previamente o tras las modificaciones realizadas en el protocolo de BSGC tras quimioterapia neoadyuvante en 2017. Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los resultados.

Resultados: Entre enero de 2014 y diciembre de 2019 se obtuvieron 90 casos. La tasa de detección del ganglio centinela fue del 90% con una tasa de falsos negativos intraoperatoria del 8.6% y realización de mapeo adecuado en el 32.2% de los casos. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ni en función del estadio axilar al diagnóstico o el método de marcaje del ganglio centinela. En el 32.2% de los casos hubo que realizar linfadenectomía axilar. La tasa de recidiva fue del 6.6% con un 2.2% de mortalidad.

Conclusiones: Los cambios introducidos en el protocolo no han logrado mejorar dicha tasa de detección ni el mapeo adecuado, por lo que se hace necesario realizar nuevas modificaciones encaminadas a disminuir la tasa de falsos negativos de la técnica.

Palabras clave: *cáncer de mama, biopsia selectiva del ganglio centinela, quimioterapia neoadyuvante, linfadenectomía axilar.*

ABSTRACT

Introduction: The surgical management of breast cancer has undergone major changes in the last years. Until recently the treatment with neoadjuvant chemotherapy was a contraindication to sentinel lymph node biopsy (SLNB). The encouraging results of different clinical trials have provided an increasing relevance to SLNB as an axillary staging method in those patients with negative axilla after neoadjuvant treatment.

Objective: To analyse the results of SLNB after neoadjuvant chemotherapy in our institution since its implementation in 2014 until present.

Methods and materials: An observational and retrospective study. Comparison between two groups of patients with breast cancer without involvement of the axilla after neoadjuvant therapy. The protocol of SLNB after neoadjuvant chemotherapy was modified in 2017. Patients were classified into two groups depending on the moment they underwent SLNB surgery, before or after the protocol modification. A descriptive and comparative analysis of the results was conducted.

Results: From January 2014 to December 2019, 90 cases were accrued to the study. The sentinel lymph node detection rate was 90% and the intraoperative false negative rate was 8.6%. An adequate mapping was obtained in 32.2% cases. There were no significant differences between both groups, neither depending on the initial axillary stage nor on the sentinel lymph node

mapping method. 32.2% of the patients underwent axillary lymph node dissection. We obtained a recurrence rate of 6.6% and the mortality was 2.2%.

Conclusions: The changes introduced in the protocol have not improved the detection rate of the sentinel lymph node or the adequate mapping, therefore it is necessary to introduce new modifications in order to decrease the negative false rate of the SLNB technique.

Keywords: *breast cancer, sentinel lymph node biopsy, neoadjuvant chemotherapy, axillary lymph node dissection.*

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. En el año 2019, se diagnosticaron 32 953 nuevos casos en nuestro país. Su incidencia parece estar en aumento en los países occidentales, donde se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es del 12% (1 de cada 8 mujeres)(1).

Se trata de la primera causa de muerte por cáncer en la mujer a nivel mundial con una mortalidad en torno al 20-30%, constituyendo el 6.6% de todas las muertes por tumores en el mundo. Sin embargo, actualmente la supervivencia a 5 años en nuestro medio es superior al 90% gracias al diagnóstico precoz y a los avances en el tratamiento, que han permitido no solo que mejore la esperanza de vida en estas pacientes, sino que tengan una mejor calidad de vida debido a la realización de procedimientos quirúrgicos cada vez más conservadores.

Las metástasis regionales o a distancia al diagnóstico del cáncer de mama son cada vez menos frecuentes, pero como en la mayoría de enfermedades oncológicas, es conveniente realizar un estudio de extensión, especialmente en pacientes con tumores localmente avanzados, carcinoma inflamatorio o síntomas sospechosos de metástasis a distancia(2).

La valoración de la afectación axilar es imprescindible ya que es el factor pronóstico más importante, condicionando la supervivencia global y libre de enfermedad y la planificación del esquema terapéutico. En este sentido, la positividad para células tumorales en ganglios axilares constituye una de las indicaciones de tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama(3).

El tratamiento de las mujeres con cáncer de mama ha evolucionado en durante las dos últimas décadas. Las terapias neoadyuvantes han supuesto una gran revolución en el tratamiento del cáncer de mama. En mujeres con tumores en estadios tempranos ha permitido realizar cirugías menos agresivas, evitando la mastectomía. En el caso de los tumores localmente avanzados, aquellos con afectación ganglionar o no candidatos a cirugía al diagnóstico, la neoadyuvancia da opción a poder realizar cirugía posteriormente en estas pacientes.

En lo referente a la cirugía de estadificación y tratamiento de la enfermedad ganglionar el estándar de tratamiento tradicional se basaba en la linfadenectomía axilar (LA) que conlleva una elevada morbilidad, principalmente linfedema y neuralgia. En 1994 Giuliano et. al sentaron las bases de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)(4), una técnica accesible, fácilmente reproducible con gran sensibilidad y especificidad y menor morbilidad. La publicación del NSABP B-32 en 2010, mostró que la BSGC era no inferior a la LA en cuestión de supervivencia

y recidiva axilar en mujeres con tumores de mama en estadíos tempranos y con axila clínica y ecográficamente negativa por lo que la se comenzó a realizar la BSGC de forma rutinaria y actualmente es la técnica quirúrgica de elección es este grupo de pacientes (5).

Sin embargo, todavía existe controversia sobre si es apropiado realizar BSGC en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante (QTNA), la cual tradicionalmente suponía una contraindicación para la realización de esta técnica. Los estudios realizados en pacientes con axila clínicamente negativa antes de la QTNA mostraron resultados favorables en términos de tasa de identificación y tasa de falsos negativos por lo que se iniciaron varios estudios para valorar la aplicabilidad en pacientes con axila clínicamente positiva al diagnóstico. Los resultados de los tres grandes estudios realizados en este ámbito ACOSOG Z1071, SENTINA y SN-FNAC apoyan que la BSGC es factible en este grupo de mujeres, con una tasa de falsos negativos aceptable siempre se optimice la selección de pacientes y ciertos aspectos técnicos, lo que permite obviar la LA en gran número de casos (6).

La Unidad de Mama del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa comenzó a realizar biopsia de ganglio centinela a pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que habían recibido tratamiento neoadyuvante en enero de 2014. Inicialmente solo se realizaba a aquellas pacientes que eran N0 al diagnóstico (la indicación de terapia neoadyuvante no era por afectación axilar) y posteriormente se extendió la indicación a aquellas pacientes N+ con afectación del nivel I de Berg, que tras quimioterapia neoadyuvante presentaban respuesta axilar clínica (comprobada mediante ecografía) completa.

Entre enero de 2014 y diciembre de 2017 se realizó biopsia de ganglio centinela en 52 casos que previamente habían recibido neoadyuvancia. Los resultados de esta experiencia inicial fueron estudiados en un trabajo fin de master realizado en 2018 (7). Al no realizar linfadenectomía, nuestra tasa de falsos negativos no pudo ser determinada, preocupándonos que pudiese ser excesivamente alta. Por ello, en 2017 se protocolizaron una serie de cambios en la técnica de la biopsia de ganglio centinela (doble marcaje con radiotrazador y azul de metileno, colocación de clip axilar en pacientes N+ al diagnóstico)(8) para facilitar la detección del ganglio centinela y aumentar el número de ganglios que se biopsian, factor descrito en la literatura como fundamental en la disminución del porcentaje de falsos negativos. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la repercusión que han tenido estos cambios en los resultados de la biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia en nuestro centro.

3. OBJETIVOS

El objetivo general del estudio fue comparar los resultados obtenidos en biopsia selectiva del ganglio centinela tras neoadyuvancia en cáncer de mama en nuestro centro desde la implantación del nuevo protocolo de detección de ganglio centinela en enero de 2018 hasta la actualidad con los resultados de la misma técnica obtenidos entre 2014 y 2017.

Como objetivos específicos, se pretende analizar y comparar la tasa de detección del ganglio centinela en ambos grupos; estudiar las linfadenectomías axilares realizadas en este contexto; examinar los casos de pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico en los que se colocó clip en el ganglio afectado. Analizar la precisión de la evaluación ganglionar preoperatoria mediante pruebas de imagen y del estudio anatomopatológico intraoperatorio de los ganglios centinela y por último, conocer el número de casos en los que ha habido recidiva de la enfermedad tras la intervención.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Estrategia de búsqueda y selección de la bibliografía

La búsqueda de artículos para la realización de la revisión bibliográfica se realizó entre Diciembre de 2019 y Febrero de 2020. En primer lugar se hizo una búsqueda de información de fuentes de información terciaria con revisiones sistemáticas en las bases de datos “The Cochrane Library” y Up to Date. Posteriormente se realizó una búsqueda en fuentes de información secundaria, en las bases de datos PUBMED y EMBASE. Por último, se finalizó con la búsqueda de aquellos artículos originales, identificados en la búsqueda en las fuentes secundarias, en las revistas científicas en las que habían sido publicados.

Se seleccionaron artículos escritos tanto en inglés como en español. Para la búsqueda de artículos se combinaron los siguientes términos MeSH o Emtree según la base de datos: breast neoplasm, breast neoplasm/surgery, breast cancer, neoadjuvant therapy, neoadjuvant chemotherapy.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Año de publicación: 2013 a 2020.
- Idioma: castellano o inglés
- Tipo de artículos: artículos originales, ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- Disponibilidad: gratuita (accediendo a través de la biblioteca del Salud).

La selección de artículos de interés se realizó mediante el análisis de la información contenida en el título y abstract de los artículos, aplicando los criterios de selección y revisando únicamente los textos completos de los artículos considerados pertinentes.

4.2. Análisis de los datos bibliográficos

Durante la selección se excluyeron algunos artículos al no considerarse suficientemente relevantes o de baja calidad metodológica o por la imposibilidad de conseguir acceso gratuito al texto completo. Se obtuvieron un total de 37 artículos a revisar. Además se han consultado algunos artículos que, pese a que no entraban dentro de los límites temporales establecidos, se citaban de forma reiterada en la bibliografía de referencia.

4.3. Metodología del estudio

4.3.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio analítico, observacional, retrospectivo realizado entre los meses de diciembre de 2019 y mayo de 2020.

Es un estudio unicéntrico ya que todos los casos proceden del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, para poder conocer los resultados sobre la BSGC tras QTNA en nuestro centro y saber si son similares a los reportados en la literatura.

4.3.2. Selección de las pacientes

A partir de la base de datos del Servicio de Medicina Nuclear del HCU Lozano Blesa se seleccionó la cohorte de pacientes que formaron parte del estudio. Se incluyeron todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sometidas a detección de ganglio centinela tras neoadyuvancia, que cumplen los criterios de inclusión y fueron intervenidas entre enero de 2014 y diciembre de 2019. El número final de pacientes fue de 88.

La cohorte se dividió en dos grupos para comparar los resultados de ambos: el primer grupo lo constituían las pacientes intervenidas previamente a la implantación del nuevo protocolo (grupo pre-protocolo), desde 2014 a 2017, ambos inclusive; este grupo estaba formado por 48 pacientes. El segundo grupo lo formaron las pacientes intervenidas tras la aplicación del nuevo protocolo (grupo post-protocolo), en los años 2018 y 2019, y estuvo compuesto por un total de 40 mujeres.

4.3.3. Criterios de inclusión

- Mujer mayor de 18 años diagnosticada de cáncer de mama.
- Haber recibido quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía ya sea por presentar afectación axilar o por otro de los criterios para recibir quimioterapia neoadyuvante.
- Presentar respuesta axilar completa tras neoadyuvancia confirmada mediante prueba de imagen.
- Realizar biopsia selectiva de ganglio centinela tras el tratamiento neoadyuvante.

4.3.4. Criterios de exclusión

Se excluyó a todas aquellas pacientes que aun habiendo recibido quimioterapia neoadyuvante:

- Presentaban al diagnóstico afectación de los niveles III de Berg o
- No presentaron respuesta axilar completa.

4.3.5. Obtención y registro de datos y variables

Los datos se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes, tanto de los informes de seguimiento de consultas como de aquellos documentos presentes en la historia clínica electrónica e intranet. Con los datos obtenidos se cumplimentó la base de datos creada para la investigación. Dicha base de datos no contiene ningún dato identificativo

de las pacientes, sino un número asignado según el orden cronológico de los procedimientos registrados.

Las variables a estudio fueron las siguientes:

- Datos epidemiológicos: edad.
- Datos clínicos: tipo tumoral, subtipo tumoral, estadiaje al diagnóstico (antes de la QTNA) tanto del tumor (T) como de la axila (N) y tras la QTNA, colocación de clip en axila, prueba de imagen con la que se controló la respuesta axilar (ECO, RM o PET-TAC).
- Datos relacionados con la cirugía: colocación de clip en el ganglio con metástasis si fue N1 al diagnóstico, técnica de identificación del ganglio centinela, número de ganglios centinela obtenidos, identificación del clip intraoperatoriamente, realización de linfadenectomía axilar e indicación de la linfadenectomía.
- Datos anatomopatológicos: resultado del estudio intraoperatorio, resultado anatomopatológico definitivo, uso de técnicas de inmunohistoquímica. En aquellas pacientes N1 saber si se describe la presencia de clip y los cambios post-quimioterapia en los ganglios centinela. Si se llevó a cabo linfadenectomía, saber cuál fue el número total de ganglios extirpados y el número de ganglios afectados en el tejido axilar.
- Datos relacionados con el seguimiento: duración del seguimiento, recidiva (local, regional o sistémica) y éxitus.

4.3.6. Metodología del análisis estadístico

Para el análisis de datos se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos obtenidos. Las variables cuantitativas se describen como media y desviación estándar. Las variables absolutas se expresan mediante frecuencias absolutas y relativas. Posteriormente se compararon los datos de ambos grupos mediante los test de chi-cuadrado y Fisher para variables cualitativas, y usando los test de t-Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas dicotómicas, según si las variables seguían o no una distribución normal. La normalidad se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se tomó el valor de $p < 0.05$ como nivel de significación estadística.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 21.0 para Windows.

4.4. Documentación requerida y permisos solicitados

- Acuerdo de confidencialidad y finalidad de uso en estudios de investigación de información confidencial. (Anexo 1)

- Autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del Sector Zaragoza III. (Anexo 2)
- Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) a la realización del proyecto. (Anexo 3)

4.5. Aspectos éticos

El presente trabajo no se trata de un estudio experimental o ensayo clínico que tenga implicación directa sobre las pacientes, por lo que no ejerce ningún daño o perjuicio sobre las mismas ni fue necesario solicitar consentimiento informado a las pacientes para el tratamiento de los datos. La base de datos elaborada no presenta datos personales ni identificativos de las pacientes incluidas en el estudio, que puedan revelar su identidad. Las pacientes permanecen en el anonimato conociendo sus datos identificativos únicamente la investigadora principal.

El estudio no interfiere en la labor asistencial del centro hospitalario ni universitario en los que se realiza el mismo, por lo que no implica gastos adicionales ni aumentos en las listas de espera.

No existe ningún tipo de conflicto de interés.

5. FINANCIACIÓN

Para la realización de este proyecto no se ha solicitado financiación a ningún organismo público ni privado. No presenta ningún tipo de beneficio económico para las investigadoras ni para las participantes. Dado que el trabajo ha consistido en la recogida, tratamiento y análisis de datos ya disponibles en la Historia Electrónica de las pacientes, no se han precisado otros recursos de la institución más allá del acceso al historial de las pacientes.

6. PLAN DE TRABAJO



7. **RESULTADOS**

7.1. **Características de las pacientes**

A través de la base de datos del Servicio de Medicina Nuclear, se seleccionaron 88 pacientes con cáncer de mama a las que se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante, entre enero de 2014 y diciembre de 2019. De las 88 pacientes, 48 fueron tratadas en el periodo previo a la modificación del protocolo de detección del ganglio centinela y en 2 de estas pacientes se realizó la BSGC en ambas axilas. Las otras 40 pacientes fueron intervenidas tras las modificaciones realizadas en el protocolo. Dado que en 2 pacientes se realizó BSGC en las 2 axilas, el número de casos totales a estudio fue de 90.

Las pacientes seleccionadas tenían una edad comprendida entre los 30 y los 78 años, con una media de edad de 53 años, que aunque fue algo mayor en el grupo post-protocolo no presentaba diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

Como puede observarse en la Figura 1, el número de casos ha aumentado en los últimos años, por lo que cada vez son más las pacientes subsidiarias de BSGC tras QTNA. En 2014 hubo 7 casos (7.8%) en los que se realizó esta técnica, en 2015 y 2016, fueron 9 (10%) y 14 (15.6%) pacientes respectivamente. En 2017 se llegaron a realizar 20 (22.2%) BSGC tras neoadyuvancia. En el periodo post-protocolo, han sido 18 (20%) las pacientes intervenidas en 2018 y 22 (24.4%) en 2019.

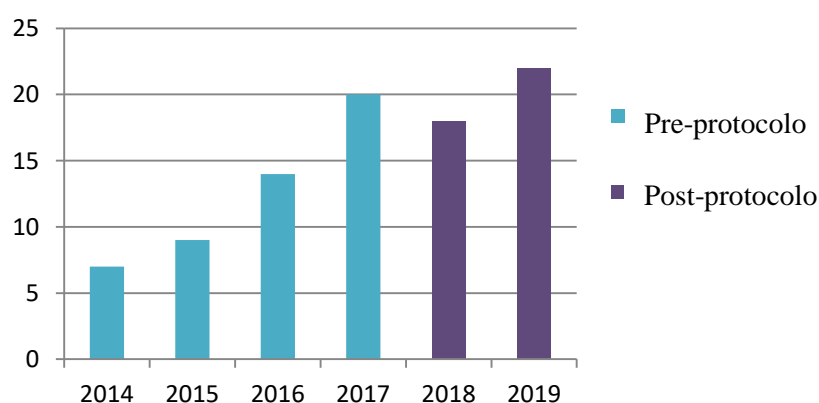


Figura 1. Casos de BSGC tras QTNA por año

7.2. **Características de las neoplasias**

Se analizaron los informes de anatomía patológica y de las pruebas de imagen realizadas a las pacientes para obtener los datos referentes a las características de los tumores.

De los 90 tumores primarios biopsiados, 85 (94.4%) fueron carcinomas ductales invasivos. En el grupo pre-protocolo el 96.2% fueron carcinomas ductales invasivos mientras que en el grupo post-protocolo éstos supusieron el 91.9% de los tumores.

Del conjunto de tumores, más de la mitad, 50 casos (55.6%) fueron tumores moderadamente diferenciados (G2).

En la mayoría de los casos (92.2%) no se detectó invasión linfovascular del tumor.

Respecto al subtipo tumoral inmunohistoquímico, el más identificado fue el Luminal B, acumulando 36 casos (40.0%); de éstos, 21 (23.3%) eran positivos para HER-2 mientras que 15 (16.7%) no tenían receptores para HER-2. El siguiente subtipo más frecuente fue el triple negativo, con 26 casos (28.9%). En 19 casos (21.1%) la biopsia identificó tumores Luminal A, y los otros 9 casos (10%) fueron tumores positivos para HER-2.

La estadificación preQTNA se llevó a cabo mediante pruebas de imagen de la mama y axila junto con biopsia por PAAF o BAG de los ganglios axilares sospechosos. En 8 pacientes (8.9%) el tumor fue estadio T1, la mayor parte de los tumores fueron T2, 70 casos (77.8%) y por último, se hallaron 12 casos (13.3%) de tumores T3-T4.

29 mujeres (32.2%) tenían metástasis ganglionares axilares al diagnóstico, ya fueran N1 o N2. En estas pacientes la afectación axilar supuso indicación de neoadyuvancia.

Tras someterse al tratamiento neoadyuvante, se realizaron de nuevo pruebas de imagen para valorar la respuesta a la QTNA. La técnica de imagen más utilizada fue la ecografía mamaria y axilar, que se realizó en 59 pacientes (65.6%). En 16 mujeres (17.8%) la valoración fue con ecografía y resonancia magnética (RM). Se utilizó exclusivamente la RM en 13 casos (14.4%). Hubo 2 casos en los que se realizó PET-TAC junto con otras técnicas.

Los hallazgos de las pruebas de imagen fueron importantes, ya que 38 pacientes (42.2%) presentaron respuesta completa al tratamiento. En 32 casos (35.6%) se obtuvo respuesta parcial mayor, en 15 casos (16.7%) respuesta parcial menor, y tan solo en 5 casos (5.6%) no se obtuvo respuesta a la neoadyuvancia.

En la Tabla 1 se muestran las características clínicas de las pacientes. Los dos grupos presentaron características similares al compararlos, excepto en la afectación axilar al diagnóstico. El número de mujeres con metástasis ganglionares al diagnóstico fue significativamente mayor en el grupo post-protocolo (47.5% frente a 20%, $p = 0,007$). Esta diferencia se debe principalmente al hecho de que actualmente existe mayor volumen de pacientes que son candidatas a BSGC tras QTNA. Esto se debe tanto al incremento en el uso de la

neoadyuvancia como a la inclusión de pacientes que años atrás habrían sido desestimadas para la realización de BSGC.

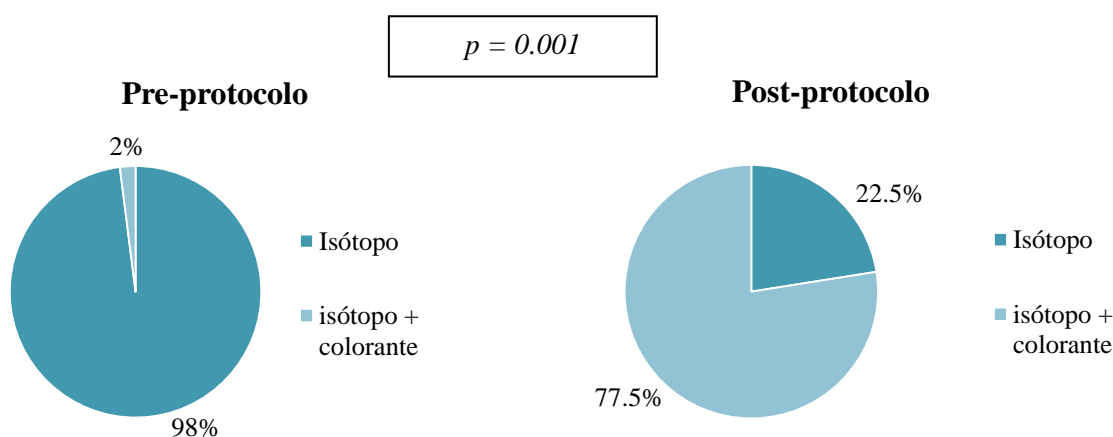
Características	Total (n = 90)	Pre-protocolo (n = 50) 55.6%	Post-protocolo (n = 40) 44.4%	p
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Edad, años	53 (11.72)	52 (11.72)	55 (11.63)	0.187
	n (%)	n (%)	n (%)	
Tipo histológico				0.652
Ductal invasivo	85 (94.4)	48 (96)	37 (92.5)	
Lobulillar invasivo	5 (5.6)	2 (4)	3 (7.5)	
Grado tumor				0.300
G1	5 (5.6)	2 (4)	3 (7.5)	
G2	50 (55.6)	25 (50)	25 (62.5)	
G3	35 (38.9)	23 (46)	12 (30)	
Subtipo tumoral				0.511
Luminal A	19 (21.1)	8 (16)	11 (27.5)	
Luminal B HER-2-	15 (16.7)	11 (22)	4 (10)	
Luminal B HER-2+	21 (23.3)	12 (24)	9 (22.5)	
HER-2+	9 (10)	5 (10)	4 (10)	
Triple negativo	26 (28.9)	14 (28)	12 (30)	
Invasión linfovascular				0.456
No	83 (92.2)	45 (90)	38 (95)	
Si	7 (7.8)	5 (10)	2 (5)	
T preQTNA				0.457
T1	8 (8.9)	3 (6)	5 (12.5)	
T2	70 (77.8)	41 (82)	29 (72.5)	
T3-T4	12 (13.3)	6 (12)	6 (15)	
N preQTNA				0.007
N0	61 (67.8)	40 (80)	21 (52.5)	
N1-2	29 (32.2)	10 (20)	19 (47.5)	
T postQTNA				0.213
T0	33 (36.7)	22 (44)	11 (27.5)	
T1	44 (48.9)	23 (46)	21 (52.5)	
T2	12 (13.3)	5 (10)	7 (17.5)	
T3-T4	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.5)	
Control de la respuesta				0.110
Ecografía axilar	59 (65.6)	33 (66)	26 (65)	
Eco + RM	16 (17.8)	6 (12)	10 (25)	
Eco + PET	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.5)	

Eco + RM + PET	1 (1.1)	1 (2)	0 (0)
RM	13 (14.4)	10 (20)	3 (7.5)
Respuesta a QTNA	0.016		
No respuesta	5 (5.6)	1 (2)	4 (10)
Respuesta parcial menor	15 (16.7)	12 (24)	3 (7.5)
Respuesta parcial mayor	32 (35.6)	13 (26)	19 (47.5)
Respuesta completa	38 (42.2)	24 (48)	14 (35)

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio

7.3. Detección del ganglio centinela

La técnica más utilizada para la detección del ganglio centinela en todo el conjunto fue el marcaje único con radioisótopo, técnica de elección en 58 de los 90 procedimientos (64.4%). Sin embargo, analizando ambos grupos por separado se observó, de acuerdo a las modificaciones realizadas en el protocolo, que el uso de doble marcaje con radioisótopo y colorante era significativamente mayor en el grupo post-protocolo, donde se usó en 31 casos, respecto al pre-protocolo donde fue utilizado en 1 caso (77.5% frente a 2%, $p = 0.0001$). (Figuras 2 y 3)



Figuras 2 y 3. Técnica de marcaje del ganglio centinela por grupos

La tasa de detección (TD) global del ganglio centinela fue del 90%, identificándose al menos 1 GC en 81 casos. (Figura 4). Como se observa en las Figura 5, la tasa de detección en el grupo pre-protocolo fue algo mayor, con 48 casos en los que se detectó el GC (96%) respecto a los 33 casos (82.5%) en el grupo post-protocolo.

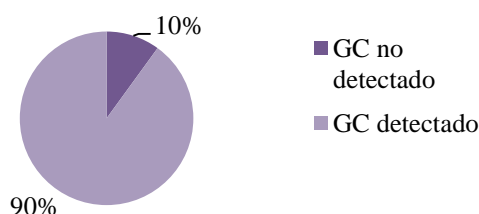


Figura 4. Tasa de detección global del ganglio centinela

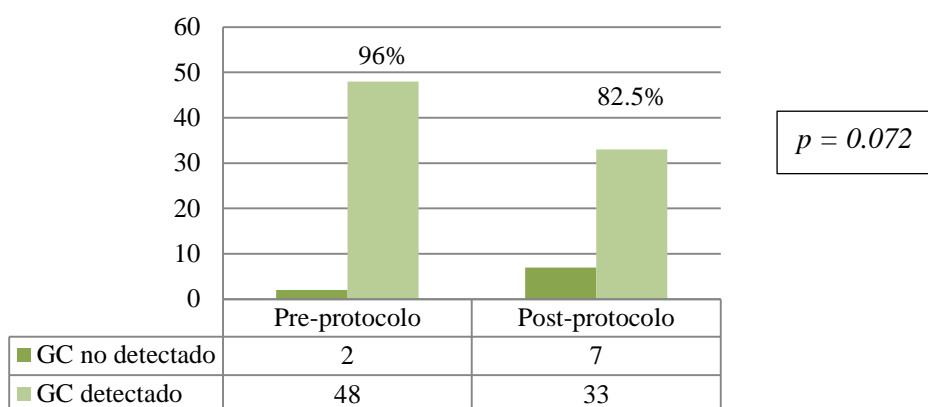
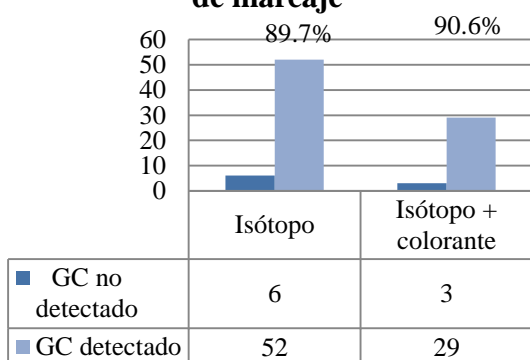
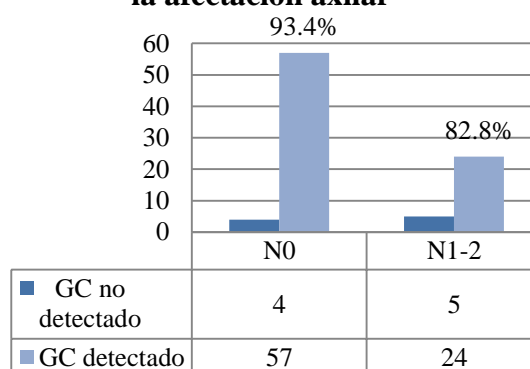
Detección del ganglio centinela

Figura 5. Tasa de detección del ganglio centinela por grupos

No se observaron diferencias significativas en la tasa de detección al comparar el uso únicamente de radioisótopo (TD isótopo = 89.7%) o doble marcaje (TD doble marcaje = 90.6%). Tampoco se hallaron diferencias en función de la afectación axilar al diagnóstico, con una TD del ganglio centinela en pacientes N0 del 93.4% y del 82.8% en pacientes N1-2 al diagnóstico. (Figuras 6 y 7)

Tasa de detección según técnica de marcaje $p = 1.000$ **Tasa de detección en función de la afectación axilar** $p = 0.141$

Figuras 6 y 7. Tasa de detección del ganglio centinela según la técnica de marcaje y de la afectación axilar

Se identificaron 9 casos (10%) en los que no se encontró ningún ganglio centinela debido a fallo en el mapeo. La media global de GC detectados fue de 1.38 ganglios centinela, detectándose entre 0 y 6 GC como máximo. La media en el grupo pre-tratamiento fue de 1.36 GC y en el grupo post-tratamiento de 1.40 ganglios centinela detectados.

En nuestro estudio, se realizó un mapeo adecuado (adequate mapping), obteniendo 2 o más GC en 29 ocasiones, lo que supone el 32.2% de los casos. (Figura 8) Los resultados fueron muy

similares entre ambos grupos, con un mapeo adecuado en el 32% de los casos del grupo pre-protocolo y un 32.5% de los casos en el grupo post-protocolo. (Figura 9)

Al analizar los datos según la técnica de marcaje del ganglio centinela, tampoco se encontraron diferencias significativas: mapeo adecuado con marcaje con isótopo 29.3% frente mapeo adecuado con doble marcaje del 37.5% ($p = 0.426$). Los resultados también fueron semejantes al diferenciar entre pacientes N0 al diagnóstico (36.1%) y pacientes N1-2 (24.1%). (Figuras 10 y 11)

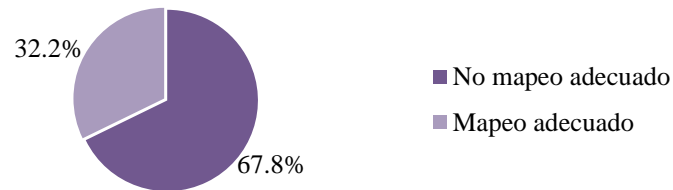


Figura 8. Mapeo adecuado global

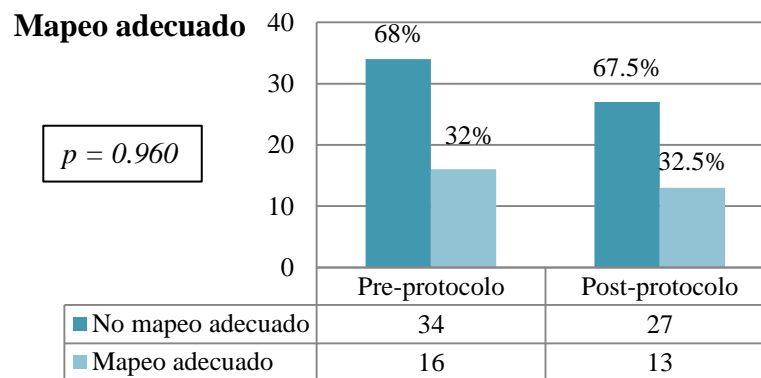
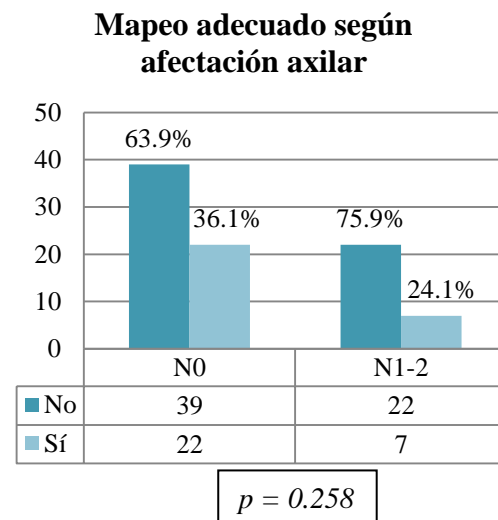
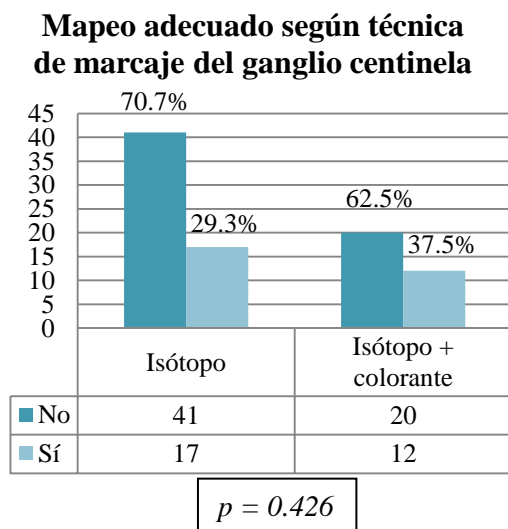


Figura 9. Mapeo adecuado del ganglio centinela según periodo pre o post protocolo



Figuras 10 y 11. Mapeo adecuado del ganglio centinela según la técnica de marcaje y la afectación axilar

7.4. Linfadenectomía axilar

De los 90 casos estudiados, hubo que realizar linfadenectomía axilar en 29 de ellos (32.2%). De las 29 LA realizadas, 12 se realizaron en el grupo pre-protocolo, necesitando someterse a la linfadenectomía axilar el 24% de las pacientes de este grupo; y 17 se realizaron en el grupo post-protocolo, lo que supone el 41.2% de éstas pacientes, sin llegar alcanzar diferencias significativas entre los dos grupos.

Hubo dos indicaciones para realización de linfadenectomía axilar.(Figura 12) La primera fue la imposibilidad de detección del ganglio centinela por fallo del mapeo, que se dio en 9 casos (31% del total de linfadenectomías realizadas); 2 casos se produjeron en el periodo pre-protocolo y 7 casos en el periodo post-protocolo. La segunda indicación de LA fue la afectación ganglionar de los GC, detectada en el examen anatomopatológico intraoperatorio o bien en los resultados anatomopatológicos definitivos. En este contexto hubo que realizar 20 linfadenectomías axilares (69% de todas las LA), realizándose 10 de ellas en cada grupo.

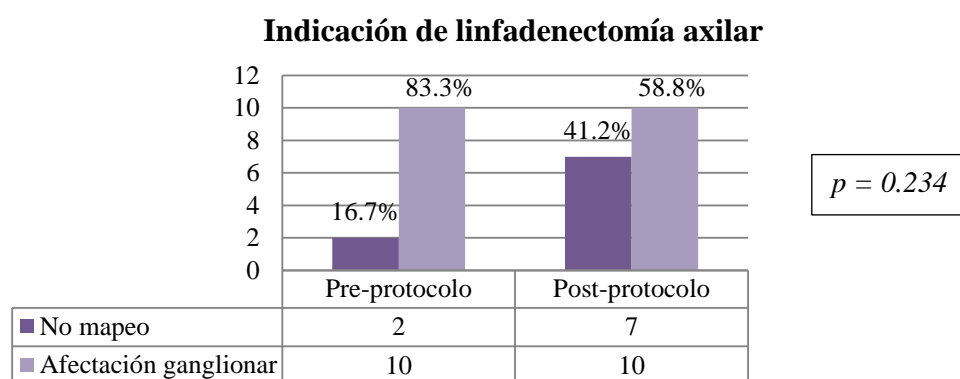


Figura 12. Indicación de linfadenectomía axilar en los dos grupos del estudio

Una de las posibles causas de fallo del mapeo del GC se debe a la infiltración tumoral del ganglio centinela, que produce bloqueo axilar e impide la adecuada migración del trazador a través de los linfáticos hasta llegar al GC. Como se puede observar en la Tabla 2, la afectación axilar pudo ser el origen del fracaso del mapeo en 5 de los 9 casos en los que no se consiguió realizar.

Grupo	N al diagnóstico	Prueba imagen tras QTNA	Respuesta a QTNA	Ganglios + en LA
Pre-protocolo	N+	Ecografía	Parcial mayor	1/13
Pre-protocolo	N0	Ecografía	Completa	0/19
Post- protocolo	N0	Ecografía	Parcial mayor	7/13
Post- protocolo	N+	Ecografía	Parcial mayor	8/13
Post- protocolo	N0	Ecografía	Parcial mayor	0/13
Post- protocolo	N+	Ecografía	Completa	0/13
Post- protocolo	N0	Eco + RM	No respuesta	4/4
Post- protocolo	N+	Ecografía	No respuesta	2/14
Post- protocolo	N+	Ecografía	Completa	0/12

Tabla 2. Linfadenectomías realizadas por fallo en el mapeo del GC

Tras analizar las piezas de linfadenectomía axilar, se obtuvo una media de 12.97 ganglios por linfadenectomía, sin diferencias entre el periodo pre-protocolo y post-protocolo (media de 12.42 frente a 13.35 ganglios, $p = 0.645$). Se identificaron entre 3 y 25 ganglios por linfadenectomía. De las 29 LA realizadas, se detectaron ganglios positivos para malignidad en 13 piezas de linfadenectomía (44.8%), perteneciendo 4 de ellas (30.8%) al grupo pre-protocolo y las otras 9 (69.2%) al grupo post-protocolo. (Figura 13) La media global de ganglios con infiltración tumoral fue de 1.31, siendo en los periodos pre y post-protocolo de 0.83 y 1.65 ganglios respectivamente.

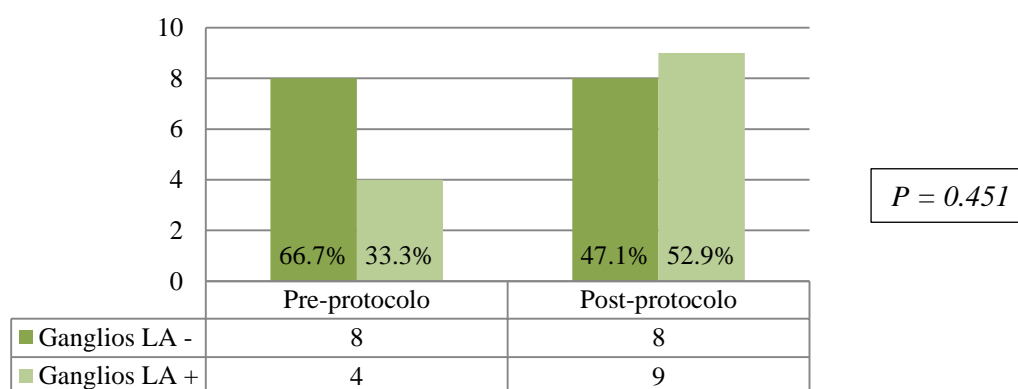


Figura 13. Linfadenectomías axilares con afectación de los ganglios extirpados

7.5. Colocación de clip axilar en los casos con afectación axilar al diagnóstico

Dentro de las modificaciones realizadas en el protocolo de BSGC tras neoadyuvancia en nuestro centro, se incluyó la colocación de un clip metálico en el ganglio axilar biopsiado previamente a la neoadyuvancia si este resultaba positivo para malignidad, para facilitar la detección de dicho ganglio durante la intervención.

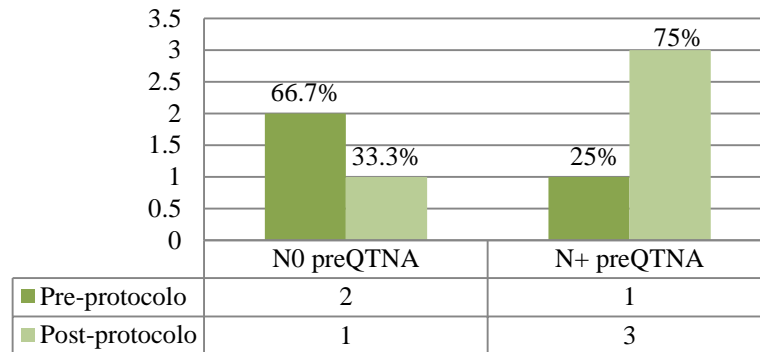
De las 19 pacientes del grupo post-protocolo que tenían afectación axilar al diagnóstico, se colocó clip en el ganglio biopsiado en 9 casos (47.4%). Durante la intervención quirúrgica se consiguió detectar el clip en el ganglio en tan solo 3 casos (33.3%), coincidiendo este ganglio en 2 ocasiones con el ganglio centinela. En el estudio anatomopatológico de los ganglios centinela, el clip se logró identificar únicamente en 2 casos, de éstos, 1 ya se había conseguido identificar durante la cirugía.

7.6. Estudio anatomopatológico de los ganglios centinela

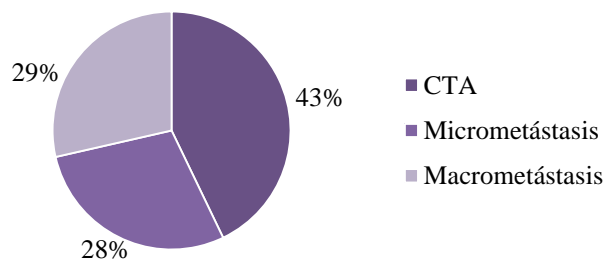
Se logró extirpar al menos 1 ganglio centinela en 81 pacientes. El estudio anatomopatológico definitivo fue positivo para malignidad en 7 casos (8.6%) en los que la evaluación anatomopatológica intraoperatoria no detectó células tumorales, por lo que la tasa de falsos negativos (TFN) de la evaluación intraoperatoria del GC fue de 8.6%. De éstos, en 3 casos (42.9%) no se había detectado enfermedad axilar al diagnóstico. En la evaluación anatomopatológica definitiva 3 casos (42.9%) fueron positivos para células tumorales aisladas, en

2 casos (28.6%) se hallaron micrometástasis y en otros 2 casos (28.6%) se hallaron macrometástasis. (Figuras 14 y 15).

Distribución de los falsos negativos intraoperatorios



AP definitiva de los FN intraoperatorios



Figuras 14 y 15. Falsos negativos de la evaluación anatomopatológica intraoperatoria

El examen anatomopatológico evidenció afectación tumoral de los GC en 21 casos (25.9%); 11 (52.4%) en el grupo pre-protocolo y 10 en el grupo post-protocolo. Se detectaron CTA en 4 pacientes (4.9%), micrometástasis en 7 pacientes (8.6%) y macrometástasis en 10 pacientes (12.3%), sin obtenerse diferencias significativas entre los dos grupos del estudio, como puede observarse en la Figura 16.

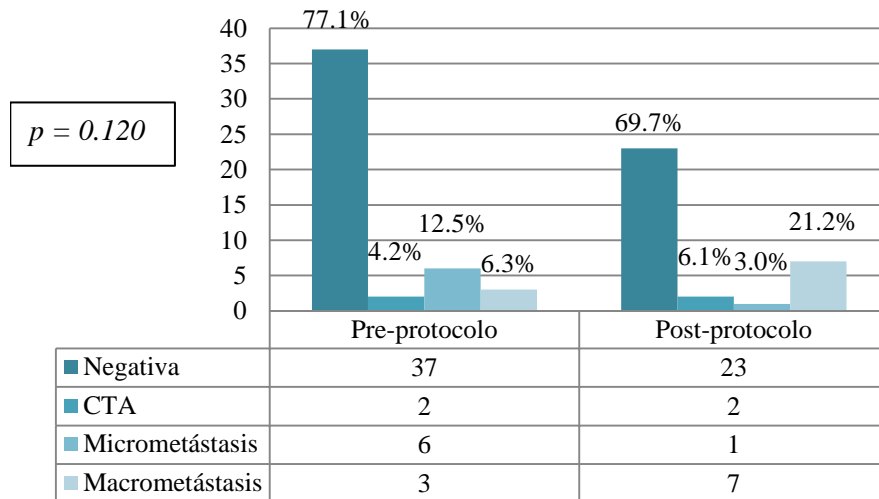


Figura 16. Causa de positividad para malignidad en los ganglios centinela

En 15 ocasiones (18.5% de los casos) se amplió el estudio anatomopatológico mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) para aumentar la sensibilidad del estudio. El uso IHQ fue superior en el grupo pos-protocolo (33.3% de los casos frente a 8.3%, $p = 0.004$). En 3 casos (20%) las técnicas IHQ identificaron CTA, en 2 casos (13.3%) evidenciaron micrometástasis en el GC y en otras 2 pacientes (13.3%) se detectaron macrometástasis. Estos hallazgos supusieron la necesidad de realizar linfadenectomía axilar en un segundo tiempo quirúrgico, que aunque implicó una segunda intervención, optimizó el tratamiento en estas pacientes. La IHQ ayudó a identificar los falsos negativos intraoperatorios, que de otra manera habrían pasado inadvertidos. (Figura 17)

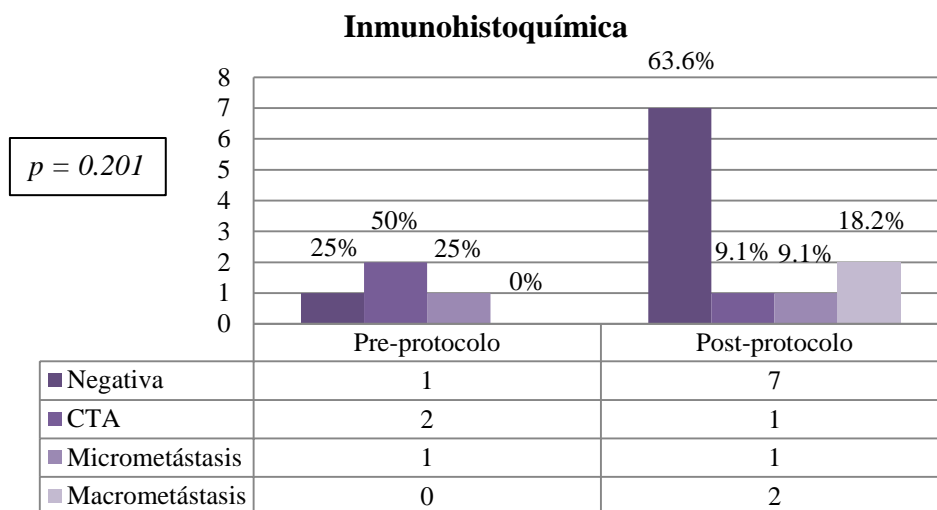


Figura 17. Resultados del análisis inmunohistoquímico de los GC

Otro dato que se tuvo en cuenta en el estudio anatomopatológico fue el hecho de que hubiera cambios debidos al efecto de la neoadyuvancia en los ganglios centinela estudiados. De este modo, se detectaron cambios propios de la quimioterapia en 11 de los 24 casos pN+ al diagnóstico (45.8%). De las 9 pacientes pN+ del grupo pre-protocolo, 7 presentaron cambios asociados a la

neoadyuvancia (77.8%), mientras que en el grupo post-protocolo fueron 4 de 15 (26.7%) las pacientes que presentaron estas alteraciones. (Figura 18)

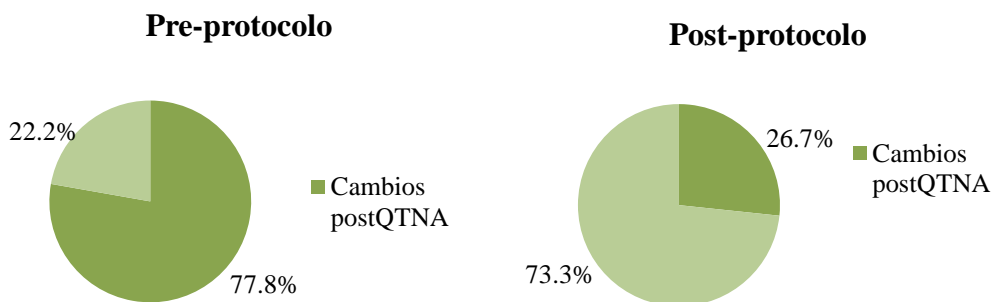


Figura 18. Pacientes pN+ con cambios propios de la neoadyuvancia en los ganglios analizados

De las 61 pacientes sin afectación axilar al diagnóstico, 57 fueron sometidas a BSGC, mientras que en los otros 4 casos no hubo migración del trazador por lo que hubo que realizar linfadenectomía axilar. Al analizar los ganglios centinela en este grupo, se identificaron 10 casos (17.5%), 9 en el grupo pre-protocolo y 1 en el grupo post-protocolo, en los que el GC presentaba cambios asociados a la neoadyuvancia. Estos datos son llamativos ya que no deberían observarse cambios debidos a la QTNA en ganglios que no tienen afectación tumoral. Es posible que estas pacientes presentaran afectación axilar al diagnóstico que no pudo ser detectada. (Figura 19)

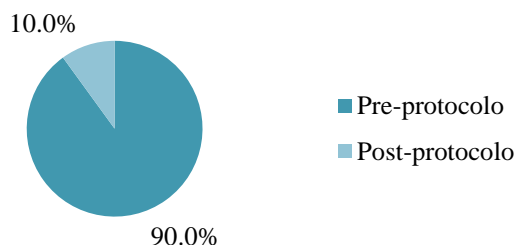
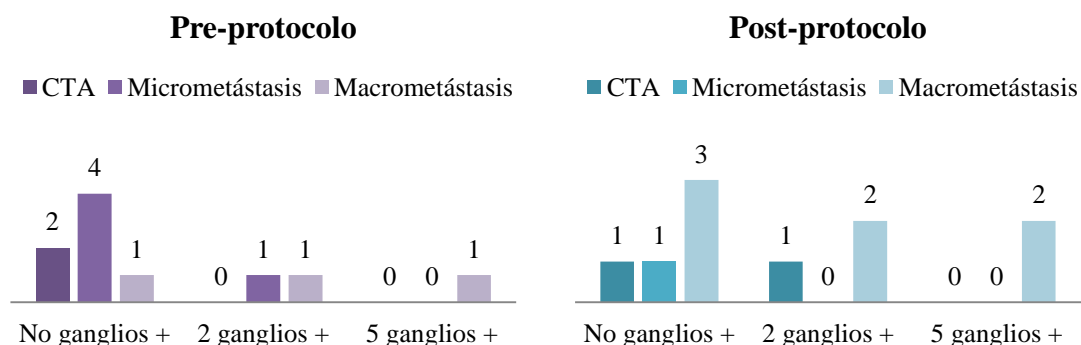


Figura 19. Cambios asociados a QTNA en pacientes N0 al diagnóstico

Como se ha expuesto previamente, en 20 pacientes se realizó linfadenectomía axilar tras hallar signos de malignidad en los ganglios centinela. En las figuras 20 y 21 se muestra la relación entre la carga tumoral del GC y el número de ganglios patológicos en la LA. Se observó que en la mayoría de los casos, 70% en el grupo pre-protocolo y 50% en el grupo post-protocolo, no se hallaron ganglios metastásicos en la pieza de linfadenectomía. Destacó además, que en los casos en que hubo mayor número de ganglios positivos, en el ganglio centinela se habían detectado macrometástasis.



Figuras 20 y 21. Ganglios positivos en la linfadenectomía en relación con la carga tumoral del GC

7.7. Evaluación ganglionar preoperatoria

Las pruebas de imagen realizadas para valorar la respuesta a neoadyuvancia fueron fundamentales a la hora de decidir qué pacientes eran subsidiarias de realización de BSGC, ya que tan sólo las pacientes que no presentaron afectación axilar en dichas pruebas fueron candidatas para someterse a dicho procedimiento. De los 90 casos con axila negativa tras QTNA, 66 no mostraron afectación tumoral en el examen anatomopatológico definitivo del GC, lo que supone un valor predictivo negativo (VPN) global de las pruebas de imagen del 73.3%. La prueba que mejor identificó a las pacientes que no tenían afectación axilar fue la RM, con un VPN del 84.6%. La ecografía axilar fue capaz de clasificar correctamente a 43 de 59 pacientes (VPN = 72.9%); mientras que los peores resultados se obtuvieron con el uso combinado de ecografía junto con RM o PET-TAC, con un VPN del 66.7%. (Tabla 3).

	Eco	RM	Eco + RM o PET-TAC	Total
pN0	43	11	12	66
pN+	16	2	6	24
VPN	72.9%	84.6%	66.7%	73.3%

Tabla 3. Valor predictivo negativo de las pruebas de imagen tras neoadyuvancia

7.8. Recidiva de la enfermedad y mortalidad

Tras la intervención quirúrgica se realizó seguimiento en consulta de todas las pacientes para valorar necesidad de tratamientos adyuvantes y para la realización de pruebas de control. Durante el seguimiento de las pacientes se detectó recidiva de la enfermedad en 6 casos (6.6% del total), 5 en el periodo pre-protocolo (10% de las pacientes de este grupo) y 1 caso en el periodo post-protocolo (2.5%). En la figura 22 se muestra los casos de recidiva en ambos grupos, que no son comparables ya que el tiempo de seguimiento en las pacientes del grupo post-protocolo fue mucho menor, habiéndose intervenido la última paciente incluida en el estudio 3 meses antes de la obtención de los datos.

El tiempo medio desde la intervención hasta la detección de recidiva fue de 19.8 meses; 22.4 meses en el primer grupo y 7 meses en el único caso hasta la fecha en el segundo grupo.

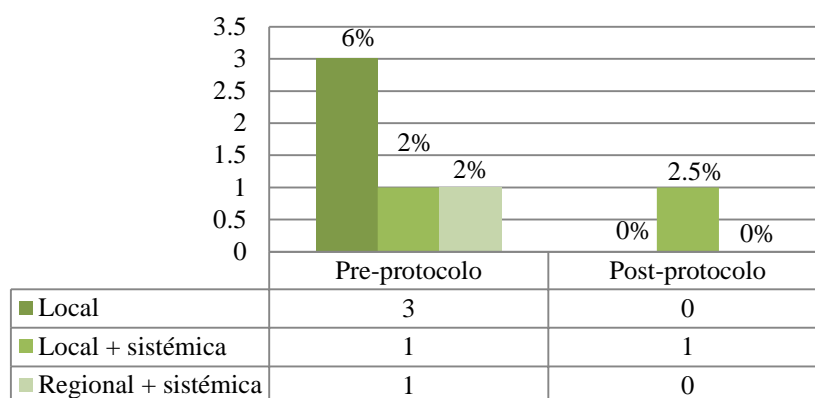


Figura 22. Recidiva de la enfermedad

Durante el seguimiento se han producido 2 fallecimientos asociados a la enfermedad, que implican una mortalidad del 2.2%. Las 2 pacientes fallecidas pertenecían al grupo pre-protocolo. En el primer caso la paciente sufrió recidiva tumoral regional y sistémica, con metástasis óseas, hepáticas y pulmonares. En el segundo caso, la paciente presentó recaída local y sistémica. En ambas pacientes se detectó la recidiva a los 8 meses de la intervención.

8. DISCUSIÓN

El estadiaje ganglionar axilar en el cáncer de mama es esencial para obtener información de valor pronóstico empleada en la planificación del tratamiento adyuvante. Históricamente el procedimiento empleado para el estadiaje axilar ha sido la linfadenectomía axilar (LA), sustituida por la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), técnica descrita al inicio de los años 90 (4). En mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos, sin afectación axilar, la BSGC posee una sensibilidad mayor del 88%, con una tasa de identificación del 97% y una tasa de falsos negativos inferior al 10%. Estudios como el NSABP B-32 (9), han demostrado que no existen diferencias en supervivencia ni en recaída axilar entre la BSGC y la LA. La linfadenectomía axilar continuó siendo el tratamiento para aquellas pacientes con GC metastatizado hasta la publicación del estudio ACOSOG Z0011(5), cuyos resultados avalan la omisión de LA en casos seleccionados.

Un escenario diferente se plantea en aquellos casos en que las pacientes reciben tratamientos sistémicos primarios. Si bien inicialmente la QTNA se utilizaba como tratamiento paliativo en casos de cáncer de mama inoperables al diagnóstico, algunas ventajas del tratamiento sistémico primario han hecho que sus indicaciones hayan aumentado progresivamente: la QTNA permite valorar *invivo* la quimiosensibilidad del tumor y la respuesta patológica al tratamiento se considera un marcador pronóstico subrogado, que puede lograr la infraestadificación de algunos tumores, favoreciendo la cirugía conservadora de la mama, o que trataría precozmente potenciales focos micrometastásicos(10).

La controversia actual es si cuando la QTNA logra la infraestadificación axilar es posible evitar la LA. Según la literatura, del 40 al 75% de las pacientes que tienen afectación axilar al diagnóstico (N+) presentan respuesta patológica completa (RPC) tras la neoadyuvancia (11). Este hallazgo ha favorecido la hipótesis de que tal vez la biopsia selectiva del ganglio centinela sea viable como herramienta para estadificar la enfermedad residual axilar, pudiendo omitir la LA y sus secuelas en gran número de pacientes.

Tradicionalmente se consideraba la QTNA como una contraindicación para la realización de BSGC, considerando que podía inducir cambios en el drenaje linfático, con obstrucción por émbolos tumorales, fibrosis o necrosis, lo que condicionaría una baja tasa de detección del GC. Los estudios realizados en pacientes con axila clínicamente negativa sometidas a QTNA resultaron prometedores en cuanto a tasa de identificación y falsos negativos, por lo que la mayoría de los centros han adoptado la realización de la BSGC en estos casos. Posteriormente se han publicado múltiples estudios encaminados a demostrar que la BSGC tras QTNA en pacientes con ganglios positivos previamente era factible, con unas tasas de detección y falsos negativos

aceptables, siendo los más relevantes los ensayos ACOSOG Z1071, el SENTINA y el SN FNAC, publicados entre 2013 y 2015 (12-14).

Otros autores como García-Novoa, han enfatizado la ausencia de metástasis axilares en los especímenes de LA en pacientes sometidas a QTNA. En el 34.5% de las pacientes intervenidas en el periodo 2010 – 2017 no obtuvieron ganglios patológicos, lo que reforzaría la hipótesis de que en estos casos realizar a LA sería innecesario (15).

Basándose en los datos de estos estudios, numerosos centros y guías clínicas incluyeron en su práctica la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante (6, 16). En este sentido, un estudio de la National Cancer Database de Estados Unidos realizado en 2017 (17), mostró un aumento del 40% en el uso de la BSGC en pacientes cN+ que habían recibido QTNA. Entre las pacientes que presentaron RPC axilar (el 39.5% de la cohorte), el uso de la biopsia del ganglio centinela para el estadiaje inicial de la axila pasó del 38.2% en 2012 al 58.4% en 2015. En este subgrupo el número de mujeres que evitaron la LA casi se duplicó, desde el 22.8% en 2012 al 42.2% de las pacientes en 2015. En 2019, Srour et al. publicaron un estudio que evaluaba la tendencia a la LA y la BSGC en pacientes cN+ al diagnóstico, antes y después de la publicación del ACOSOG y del SENTINA (17), hallando que en 2012 se realizó LA al 88.7% de las pacientes frente al 77.1% en 2015.

La principal preocupación en la realización de BSGC tras QTNA es la tasa de falsos negativos que puede gravar la técnica. Para optimizar los resultados deben cumplirse una serie de requisitos: la adecuada selección de pacientes, la adecuada valoración de la respuesta a QTNA y la optimización de la técnica de BSGC.

La BSGC en pacientes con ganglios positivos tratadas con QTNA no se recomienda a todas las pacientes. Aquellas que tienen una respuesta subóptima a la neoadyuvancia, con progresión, enfermedad estable o escasa disminución del tamaño del tumor primario no son buenas candidatas para la BSGC tras QTNA ya que tienen alto riesgo de que haya enfermedad nodal persistente. En este escenario, la LA continúa siendo una buena opción terapéutica que permite el estadiaje y el control local de la enfermedad.

El beneficio de la BSGC se da en aquellas pacientes que presentan respuesta patológica completa axilar. Por lo tanto, las mejores candidatas a esta cirugía son aquellas que tienen una buena respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante y que tienen mayor probabilidad de tener ganglios negativos patológicamente.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante, tanto en mama como en los ganglios axilares va ligada al subtipo tumoral. Los tumores HER-2 + o triple negativo tienen las tasas más altas de respuesta patológica completa tras neoadyuvancia (64.7% en HER-2 y 49.4% en cánceres triple negativo en el estudio ACOSOG Z1071) frente a los Luminal B, que con mayor frecuencia presentan respuesta incompleta (18, 19).

La adecuada selección de pacientes, por tanto, puede ayudar a minimizar los potenciales falsos negativos.

Es fundamental optimizar la técnica de BSGC, especialmente en pacientes N+ al diagnóstico; para que ésta resulte fiable y precisa (20). Para ello existen múltiples recomendaciones, que se citan a continuación:

- Realizar un estadiaje axilar cuidadoso antes de la neoadyuvancia con exploración clínica, eco, RM y PET-TAC.
- Realizar un adecuado marcaje con clip de los ganglios sospechosos en el momento de la biopsia, previamente al inicio de la QTNA.
- Realizar un re-estadiaje clínico preciso de la axila al completar la QTNA.
- Realizar un estudio preoperatorio radiológico adecuado con localización de los ganglios con clip, usando las técnicas disponibles (arpones o semillas radioactivas).
- Usar de doble trazador para identificar los ganglios centinela.
- Realizar un mapeo adecuado (adequate mapping) de la axila extirpando 3 o más GC y también los ganglios con clip.
- Realizar una evaluación radiológica intraoperatoria de los ganglios extirpados para verificar la extirpación de todos los ganglios con clip.
- Realizar una valoración anatomopatológica precisa de los ganglios usando tinciones inmunohistoquímicas para identificar pacientes con menor carga tumoral en el GC y que precisan LA igualmente.

Otro de los aspectos controvertidos es el momento de realizar la BSGC en pacientes candidatas a QTNA. Por una parte, realizar la BSGC antes del tratamiento neoadyuvante permite conocer el estado histológico ganglionar inicial pero puede dar lugar a la realización de LA en pacientes que tras QTNA habrían presentado infraestadiaje de la axila y en las que podría haberse omitido la linfadenectomía. Por otro lado, la mayoría de estudios apoyan la realización de la BSGC tras la neoadyuvancia ya que se postula que el estatus ganglionar tras el tratamiento sistémico primario es mejor predictor pronóstico que el estadio ganglionar inicial.

Sin embargo, algunos estudios defienden que tras el tratamiento neoadyuvante el drenaje linfático de la mama puede verse alterado y puede complicar la detección del ganglio centinela. En el SENTINA (13) estudiaron la tasa de detección en distintos escenarios, creando varios brazos de tratamiento. El brazo B estaba formado por pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico, a las que se realizaba BSGC antes de la neoadyuvancia. Si el resultado era positivo, tras la QTNA se realizaba una segunda BSGC. En este grupo la tasa de detección antes del tratamiento neoadyuvante era de 99.1% y del 60.8% en la segunda BSGC tras neoadyuvancia. En el brazo C se realizaba BSGC tras neoadyuvancia a aquellas pacientes que presentaban al diagnóstico axila clínicamente positiva confirmada mediante biopsia, obteniendo una tasa de detección del GC del 80.1%. Con estos resultados los investigadores concluyeron que la biopsia del ganglio centinela tras QTNA es menos fiable en comparación a la realizada previa a la neoadyuvancia.

En nuestro centro se comenzó a realizar la BSGC tras QTNA en 2014. Inicialmente la mayor parte de los casos eran pacientes N0 al diagnóstico, en las cuales la indicación de QTNA había sido el infraestadiaje tumoral. En 2017 se protocolizaron una serie de cambios en el procedimiento de biopsia de ganglio centinela, que incluían los arriba descritos, si bien no en su totalidad (colocación de clip en los ganglios sospechosos, uso de doble marcaje para la identificación de los ganglios centinela, obtención siempre que fuera posible de 2 o más GC, realización de estudio anatomopatológico intraoperatorio y realización de LA si se encontraba cualquier tipo de positividad, incluso células tumorales aisladas), observando tras ello un incremento del número de pacientes N+ sometidas a tratamiento sistémico primario a las que luego se realizaba BSGC. La BSGC se realizó de forma rutinaria tras haber recibido la paciente el tratamiento sistémico.

La BSGC tras neoadyuvancia ha sido evaluada en múltiples estudios, desde series retrospectivas hasta ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis. Según los datos aportados en la literatura la tasa de detección (TD) del ganglio centinela es muy variable, con cifras entre el 63 y el 100% (21).

En nuestro estudio la TD global fue del 90% (96% en el grupo pre-protocolo frente al 82.5% en el grupo post-protocolo), una cifra superior a la comunicada en estudios previos.

Uno de los factores a tener en cuenta al analizar la TD, es el estatus ganglionar al diagnóstico, que puede condicionar tasas de detección menores. Entre las pacientes N0 al diagnóstico la tasa de detección de nuestro estudio fue del 93.4%. Classe et al. (22) obtuvieron para este grupo de pacientes una TD del 94%, mientras que en el SENTINA (13) la TD en pacientes sin afectación axilar al diagnóstico fue del 99.1%.

Respecto a las pacientes con afectación axilar al diagnóstico (N+) las tasas de detección encontradas en la literatura son diversas. El grupo de Classe (22) halló una TD del 81%, en el estudio ACOSOG Z1071 (12) la TD global fue del 92.7%, el SENTINA (13) mostró una TD del 60.8%, y en el SN-FNAC (14) se obtuvo una TD del 87.6%. Como hemos mencionado, en nuestro estudio encontramos una TD del ganglio centinela en las pacientes N+ al diagnóstico del 82.8%, siendo esta cifra similar a lo comunicado por otros estudios.

La técnica más habitual para la detección del ganglio centinela consiste en la inyección en la mama de un trazador marcado con un isótopo radioactivo (en nuestro centro el radioisótopo utilizado es el tecnecio-99). El trazador migra a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios axilares y se acumula en el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de la mama, el denominado ganglio centinela. Durante la BSGC se utiliza una sonda para detectar la actividad del radioisótopo y poder identificar el GC. En algunos casos el mapeo y por tanto la identificación del ganglio centinela puede fallar. Uno de los motivos de fallo sería la infiltración por células tumorales del GC, que impediría la adecuada migración del trazador. Otro factor que puede alterar la migración del trazador es la fibrosis producida por la quimioterapia. Ambos factores podrían producir que el drenaje linfático fuese desviado hacia otros ganglios que no fuesen el verdadero centinela. Por ello se han estudiado distintas estrategias para optimizar el mapeo y mejorar la TD, siendo el doble marcaje con radioisótopo y colorante azul el abordaje más extendido, debido a los resultados favorables obtenidos. El colorante, tras ser inyectado en la mama, migra también por vía linfática, pero su menor peso molecular le haría progresar incluso por vasos linfáticos fibróticos o estenosados.

Boughey et al. (23) obtuvieron en el ACOSOG Z1071 una TD utilizando doble marcaje del 93.8% frente al 88.9% utilizando radioisótopo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Mejores resultados fueron obtenidos en el SENTINA (13), pasando de detectar ganglios centinela en el 77.4% de los casos solo con radioisótopo al 87.8% si realizaban doble marcaje. En el SN-FNC (14) la tasa de detección también mejoró con el uso de doble trazador, pasando del 88.6% al 96.7%.

Basándonos en la evidencia aportada por la literatura, una de las modificaciones introducidas en el protocolo de BSGC tras QTNA consistió en realizar doble marcaje del GC, aunque no obtuvimos diferencias significativas en la tasa de detección, siendo del 89.7% con el uso de radioisótopo frente al 90.6% utilizando además colorante azul.

La BSGC como método de estadiaje en la cirugía primaria del cáncer de mama precoz se considera una técnica adecuada ya que presenta una tasa de falsos negativos inferior al 10%. Uno

de los argumentos de los detractores de la realización de la biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia es la variabilidad en la tasa de falsos negativos (TFN) que han mostrado algunas investigaciones, con cifras que varían del 0 al 39% y que pueden llegar a ser prohibitivas (20). En la revisión sistemática realizada por Simons et al. (21) la TFN global fue del 17%, el estudio NSABP B-27 obtuvo un 10.7% de falsos negativos, en el ACOSOG Z1071 se detectó una TFN global del 12.6% y en el SN-FNAC del 8.4%.

Una de las formas de disminuir la TFN es incrementando el número de GC obtenidos. Ya el estudio NSABP B-32 (24) mostró como el número de GC extirpados influía significativamente sobre la TFN, que era del 17.1% cuando era solo 1, del 10% cuando se extirpaban 2 GC, del 6.9% si eran 3 y del 5.5% si se obtenían 4 GC. Igualmente sucede en la BSGC tras QTNA, como muestran los tres grandes ensayos de referencia en BSGC tras QTNA (12-14).

	TFN global	TFN con 1 GC	TFN con 2 GC
ACOSOG Z1071	14.2%	24.3%	18.5%
SENTINA	12.6%	18%	10%
SN-FNAC	8.4%	18.2%	4.9%

Es lo que se ha denominado mapeo adecuado (adequate mapping en la literatura anglosajona), que consiste en obtener al menos 2 o 3 GC, dependiendo de los estudios. Esto no siempre es posible, ya que no depende de la técnica quirúrgica sino de la migración de los trazadores.

De igual manera que el uso de doble mapeo, con isótopo y colorante, permite mejorar TD del ganglio centinela, también permite disminuir la TFN, ya que permite obtener un mayor número de GC. Así se observó en el ACOSOG Z1071 (23) donde la TFN pasó de ser del 20.3% usando un solo trazador al 10.8% con técnica de doble marcaje. En el SENTINA se registró una disminución de los falsos negativos del 16% al 8.6% y el SN-FNAC obtuvo una TFN del 5.2% usando doble marcaje frente al 16% usando un solo trazador.

En nuestra serie el número medio de GC fue de 1.38 por paciente (máximo 6), sin hallar diferencias en el grupo pre-protocolo (un solo trazador) o post-protocolo (mapeo dual). El número medio de ganglios centinela obtenidos fue algo menor a los resultados de los estudios analizados, donde describen una media de 2 a 4 GC extirpados (14, 25, 26).

Se realizó un mapeo adecuado en el 32.2% de las pacientes (29 casos), con resultados similares entre el grupo pre-protocolo y post-protocolo (32.0% frente a 32.5%), al utilizar un solo

trazador o doble marcaje (29.3% frente a 37.5%) o entre las pacientes N0 al diagnóstico (36.1%) frente a las pacientes N+ (24.1%). Nuestras cifras de mapeo adecuado se sitúan próximas a los porcentajes más bajos aportados por la literatura, donde el mapeo adecuado oscila entre el 34 y el 86% según las series (25, 27, 28). Algunos autores defienden que en caso de no poder realizarse un mapeo adecuado es necesario considerar la realización de linfadenectomía (25).

En nuestro estudio no fue posible valorar la TFN real ya que para ello habría sido necesario realizar LA a todas las pacientes, independientemente del resultado, y no era uno de los propósitos de nuestra investigación. Pero a la luz de lo publicado por otros autores, dado que el número medio de ganglios obtenidos por paciente es inferior a 2, con mapeo inadecuado en el 68% de los casos, deberíamos asumir que nuestra TFN superará el límite del 10% considerado como óptimo.

En la literatura se han descrito otras estrategias para disminuir la TFN como el uso de tinciones inmunohistoquímicas para detectar pequeños focos de enfermedad residual ganglionar. Considerar tanto las células tumorales aisladas (CTA) como las micrometástasis como afectación ganglionar disminuye la TFN. Por ejemplo, en el SN-FNAC, si no se hubieran considerado las CTA como afectación axilar, la TFN habría aumentado hasta el 13.3% (14). Aunque existe cierto debate sobre si el uso de IHQ para detectar enfermedad residual que en otros casos habría sido indetectable y mejorar la precisión de la BSGC tiene implicaciones pronósticas sobre la tasa de recidiva o puede dar lugar a sobretratamiento de estas mujeres (13, 21, 26).

Hemos analizado en nuestro estudio la tasa de falsos negativos de la evaluación anatomopatológica intraoperatoria. El estudio completo del ganglio centinela tras inclusión en parafina y el uso de técnicas IHQ permitieron detectar enfermedad residual que había pasado desapercibida en el 8.6% de las pacientes, y que fueron sometidas a linfadenectomía axilar en un segundo tiempo. En la literatura se describen TFN intraoperatorias del ganglio centinela que llegan hasta el 32 – 42% (29). Por ejemplo, Laws et al. (25) obtuvieron una TFN intraoperatoria del 37.8% en su estudio, observando que ésta era significativamente mayor en las pacientes con menor carga tumoral en el GC.

En la literatura, el uso de técnicas inmunohistoquímicas es inconstante y aleatorio intra y entre-estudios, por lo que es difícil diseñar conclusiones definitivas acerca de su utilidad (18, 21).

Considerando tanto las células tumorales aisladas como las micrometástasis enfermedad residual ganglionar, se detectó afectación ganglionar en el 22.9% de las pacientes del grupo pre-protocolo y en el 30.3% de las pacientes del periodo post-protocolo, que suponen el 25.9% del global de casos. Se detectaron macrometástasis en el 12.3% de los casos, micrometástasis en el

8.6% y en el 4.9% se identificaron CTA. De estas 21 pacientes, se realizó LA a todas ellas excepto a una paciente del periodo pre-protocolo que presentó micrometástasis en el estudio anatomopatológico.

Además de las 20 pacientes con afectación del GC, se sometió a linfadenectomía axilar a las 9 pacientes a las que no se pudo realizar BSGC porque presentaron fallo del mapeo. Como se ha expuesto previamente, uno de las causas del fallo de mapeo es la infiltración por células tumorales del ganglio centinela, que impide la adecuada migración del trazador a través de los vasos linfáticos. Éste podría haber sido el motivo del fallo en el mapeo en 5 pacientes (5.5% del total de casos) en las que posteriormente se hallaron ganglios con infiltración tumoral en la LA.

En total, se realizó LA a 29 pacientes, lo que supone un 32.2% de la cohorte, por lo que se evitó la linfadenectomía axilar en 67.8% de las pacientes, que pocos años antes no habrían sido candidatas a realizar BSGC. Recordemos que el propósito de la realización de BSGC tras QTNA es poder obviar la LA, ya que ésta tiene una morbilidad significativa, con 20-30% de complicaciones y riesgo de linfedema crónico del miembro superior en 1 de cada 4 pacientes.

El estándar de tratamiento para las pacientes con ganglio centinela positivo es la linfadenectomía axilar junto con la radioterapia (RT) regional. Existe poca evidencia sobre la posibilidad de obviar la LA y poder realizar tan solo RT axilar completa en las pacientes previamente sometidas a QTNA, por lo que actualmente están en marcha diferentes estudios que están siguiendo esta línea de investigación.

En 2014 se publicó el estudio AMAROS (30), un ensayo aleatorizado que comparaba la linfadenectomía axilar frente a RT en pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico, en las que se detectaban ganglios centinela positivos en la cirugía primaria (no tras QTNA). Los investigadores observaron que el control axilar a 5 años era similar entre los dos grupos, con tasas de recidiva axilar del 0.43% en el grupo de LA frente a 1.19% en las pacientes que recibieron RT, con menores cifras de morbilidad en este último.

En el momento actual se están llevando a cabo los ensayos NSABP B-51 (31) y ALLIANCE A011202 (32) cuyo objetivo es determinar si la RT regional como tratamiento único no es inferior a la LA en pacientes con CG positivo tras QTNA, en términos de recidiva y supervivencia.

Uno de los métodos para documentar tras la QTNA que se ha encontrado un ganglio que era positivo al diagnóstico es mediante la identificación de los cambios histológicos producidos por el tratamiento en los ganglios.

Aunque es cierto que se desconoce si todos los ganglios que alcanzan RPC muestran signos histológicos de los efectos del tratamiento neoadyuvante, la exéresis de ganglios con cambios postneoadyuvancia podría indicar que se ha extirpado un ganglio que inicialmente presentaba afectación neoplásica, sin necesidad de marcarlo. La significación de la ausencia de efectos asociados al tratamiento en los ganglios de pacientes N+ al diagnóstico no se conoce, por lo que la ausencia de efectos del tratamiento en los ganglios centinela no es actualmente indicación de LA.

En 2016 se publicó una investigación llevada a cabo por Barrio et al. en la cual evaluaban la frecuencia con la que detectan cambios asociados al tratamiento neoadyuvante en los ganglios que presenta respuesta patológica completa tras neoadyuvancia (33). En este estudio detectaron cambios asociados al tratamiento en el 94% de las pacientes, observando que más del 90% de las pacientes con metástasis ganglionares antes de la neoadyuvancia y que posteriormente presentaron RPC tenían cambios histológicos debidos al efecto del tratamiento. Al analizar distintas variables obtuvieron que los cambios debidos al efecto de la neoadyuvancia eran más frecuentes en pacientes con tumores HER-2+ o triple negativo (96%) frente a aquellas con tumores con receptores hormonales (83%). Igualmente observaron que los cambios por efecto de la neoadyuvancia eran más frecuentes en pacientes con respuesta completa en la mama frente a las pacientes sin respuesta completa (97% frente al 89%). Estos hallazgos sugieren que la ausencia de cambios asociados al tratamiento está relacionada con una diferencia biológica en la respuesta ganglionar al tratamiento.

Nuestros datos muestran que se detectaron cambios relacionados con el tratamiento neoadyuvante en los ganglios centinela del 45.8% de las pacientes que presentaban afectación axilar al diagnóstico, aunque no se estudiaron los posibles factores que pudieron influenciar este hallazgo.

Se estudió también el número de mujeres sin afectación axilar al diagnóstico que presentaron cambios relacionados con la neoadyuvancia en los ganglios centinela, obteniendo cambios debidos a la neoadyuvancia en los ganglios centinela del 10% de las mujeres sin afectación ganglionar al diagnóstico. Como es de suponer, aquellos ganglios que no presentan infiltración tumoral no deberían presentar cambios debidos a la terapia neoadyuvante en el estudio histológico, y es posible que estas pacientes presentaran afectación tumoral ganglionar al diagnóstico que pasó desapercibida.

El método óptimo para seleccionar a las pacientes que se pueden beneficiar de la BSGC como técnica de estadificación axilar tras quimioterapia neoadyuvante no está claro y es muy variable en la práctica clínica (25), desde autores que defienden que la exploración clínica mediante palpación

axilar podría ser suficiente hasta aquellos que abogan por la combinación de distintas pruebas de imagen. Aunque se ha llegado a describir que el uso combinado de ecografía junto con RM y PET-TAC tiene una sensibilidad del 81% y un valor predictivo negativo del 28 al 48%, la National Comprehensive Cancer Network reconoce que es difícil valorar la respuesta ganglionar a la neoadyuvancia y recomienda la exploración clínica combinada con las pruebas de imagen que estuvieran alteradas en el momento del estadiaje inicial.

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue valorar la precisión de las pruebas de imagen utilizadas para la evaluación ganglionar preoperatoria tras el tratamiento neoadyuvante, hallando que el uso de las distintas pruebas de imagen fue cambiante. En nuestro centro la prueba de imagen más utilizada fue la ecografía axilar, realizada en el 65.5% de los casos, la RM se utilizó en el 14.4% de las pacientes y en el resto de casos se decidió realizar combinación de la ecografía axilar con RM, PET-TAC o ambas.

En cuanto al poder para detectar con éxito aquellas pacientes que no presentaban afectación axilar, la prueba con mejor valor predictivo negativo (VPN) fue la RM, con un VPN del 84.6%, seguida de la ecografía con un VPN del 72.9% y por último, el peor resultado se obtuvo al utilizar combinación de distintas pruebas de imagen, con un VPN del 66.7%.

En referencia a la ecografía axilar, distintos estudios han evaluado su utilidad para predecir el estatus ganglionar axilar tras QTNA. Los investigadores del SN-FNAC estudiaron la precisión de la ecografía, obteniendo una sensibilidad del 52.8%, especificidad del 78.3% y un VPN del 46.2%, cifra bastante inferior a la obtenida en nuestro estudio (34). De las pacientes que presentaban ecografía con hallazgos patológicos, el 82.5% tenía ganglio axilares con enfermedad residual en el estudio histológico mientras que entre las pacientes con ecografía normal tras neoadyuvancia el 53.8% presentaron ganglios positivos en el examen anatomopatológico. Según los autores, si la ecografía axilar se utilizara para reemplazar a la BSGC como método de estadiaje tras neoadyuvancia, estaría asociada a un TFN del 47.2%. En conjunto, la sensibilidad de la eco axilar preoperatoria en los estudios disponibles oscila entre el 37 y 100%, la especificidad entre el 69 y 92%, con una precisión en torno al 65% y un VPN del 48% (35).

La RM como prueba de imagen tras neoadyuvancia ha sido valorada por Moo et al. (36) de las pacientes a las que se realizó RM, el 30% presentaba ganglios con apariencia anormal en la prueba de imagen y de éstas, el 58% tuvo GC positivos, por lo que podría haberse realizado LA innecesariamente en el 42% de las mujeres que tenían una RM alterada. En la investigación no encontraron diferencias en la frecuencia de ganglios centinela positivos en el estudio anatomopatológico definitivo basándose en el hecho de que se realizara solamente exploración

física tras la neoadyuvancia o si se complementaba con RM. La RM como prueba de estadiaje tras QTNA tuvo una sensibilidad del 38%, una especificidad del 76% y una precisión global para predecir el estatus ganglionar del 58%.

Existe confusión respecto al método apropiado para valorar la axila tras QTNA. La exploración clínica se ha mostrado históricamente como una herramienta con poca precisión para predecir la enfermedad residual en la mama tras la neoadyuvancia. En la axila, presenta un VPN bajo que varía entre el 38 – 74%. En el SN-FNAC obtuvieron un VPP del 89% de la exploración clínica para detectar la enfermedad residual, por lo que mientras que la exploración no se puede utilizar para predecir la RPC, algunas investigaciones defienden que es un método útil para seleccionar a aquellas pacientes con más probabilidad de tener enfermedad residual ganglionar y que por lo tanto no serían candidatas a realizarse biopsia del ganglio centinela.

La evidencia actual sobre la utilidad y precisión de las distintas pruebas de imagen presenta resultados muy variables, sin poder llegar a determinar cuál es la herramienta idónea para monitorizar la respuesta a la neoadyuvancia. Nuestra investigación obtuvo los mejores resultados mediante el uso de RM, aunque debido al pequeño volumen de casos no se pueden obtener conclusiones definitivas por lo que serían necesarios nuevos estudios prospectivos sobre este argumento.

El abordaje combinado mediante ecografía axilar y biopsia percutánea por PAAF o BAG de los ganglios anormales en la ecografía tiene una sensibilidad del 65 al 86% y una especificidad del 96 – 100% (37). La correlación entre los ganglios identificados inicialmente mediante ecografía y los GC identificados durante la cirugía todavía no se ha evaluado por completo. Nathanson et al. (38) obtuvieron una correlación entre los ganglios identificados por biopsia percutánea y aquellos extirpados en la BSGC del 78%. Este estudio sugería que en la mayoría de casos los ganglios extirpados durante la biopsia del ganglio centinela incluyen los ganglios que fueron identificados inicialmente mediante ecografía y biopsia percutánea. Aun así, la concordancia no es del 100% y en ocasiones el ganglio identificado como patológico inicialmente no forma parte de los GC.

Es lógico pensar que el mejor ganglio para valorar la respuesta a la QTNA es aquel en el que se ha confirmado la presencia de metástasis al inicio. Con el objetivo de poder identificar durante la cirugía el ganglio biopsiado al diagnóstico se comenzó a realizar el marcaje con clip de los ganglios que inicialmente eran patológicos. La colocación del clip puede ser realizada en dos momentos distintos. El clip puede ser colocado en el momento en que se realiza la biopsia percutánea, aunque al no tener en ese momento un diagnóstico histológico de certeza es posible

que el clip se coloque en un ganglio no patológico. La alternativa consiste en colocar el clip en un segundo procedimiento una vez obtenido el resultado anatomopatológico aunque de esta manera se corre el riesgo de colocar el clip en un ganglio distinto al biopsiado.

En un grupo de pacientes del estudio ACOSOG Z1071 se colocó clip en los ganglios con metástasis al diagnóstico, por lo que tras la publicación del ensayo clínico realizaron un estudio para conocer los resultados obtenidos en esta cohorte y analizar si existían diferencias con los resultados globales (37). De las pacientes que conformaban la investigación inicial, se colocó clip en la axila al diagnóstico en el 24.3% de los casos. Se consiguió identificar el clip durante la cirugía o en el examen histológico en el 83% de las pacientes. De éstas, el ganglio con clip fue uno de los GC en el 75.9% de los casos mientras que en el 24.1% restante el ganglio con clip fue identificado en la pieza de linfadenectomía axilar.

En los 107 casos que se consiguió identificar el ganglio con clip como uno de los GC la TFN de la BSGC fue del 6.8%, por lo que la colocación de clip ayudó a mejorar la TFN global. Observaron además que al aumentar el número de ganglios centinela extirpados, aumentaba el número de casos en los que el ganglio con clip se hallaba entre los ganglios centinela. En el 47.7% de estas pacientes el ganglio con clip presentó afectación metastásica y casi en la mitad de estos casos el ganglio marcado con clip fue el único ganglio positivo de la axila. Entre los casos en que el ganglio con clip no presentó afectación neoplásica, los ganglios de la linfadenectomía axilar fueron negativos en el 87% de las pacientes. El ganglio con clip reflejó el estado general de la axila en el 93% de los casos.

Al realizar las modificaciones en el protocolo de biopsia de ganglio centinela tras neoadyuvancia en nuestro centro, se introdujo la colocación de clip en los ganglios axilares positivos al diagnóstico como herramienta para mejorar la tasa de detección y disminuir los falsos negativos. A pesar de ello, el uso de esta estrategia fue inconstante y se colocó clip en el ganglio biopsiado en tan solo el 47.4% de las pacientes con afectación axilar al diagnóstico del grupo post-protocolo. Los resultados en cuanto a la identificación del ganglio con clip tampoco fueron óptimos, ya que éste fue detectado durante la intervención quirúrgica únicamente en el 33.3% de los casos (3 pacientes), coincidiendo en 2 de ellas con uno de los GC. Durante el examen histológico se identificó el clip en 2 casos aunque uno de ellos ya había sido identificado durante la BSGC. Por lo tanto, el clip se consiguió identificar en el 44.5% de los casos en los que fue colocado.

El poder identificar durante la cirugía los ganglios que presentan metástasis al diagnóstico y realizar una exéresis dirigida de estos ganglios junto con la BSGC está siendo objeto de estudio de distintas investigaciones. En los últimos años han surgido múltiples procedimientos de marcaje

de los ganglios biopsiados al diagnóstico cuyo objetivo es poder identificar estos ganglios “diana” marcados en el momento de la cirugía.

El ensayo clínico ILINA (39) tuvo como objetivo el evaluar la viabilidad de la exéresis de los ganglios con clip guiada mediante ecografía intraoperatoria en el momento de la realización de la BSGC. Previamente a la neoadyuvancia colocaron un clip metálico tipo Hydromark en el ganglio en que se realizó la biopsia percutánea. Tras la neoadyuvancia se realizó una ecografía preoperatoria para observar si la paciente presentaba respuesta ganglionar y para poder identificar el clip en la axila. En un 4.4% de los casos no pudieron detectar el clip en la ecografía preoperatoria. Las pacientes que presentaron respuesta patológica completa fueron sometidas a BSGC, excisión del ganglio con clip eco-guiada y LA. Fue posible extirpar el ganglio con clip en el 100% de las pacientes en las que se había visualizado el clip en la ecografía preoperatoria. En el 77% de los casos el ganglio con clip coincidió con uno de los GC, y de las 68.6% pacientes que presentaron enfermedad axilar residual en el 75% el ganglio centinela era también el ganglio con clip. La TFN del procedimiento ILINA fue del 4.1% y tuvo una precisión global del 97.1%.

Los resultados del estudio fueron prometedores aunque presenta algunas limitaciones: el estudio contaba tan solo con 46 participantes, es necesario que los cirujanos tengan experiencia en la realización de ecografía intraoperatoria axilar y por último, es necesario que el patólogo sea informado del uso de clips Hydromark ya que en ocasiones producen una reacción a cuerpo extraño que puede llegar a ser confundida con enfermedad neoplásica.

Otra herramienta para facilitar la detección de los ganglios portadores de clip consiste en la colocación de semillas de I^{125} en dichos ganglios. Siguiendo este concepto han surgido dos procedimientos que hasta la fecha presentan excelentes resultados.

En 2016 el grupo de Caudle publicó un estudio prospectivo sobre la técnica denominada TAD (Targeted Axillary Dissection) (40). La técnica se basaba en la colocación de una semilla de I^{125} unos días antes de la intervención quirúrgica en el ganglio portador de clip. Durante el procedimiento quirúrgico se utilizó una sonda para detectar tanto la semilla radioactiva como el GC. La asociación de TAD y BSGC obtuvo una TFN del 1.4%, frente al 10.1% si solo se realizaba BSGC y 4.2% si únicamente se extirpaba el ganglio con clip. En un 23% de los casos el ganglio marcado con clip no correspondía con uno de los GC.

La técnica MARI (Marking Axillary lymph nodes with Radioactive Iodine seeds) es otro de los procedimientos basados en el uso de semillas de I^{125} (41). Posee dos grandes diferencias respecto a la técnica TAD. La primera, el momento de colocación de la semilla de I^{125} en el ganglio metastásico, que se realizó antes de recibir el tratamiento neoadyuvante. La segunda

diferencia fue que en esta técnica tan solo se extirpaban los ganglios marcados con semilla radioactiva, sin realizar biopsia del ganglio centinela. En la investigación llevada a cabo por Donker et al. la tasa de identificación del ganglio MARI fue del 97%, con una TFN del 7%, un VPN del 83.3% y una precisión global del 95%. La principal desventaja de esta técnica es que las mujeres son portadoras de material radioactivo durante un largo periodo de tiempo.

Tras la publicación del procedimiento MARI dos estudios han analizado la precisión de la combinación de la BSGC con el MARI (21). En el estudio realizado por Caudle la tasa de detección fue del 100%, obteniendo una TFN del 2% y una concordancia del ganglio centinela con el ganglio MARI en el 77% de los casos. En el estudio del grupo de Siso la TFN fue del 4%.

A finales del año 2019 Custodio Rebollo Aguirre et al. publicaron su experiencia inicial en la realización del procedimiento combinado de marcaje del ganglio axilar positivo biopsiado con semilla de I^{125} y BSGC tras neoadyuvancia (42). Entre 2017 y 2019 realizaron el procedimiento en 16 pacientes, colocando la semilla de I^{125} en el ganglio positivo antes de la neoadyuvancia en 10 pacientes y tras la neoadyuvancia en las 6 mujeres restantes. Detectaron tanto el ganglio marcado como el ganglio centinela en el 93.7% de las pacientes y en el 66.6% de los casos el ganglio marcado coincidió con uno de los GC. En todos los casos el examen histológico del ganglio marcado predijo correctamente el estatus axilar postneoadyuvancia.

Dado que la evidencia sobre este procedimiento combinado es actualmente limitada, se está llevando a cabo un gran estudio prospectivo multicéntrico. El estudio RISAS (Radioactive Iodine Seed localization in the Axilla with the Sentinel node procedure) pretende validar la combinación de las técnicas MARI y GC como herramienta para la estadificación tras quimioterapia neoadyuvante (43).

Con la idea de evitar el uso de componentes radioactivos se realizó un pequeño ensayo prospectivo que proponía facilitar la detección del ganglio portador de clip mediante la colocación de un arpón guiado por ecografía o mamografía (44). Detectaron el ganglio diana marcado con clip tras la neoadyuvancia en el 83.3% de las mujeres y localizaron con un arpón el ganglio diana en el 80% de los casos, con una tasa de detección del ganglio diana del 70.8%. Debido a los resultados subóptimos obtenidos, los autores concluyeron que la localización mediante el marcaje con arpón del ganglio portador de clip no es un procedimiento adecuado para implementar en la práctica clínica.

Otra técnica actualmente en estudio que pretende evitar el uso de semillas radioactivas es la colocación de semillas magnéticas (Magseed) en los ganglios con afectación metastásica antes del tratamiento neoadyuvante (45, 46).

Por último, otra de las alternativas descritas para la identificación del ganglio metastásico es el tatuaje con colorante de carbón. Esta técnica se está estudiando actualmente en dos ensayos el TATTOO y el pre-ATNEC (47, 48).

La investigación y validación de distintas estrategias para poder identificar durante el procedimiento quirúrgico aquellos ganglios confirmados como metastásicos al diagnóstico y que presentan respuesta a la quimioterapia es un tema de gran importancia en la actualidad. La identificación precisa de los ganglios diana puede ser en el futuro un importante componente del manejo axilar personalizado tras la neoadyuvancia en cáncer de mama. Actualmente existen algunos problemas técnicos como la posibilidad de que el clip se movilice tras la neoadyuvancia y sea complicado detectarlo o el debate sobre el número de ganglios que deben ser marcados en el caso de observar más de un ganglio sospechoso. Los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando actualmente podrían ser fundamentales a la hora de decidir que técnica escoger para la biopsia dirigida de ganglios axilares.

En la cohorte de nuestro estudio se observó recidiva de la enfermedad tumoral durante el seguimiento postoperatorio en el 6.6% de las pacientes. Entre las pacientes intervenidas en el periodo pre-protocolo (hasta diciembre de 2017) la tasa de recidiva fue del 10%, observando que el tiempo medio desde la intervención hasta la detección de la enfermedad fue de 19.8 meses. En el grupo post-protocolo se detectó recidiva de la enfermedad en un único caso (2.5% de las pacientes), a los 7 meses de la intervención. Es de destacar que solo una de las recidivas ha sido regional, esto es, en los ganglios axilares. Las cifras obtenidas en los dos grupos no son equiparables ya que el periodo de seguimiento hasta la actualidad de algunas pacientes ha sido de 5 años mientras que el de otras pacientes ha sido de escasamente 5 meses. Por lo tanto sería conveniente estudiar más adelante la recidiva en este grupo de mujeres que actualmente han tenido un periodo de seguimiento breve.

Los estudios que valoran la recidiva de la enfermedad a medio-largo plazo en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante y posteriormente se les ha realizado BSGC son escasos. Ling (26) describió un control de la enfermedad regional a 3 años equiparable entre aquellas pacientes a las que se realizó BSGC (90.2% de las pacientes) frente a aquellas que se sometieron a BSGC y LA (95%), observando recidiva regional en el 5.6% de las pacientes.

El grupo de Nogi (49) publicó un estudio retrospectivo en el cual comparaba los resultados de una serie de casos de pacientes sin afectación axilar al diagnóstico sometidas a QTNA y a BSGC frente a un grupo de pacientes sin enfermedad ganglionar al diagnóstico y que no recibieron quimioterapia neoadyuvante. El tiempo de seguimiento medio fue de 51 meses y se detectó recidiva ganglionar en el 0.6% de las pacientes que no habían recibido neoadyuvancia mientras que entre las pacientes que se sometieron a neoadyuvancia no se detectó ningún caso de recidiva.

En relación a las pacientes que presentan afectación axilar al diagnóstico, en el estudio de Galimberti et al. (50) el tiempo de seguimiento medio fue de 61 meses y se objetivó recidiva de la enfermedad en un caso (0.7%). Respecto a la supervivencia, la tasa global a 5 años fue de 90.7% para toda la cohorte, con una tasa de supervivencia del 93.3% en aquellas pacientes sin afectación axilar al diagnóstico y del 86.3% en aquellas que si presentaban enfermedad tumoral axilar al diagnóstico.

A pesar de que los datos sobre la seguridad oncológica al omitir la linfadenectomía axilar en aquellas pacientes que reciben quimioterapia adyuvante son escasos, la tendencia a realizar biopsia del ganglio centinela ha ido en aumento. Los estudios publicados recalcan la importancia de la técnica quirúrgica a la hora de mejorar la precisión del procedimiento y disminuir la tasa de falsos negativos, que pueden llegar a tener resultados similares a los obtenidos al realizar la cirugía primaria.

Para mejorar la detección durante el procedimiento quirúrgico de aquellos ganglios que presentaban afectación neoplásica al diagnóstico se están llevando a cabo ensayos clínicos que pretenden validar distintas técnicas de identificación que probablemente cambien la técnica de BSGC tal como se conoce hoy en día.

9. **CONCLUSIONES**

1. La tasa de detección global del ganglio centinela en nuestra serie es adecuada, acorde a los resultados hallados en la literatura. Sin embargo, contrariamente a lo publicado por otros autores, el uso de doble marcaje no ha supuesto una mejoría estadísticamente significativa en la detección del ganglio centinela. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que en el segundo periodo existe una mayor proporción de tumores con afectación axilar al diagnóstico, lo que condiciona y disminuye la tasa de detección según se ha observado en otras series publicadas.
2. Pese a las modificaciones realizadas en el protocolo de nuestro centro, no se ha conseguido aumentar el número medio de ganglios centinela obtenidos durante la cirugía, y éste continúa siendo inferior a dos, con un mapeo adecuado en tan solo el 32% de las pacientes. Este hecho hace presumir que la tasa de falsos negativos de nuestra serie podría ser superior al 10%, cifra a partir de la cual se considera que el número de falsos negativos es excesivo.
3. No se ha logrado con éxito la implementación de la colocación de clip antes del tratamiento neoadyuvante como procedimiento para localizar el ganglio metastásico. Por una parte, esta herramienta se utilizó en menos de la mitad de los casos en los que estaba indicada. Por otro lado, no se logró identificar el clip ni durante la cirugía ni durante el examen histológico en la mayoría de casos. Por lo tanto, creemos oportuno el uso de estrategias de marcaje adicionales (semillas radioactivas, trazadores magnéticos,...), asegurando su utilización cuando están indicadas.
4. Se ha observado que la ecografía no es la prueba de imagen óptima para la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante. En algunos casos estadificados como N0 tras la quimioterapia neoadyuvante, se observaron cambios debidos a la quimioterapia en el examen anatomopatológico, lo que significa que la ecografía podría haber infraestadificado a algunas pacientes. Con estos hallazgos sería conveniente valorar el uso de otras técnicas de imagen como método para valorar la respuesta al tratamiento quimioterápico.
5. Parece pertinente introducir nuevas modificaciones en el protocolo en cuanto al método de evaluación de la respuesta (valorar RM), a la incorporación de estrategias para la identificación del ganglio con clip, y a la valoración de LA si no se logra el mapeo adecuado.

6. Uno de los puntos positivos la investigación fue que se obtuvo una baja tasa de falsos negativos intraoperatorios, si comparamos nuestros resultados con los aportados por la literatura.
7. Gracias a la realización de biopsia del ganglio centinela, la linfadenectomía axilar se pudo evitar en dos tercios de las pacientes, evitando también las secuelas que asocia esta intervención.
8. A pesar de que pensamos que la tasa de falsos negativos del ganglio centinela podría ser superior al 10%, se han observado pocas recidivas locales, por lo que presumiblemente, aunque la tasa de falsos negativos sea elevada, ésta no tenga repercusión en la recidiva ni en la supervivencia.

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones de la investigación es que se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico. Debido a las limitaciones temporales para la realización del trabajo no fue posible realizar un estudio prospectivo ni fue posible realizar un adecuado seguimiento a medio-largo plazo en alguno de los casos.

Debido a que en nuestro centro la biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante comenzó a realizarse hace pocos años, el tamaño muestral del estudio es limitado.

Otra limitación fue la imposibilidad de obtener la tasa de falsos negativos real de nuestra cohorte de pacientes, ya que la realización de linfadenectomía axilar dependía del resultado del ganglio centinela y no era obligado realizarla en todas las pacientes.

Por último, se observó que las modificaciones realizadas en el protocolo de biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante no fueron aplicadas con uniformidad en todos los casos, lo que podría haber modificado los resultados del estudio.

11. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Las cifras del cáncer en España 2020: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); [14/3/2020]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
2. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. In: Burstein HJ, editor. Waltham, MA: UpToDate.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8.
5. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(3):426-32.
6. Ruano Perez R, Rebollo Aguirre AC, Garcia-Talavera San Miguel P, Diaz Exposito R, Vidal-Sicart S, Cordero Garcia JM, et al. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *REV Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(1):63-70.
7. Martínez Y. Biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante. Nuestra experiencia [TFM]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2018.
8. Blesa HCUL. Procedimiento del Ganglio Centinela en Cáncer de mama. 2019. p. 8.
9. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.
10. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
11. Caudle AS, Kuerer HM. Targeting and limiting surgery for patients with node-positive breast cancer. *BMC Med*. 2015;13:149.
12. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
13. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
14. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-64.
15. Garcia-Novoa A, Acea-Nebril B, Casal-Beloy I, Bouzon-Alejandro A, Cereijo Garea C, Gomez-Dovigo A, et al. The decline of axillary lymph node dissection in breast cancer. Evolution of its indication over the last 20 years. *Cir Esp*. 2019;97(4):222-9.
16. Gandhi A, Coles C, Makris A, Provenzano E, Goyal A, Maxwell AJ, et al. Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy - Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK



- Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(9):664-668
17. Srour MK, Tseng J, Luu M, Alban RF, Giuliano AE, Chung A. Patterns in the Use of Axillary Operations for Patients with Node-Positive Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3305-11.
 18. Boughey JC. Identifying Residual Nodal Disease in Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(12):3794-7.
 19. Neola B, Puppio B, Marino G, La Torre G. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection on patients undergoing neoadjuvant therapy? Outcomes of a retrospective study. *Ann It Chir*. 2019;90:292-6.
 20. Franceschini G. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in patients with pre-treatment node-positive: Recommendations to optimize the performance. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(1):216-7.
 21. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(3):432-42.
 22. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):726-32.
 23. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;261(3):547-52.
 24. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(10):881-8.
 25. Laws A, Hughes ME, Hu J, Barry WT, Dominici L, Nakhliis F, et al. Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(12):3846-55.
 26. Ling DC, Iarrobino NA, Champ CE, Soran A, Beriwal S. Regional Recurrence Rates With or Without Complete Axillary Dissection for Breast Cancer Patients with Node-Positive Disease on Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy. *Adv Radiat Oncol*. 2019;5(2):163-70.
 27. Wong SM, Weiss A, Mittendorf EA, King TA, Golshan M. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3517-25.
 28. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3467-74.
 29. Brown AS, Hunt KK, Shen J, Huo L, Babiera GV, Ross MI, et al. Histologic changes associated with false-negative sentinel lymph nodes after preoperative chemotherapy in patients with confirmed lymph node-positive breast cancer before treatment. *Cancer*. 2010;116(12):2878-83.

30. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
31. Mamounas EP, Bandos H, White JR, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SF, et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). In: *Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(4 Suppl):Abstract nr OT2-03-02.
32. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901094>.
33. Barrio AV, Mamtani A, Edelweiss M, Eaton A, Stempel M, Murray MP, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3475-80.
34. Morency D, Dumitra S, Parvez E, Martel K, Basik M, Robidoux A, et al. Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4337-45.
35. Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, Paluchowski P, Krawczyk N, Marx M, et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):341-53.
36. Moo TA, Jochelson MS, Zabor EC, Stempel M, Raiss M, Mamtani A, et al. Is Clinical Exam of the Axilla Sufficient to Select Node-Positive Patients Who Downstage After NAC for SLNB? A Comparison of the Accuracy of Clinical Exam Versus MRI. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4238-43.
37. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016;263(4):802-7.
38. Nathanson SD, Burke M, Slater R, Kapke A. Preoperative identification of the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(11):3102-10.
39. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(3):784-91.
40. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, 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(10):1072-8.
41. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378-82.

42. Custodio Rebollo Aguirre A, Sanchez Sanchez R, Gonzalez Jimenez AD, Culianez Casas M, Mendoza Arnau I, Rashki M, et al. Procedimiento combinado de marcaje del ganglio axilar positivo biopsiado con semilla de yodo-125 y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cancer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2020;39(2):75-83
43. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(5):399-402.
44. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1307-11.
45. Garcia-Moreno JL, Benjumeda-Gonzalez AM, Amerigo-Gongora M, Landra-Dulanto PJ, Gonzalez-Corena Y, Gomez-Menchero J. Targeted axillary dissection in breast cancer by marking lymph node metastasis with a magnetic seed before starting neoadjuvant treatment. *J Surg Case Rep*. 2019;2019(11):rjz344.
46. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT03038152, Magseed Magnetic Marker in Locating Axillary Lymph Nodes in Patients With Breast Cancer Undergoing Surgery; 2017 Jan 31; [about 7 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03038152>
47. Hartmann S, Stachs A, Kühn T, Winckelmann A, de Boniface J, Gerber B, et al. Abstract OT3-01-01: Feasibility of carbon tattooing for targeted lymph node biopsy in breast cancer patients treated by primary systemic therapy (TATTOO trial). *Cancer Research*. 2020;80(4 Supplement):OT3-01-.
48. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT03640819, Preoperative Tattooing of Biopsied Axillary Node in Breast Cancer (pre-ATNEC); 2018 Aug 21; [about 6 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03640819>
49. Nogi H, Uchida K, Mimoto R, Kamio M, Shioya H, Toriumi Y, et al. Long-Term Follow-Up of Node-Negative Breast Cancer Patients Evaluated via Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(8):644-9.
50. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(3):361-8.

12. ANEXOS

Anexo 1. Acuerdo de confidencialidad y finalidad de uso en estudios de investigación de información confidencial.

 GOBIERNO DE ARAGON Departamento de Sanidad		 salud servicio aragonés de salud HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESÁ" Avda. San Juan Bosco, 15 50009-ZARAGOZA	
Título del Proyecto: "BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA UNIDAD DE MAMA DEL HCU LOZANO BLESÁ"			
Nombre del Responsable: MARIA ISABEL VALERO LÁZARO		Categoría profesional: MIR 1	
Dirección: C/ALFONSO X EL SABIO Nº2 12-C	Teléfono de contacto: 649739857	E-mail de contacto: isa.valero6@gmail.com	
Tutor del Proyecto: (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja) MARIA DOLORES ARIBAS DEL AMO, MÉDICO ADJUNTO, HCU LOZANO BLESÁ, CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO			
Tipo de Proyecto:			
<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input type="checkbox"/> Tesina	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar	
<input type="checkbox"/> Comunicación	<input type="checkbox"/> Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/> Otros TFM	
Resumen: (máximo 300 palabras)			
1.- Justificación: La afectación axilar es uno de los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama. Actualmente, supone un criterio de quimioterapia neoadyuvante previa a un posible tratamiento quirúrgico del tumor. La técnica de biopsia de ganglio centinela (BGC) permite una adecuada estadificación axilar pero hasta hace pocos años su aplicabilidad tras neoadyuvancia era controvertida. La Unidad de Mama del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa comenzó a realizar BGC tras neoadyuvancia en enero de 2014. En 2017 se protocolizaron una serie de cambios en la técnica para facilitar la detección y disminuir la tasa de falsos negativos.			
2.- Objetivos: El objetivo principal es comparar los resultados obtenidos en biopsia selectiva del ganglio centinela tras neoadyuvancia en cáncer de mama en nuestro centro desde la implantación del nuevo protocolo de detección de ganglio centinela en 2017 hasta la actualidad, con los resultados que se habían obtenido entre 2014 y 2017, para valorar si estas modificaciones han mejorado las cifras de detección del ganglio centinela.			
3.- Metodología: Se trata de un estudio analítico, observacional, retrospectivo. Se incluirán todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que hayan sido sometidas a detección de ganglio centinela tras neoadyuvancia entre enero de 2014 y diciembre de 2019, y presente respuesta axilar completa tras neoadyuvancia. La cohorte será dividida en dos grupos: grupo 1 pacientes intervenidas previamente a la implantación del protocolo (2014-2017) y grupo 2 pacientes intervenidas posteriormente (2017-2019). Los datos se obtendrán mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes.			
4.- Aspectos Éticos: El estudio no presenta actuaciones directas sobre las pacientes, por lo que no ejerce ningún daño sobre las mismas. La base de datos no presenta datos personales por lo que las pacientes permanecen en el anonimato. El estudio no interfiere con la labor asistencial.			
5.- Conflicto de intereses: No existe ningún conflicto de interés.			

Anverso del **Anexo I:** PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

Recursos solicitados:

<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/>	* Otros

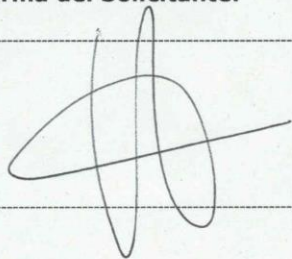
***Nota:** Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.

Duración y cronograma de actividades:

Entre Diciembre de 2019 y Febrero de 2020 se llevará a cabo la búsqueda y revisión bibliográfica. En Febrero de 2020 se presentará el Proyecto de Investigación al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) para la aprobación del proyecto. Durante Marzo y Abril de 2020 se llevará a cabo la creación de la base de datos y recogida de los mismos, además de la realización del análisis estadístico. Entre Abril y Junio de 2020 se llevará a cabo la redacción escrita del proyecto y sus resultados así como la discusión de los mismos. En Julio de 2020 se presentará el Trabajo Fin de Master.

Análisis de costes: (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)


El presente estudio no tiene ningún tipo de financiación ni genera ningún tipo de gasto económico para ninguna de las entidades en que se va a elaborar.

Firma del Solicitante:	Firma del Tutor:	Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:
		
Lugar y Fecha		
En, Zaragoza, a 3 de Febrero de 2020.		


Reverso del **Anexo I:** PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

Anexo 2. Autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del Sector Zaragoza III.

686



GOBIERNO DE ARAGON
Departamento de Sanidad



salud
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA"
Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/ Dña: MARIA ISABEL VALERO LAZARO ,con DNI 73000512-F, domiciliado en C/Alfonso X el Sabio, dependiente de la Institución HCU Lozano Blesa, con título de proyecto "*Biopsia de ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Análisis de los resultados de la Unidad de Mama del HCU Lozano Blesa*", asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

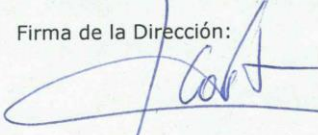
Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

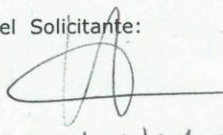
En Zaragoza, a 3 de Febrero de 2020

Firma de la Dirección:




Fdo.: J. BORJA C. CORTÉS GALICIA

Firma del Solicitante:



Fdo.: M^a Isabel Valero Lozano



Anexo II: PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Acuerdo de Confidencialidad.

Anexo 3. Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) a la realización del proyecto.



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. 830/077

4 de marzo de 2020

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 04/03/2020, Acta Nº 05/2020 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA UNIDAD DE MAMA DEL HCU LOZANO BLESÁ.

Alumna: María Isabel Valero Lázaro
Directora: Mª Dolores Arribas del Amo

Versión protocolo: v3. 05/03/2020

2º. Considera que:

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el uso de los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZÁLEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2020.03.09
13:55:54 +01'00'

María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

