

**Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza**

**TRABAJO DE FIN DE MASTER
“INICIACION A LA INVESTIGACION EN MEDICINA”**



Universidad Zaragoza

***“BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA TRAS
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. NUESTRA
EXPERIENCIA”***

***“SENTINEL NODE BIOPSY AFTER CHEMOTHERAPY
NEOADJUVANT. OUR EXPERIENCE”***

**Autora: Yaiza Martinez Lahoz
Directora: M^a Dolores Arribas del Amo
Servicio de Cirugía General HCU “Lozano Blesa”**

**Departamento de Cirugía de la
Facultad de Medicina de
Zaragoza**

INDICE

• Resumen	3
• Abstract	5
• Introducción	7
• Metodología	9
• Resultados	12
• Discusión	
○ Neoadyuvancia	20
○ Manejo quirúrgico de la axila tras neoadyuvancia	23
• Conclusiones	35
• Limitaciones del estudio	37
• Bibliografía	38

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la patología tumoral más frecuente en la mujer con una incidencia del 30%, descendiendo actualmente su mortalidad gracias al diagnóstico y la intervención precoz. El diagnóstico radiológico y la estadificación axilar con ecografía nos ayuda a determinar la necesidad de quimioterapia neoadyuvante que permita posteriormente una cirugía más conservadora.

Ante la ausencia de enfermedad en axila, es de elección la biopsia de ganglio centinela para completar su estudio, siendo ésta una técnica también aceptada tras la administración de neoadyuvancia

Material y método/Objetivo: Se seleccionaron a 52 pacientes, de 52 años de edad media, diagnosticadas de cáncer de mama entre enero 2014-diciembre 2017 en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, a las que se les administro quimioterapia neoadyuvante. Todas ellas presentaron axila negativa posterior a la neoadyuvancia, realizando biopsia de ganglio centinela. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra para valorar los resultados de dicha intervención en nuestro centro.

Resultados: Las 52 pacientes fueron divididas en función del subtipo inmunohistoquímico: 20 casos (37%) fueron Luminal B Her2 (-); 15 casos tenían subtipo triple negativo (27,8%); 13 casos (24,1%) fueron Luminal B Her2 (+); y por último, los 6 casos restantes (11,1%) tuvieron tumores Her2 (+). De las 52 pacientes, tan solo 14 presentaron axila positiva previa a la neoadyuvancia presentando todas ellas respuesta clínica y radiológica completa a nivel axilar. Los subtipos con mayor tasa de respuesta fueron los Her2 (+) no luminales y triples negativos.

En todas ellas se realizó biopsia de ganglio centinela, con una tasa de detección del 96% que ascendía al 100% con el uso del trazador dual, procedimiento que también aumentaba el número de ganglios centinelas detectados.

En dicho estudio, solo fueron necesarias 15 linfadenectomías, 13 de ellas por afectación del ganglio centinela y tan sólo dos casos por no detección del mismo.

Discusión: La neoadyuvancia tiene como objetivo principal reducir el tamaño tumoral primario para hacerlo resecable, sin que sea necesario extirpar una gran cantidad de tejido mamario, ya que es un órgano que presenta exigencias estéticas además de oncológicas. Las indicaciones principales de la neoadyuvancia son: tumores localmente avanzados o localizados pero que precisan mayor agresividad quirúrgica por tamaño o localización tumoral, y por último pacientes con tumores resecables pero no operables al diagnóstico o también aquellos tumores con subtipos histológicos con una buena respuesta a quimioterapia. La respuesta a la neoadyuvancia se considera un factor pronóstico importante, siendo los subtipos Her2 positivos no luminales o triple negativos los que presentan mayores tasas de respuesta completa.

La afectación axilar es el principal factor pronóstico en el cáncer de mama implicando cambios en el abordaje quirúrgico y el tratamiento sistémico. La linfadenectomía ha sido el tratamiento estándar en la mayoría de centros hospitalarios hasta hace muy poco. Esta práctica ha disminuido notablemente desde el desarrollo de la biopsia de ganglio centinela que nos permite determinar mediante inyección de radioisótopo o colorante el primer ganglio linfático al que drenaría el tumor y la ausencia de tumor implicaría axila

libre de enfermedad obviando la linfadenectomía y evitando sus comorbilidades asociadas.

Se han desarrollado muchos estudios acerca de la fiabilidad de BGC tras la administración de la neoadyuvancia dado el mayor uso de la misma, como son SENTINA o SN-FNAC dando por válida la realización de la misma con unas tasas de detección cercanas al 90% y una tasa de falsos negativos por debajo del 10%.

Conclusiones: En dicho estudio y tras la revisión bibliográfica podemos afirmar que las tasas de detección de ganglio centinela es mayor con el uso del trazador dual (radioisótopo asociado a colorante) y las tasas de falsos negativos resultan inversamente proporcionales al número de ganglio centinelas extirpados y estudiados.

La colocación de un clip a la hora del diagnóstico axilar positivo analizado inicialmente por el estudio ACOSOG Z1071, continua siendo a día de hoy un tema controvertido y no apoyado por todos los autores, aunque algunos estudios como el encabezado por Abigail S. Claude, defiende la terapia axilar dirigida (TAD) y marcaje con clip como método para la disminución de falsos negativos.

Por último, son las técnicas de IHQ las que permiten una disminución de falsos negativos tras un análisis intraoperatorio con H&E por una mayor detección de células tumorales aisladas en los ganglios extirpados que serían indicativos de realización de linfadenectomía axilar.

En nuestro estudio la tasa de detección es adecuada pero creemos que deberíamos implementar estrategias como las mencionadas para disminuir al máximo la probabilidad de resultados falsos negativos.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most frequent tumor pathology in women with an incidence of 30%. Its mortality is decreasing thanks to the early diagnosis and intervention. Radiological diagnosis and axillary staging with ultrasound help us determine the need of neoadjuvant chemotherapy that allows later a more conservative surgery. In the absence of axillary disease, sentinel lymph node biopsy is the choice to complete the study, and this technique is also accepted after neoadjuvant administration.

Material and method/Objective: Fifty-two patients, aged 52 years and older, diagnosed with breast cancer between January 2014 and December 2017 at the "Lozano Blesa" University Clinical Hospital, were selected to receive neoadjuvant chemotherapy. All of them presented negative axilla after neoadjuvant treatment, performing sentinel lymph node biopsy. A descriptive analysis of the sample was carried out to assess the results of this intervention in our center.

Results: The 52 patients were divided according to the immunohistochemical subtype: 20 cases (37%) were Luminal B Her2 (-); 15 cases had triple negative subtype (27.8%); 13 cases (24.1%) were Luminal B Her2 (+); and finally, the remaining 6 cases (11.1%) were Her2 (+) tumors. Of the 52 patients, only 14 of them had a positive axilla prior to neoadjuvancy, all presenting complete clinical and radiological response at the axillary level. The subtypes with the highest response rate were Her2 (+) non-luminal and triple negative. In all of them, a sentinel lymph node biopsy was performed, with a 96% detection rate that became 100% with the use of the dual tracer, a procedure that also increased the number of lymph nodes detected. In this study, only 15 lymphadenectomies were necessary, 13 of them due to sentinel lymph node involvement and only two cases for not detecting it.

Discussion: Neoadjuvance has as main objective to reduce the primary tumor size to make it resectable, being unnecessary to remove a large amount of breast tissue, since it is an organ that presents aesthetic as well as oncological demands. The main indications of neoadjuvant therapy are: locally advanced or localized tumors that require greater surgical aggressiveness due to size or tumoral location, patients who have resectable tumors but are not operable at diagnosis, and, finally, those tumors with histological subtypes with a good response to chemotherapy. The response to neoadjuvance is considered an important prognostic factor, with non-luminal or triple-negative Her2 subtypes presenting the highest complete response rates. Axillary involvement is the main prognostic factor in breast cancer, involving changes in the surgical approach and systemic treatment. Lymphadenectomy has been the standard treatment in most hospital centers until very recently. This practice has decreased significantly since the development of the sentinel lymph node biopsy that allows us to determine by means of radioisotope or dye injection the first lymph node to which the tumor would drain. The absence of tumor would imply disease-free axilla obviating lymphadenectomy and avoiding their comorbidities associated. Many studies have been developed about the reliability of BGC after the administration of neoadjuvant given the greater use of it, such as SENTINA or SN-FNAC, validating its performance with detection rates close to 90% and a false negative rate below 10%.

Conclusion: In this study and after reviewing the literature we can state that sentinel node detection rates are higher with the use of dual tracer (radioisotope associated with dye) and false negative rates are inversely proportional to the number of sentinel lymph nodes removed and studied. The placement of a clip at the time of the positive axillary diagnosis initially analyzed by the study ACOSOG Z1071, continues to be a controversial issue and not supported by all the authors, although some studies such as the one headed by Abigail S. Claude, defend Axillary therapy directed and clipped as a method for decreasing false negatives. Finally, it is the IHC techniques that allow a decrease in false negatives after an intraoperative analysis with H & E due to a greater detection of isolated tumor cells in the excised lymph nodes that would be indicative of performing axillary lymphadenectomy. In our study, the detection rate is adequate, but we believe that we should implement strategies such as those mentioned to minimize the likelihood of false negative results.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye la patología tumoral más frecuente en la población femenina a nivel mundial, y es la principal causa de muerte de las mujeres en los países desarrollados. Se estima que 1 de cada 8 mujeres padecerá cáncer de mama en algún momento de su vida. En nuestro país, el pico de máxima incidencia se encuentra entre los 45 y los 65 años, englobando el 30% de los casos. En la actualidad, las tasas de incidencia están aumentando a un ritmo aproximado del 1 al 2% de forma anual, fundamentalmente como consecuencia del envejecimiento de la población. Además se ha producido un incremento del número de casos diagnosticados precozmente, gracias a los sistemas de cribado implantados en los últimos años, lo que permite un abordaje quirúrgico precoz de la enfermedad, aumentando las posibilidades de curación y logrando disminuir la mortalidad en un 20 ó 30%.

Son muchos los factores predisponentes del cáncer de mama, entre los que destacan los antecedentes familiares, sobre todo en familiares de primer grado. Entre el 5 y el 10% de los diagnósticos de cáncer de mama se asocian a factores hereditarios, siendo los más importantes las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2, que se asocian a una mayor probabilidad de presentar carcinomas triple negativo, elevando a su vez el riesgo de padecer cáncer de ovario.

El diagnóstico de la gran parte de los casos comienza con alteraciones sugestivas de malignidad en una mamografía realizada a pacientes que se consideran población de riesgo (mamografía de screening) o en pacientes que consultan por sintomatología. Generalmente, tras una mamografía alterada, se lleva a cabo una ecografía que, además de localizar la lesión en la mama y revalorarla, nos permite la evaluación de los ganglios axilares. Una vez localizada con mamografía y ecografía la lesión sospechosa, se deberá llegar a un diagnóstico de certeza anatomo-patológico tomando una muestra por BAG (biopsia con aguja gruesa). Cuando la exploración axilar clínica o ecográfica presenta adenopatías sospechosas, se debe realizar además una PAAF guiada por ecografía de las mismas que nos confirmará o descartará presencia de metástasis^[1]. Como en el resto de patologías tumorales, se debe llevar a cabo un estudio de extensión para valorar la posibilidad de diseminación sistémica, lo que cambiaría el plan terapéutico. En la actualidad, dicho estudio de extensión se realiza en la mayoría de las pacientes mediante gammagrafía ósea, ecografía hepática y radiografía de tórax, siendo también de utilidad TC y PET-TAC con fluor-18-desoxiglucosa, que localiza la hiperactividad metabólica de las células tumorales en diferentes órganos y tejidos de cuerpo, a excepción del cerebro por su habitual consumo de glucosa. A pesar de ser una exploración de alta sensibilidad, dado su elevado coste y baja disponibilidad, para la realización del PET-TAC no se realiza habitualmente en el estadiaje de todas las pacientes, sino en casos seleccionados^[2].

La afectación axilar es el principal factor pronóstico en el cáncer de mama, siendo conocida su influencia negativa sobre la supervivencia global y sobre la supervivencia libre de enfermedad, resultando el conocimiento del estado axilar de importante utilidad para planificar el tratamiento del cáncer de mama. En la actualidad, la administración de terapia neoadyuvante constituye un nuevo enfoque en el tratamiento del cáncer de mama, tanto en estadios tempranos (para intentar conseguir la posibilidad de una cirugía

conservadora de la mama cuando las pacientes son candidatas a mastectomía, con el fin de lograr un mejor resultado estético con una cirugía de menor agresividad) como en tumores localmente avanzados (en casos con afectación axilar al diagnóstico o para hacer resecables tumores localmente avanzados no candidatos a cirugía). Además, la respuesta al tratamiento neoadyuvante proporciona a los oncólogos una valiosa información pronóstica, ya que permite una valoración in vivo de la respuesta al tratamiento administrado.

El manejo quirúrgico de la axila ha cambiado notablemente a lo largo de los últimos 25 años, siendo hoy en día una de las principales líneas de investigación en cáncer de mama. Tradicionalmente la linfadenectomía axilar fue el método estándar para la estadificación de la axila, hasta la publicación de Giuliano en 1994 que sentó las bases de la biopsia de ganglio centinela en el cáncer de mama, técnica que evitaba la considerable morbilidad de la linfadenectomía (linfedema, limitación funcional de la extremidad superior, escapula alata). En pocos años la biopsia de ganglio centinela se convirtió en el método de estadiaje axilar en las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, con axila clínica y ecográficamente negativa.

Una de las controversias actuales en cáncer de mama es la aplicabilidad de la biopsia de ganglio centinela en las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante, considerado tradicionalmente como una contraindicación para la técnica. Los estudios realizados en pacientes con axila clínicamente negativa que han recibido terapia neoadyuvante resultaron prometedores en cuanto a tasa de identificación y falsos negativos, lo que llevó a planificar ensayos como ACOSOG Z1071, SENTINA y SN-FNAC, que han demostrado que con una adecuada selección de pacientes y estrategias para la reducción de la tasa de falsos negativos es posible obviar la linfadenectomía axilar incluso en pacientes con ganglios positivos al diagnóstico.^[3]

En la Unidad de Mama del Hospital Clínico Universitario se 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 en aquellas pacientes que eran N0 al diagnóstico, es decir, en las que la indicación de la terapia neoadyuvante no fue la afectación axilar, y posteriormente se extendió la indicación a aquellas pacientes N+, con afectación de nivel 1 de Berg, que tras el tratamiento neoadyuvante presentaban una respuesta axilar completa. Conocedores de que, a pesar de los resultados de los ensayos ya comentados, la realización de la biopsia de ganglio centinela en pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante continua siendo un tema controvertido, decidimos plantearnos dos objetivos a la hora de realizar este trabajo. En primer lugar planteamos la realización de una revisión bibliográfica para evaluar el conocimiento actual sobre la biopsia de ganglio centinela en pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante por cáncer de mama. En segundo lugar realizamos un estudio de revisión de una serie de casos, la constituida por las pacientes que habían sido sometidas en nuestro centro a dicha técnica, con objeto de evaluar nuestros resultados y conocer si nuestra práctica clínica es adecuada al conocimiento actual sobre el tema.

METODOLOGIA

1. Motivo de revisión bibliográfica y análisis estadístico

El motivo de realizar la siguiente revisión bibliográfica como “Trabajo de Fin de Máster” se debe a las continuas líneas de investigación y la constante actualización en los tratamientos de cáncer de mama, una patología cada día más prevalente y que obliga a desarrollar nuevos procedimientos terapéuticos, con el fin de compatibilizar un adecuado control oncológico con un buen resultado estético. El análisis estadístico se lleva a cabo como evaluación de nuestros resultados en nuestra corta experiencia en la realización de la biopsia de ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante.

2. Objetivos de la revisión bibliográfica y análisis estadístico.

1. Actualización del tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama.
2. Actualización del tratamiento quirúrgico a nivel axilar tras la administración de quimioterapia neoadyuvante.
3. Análisis estadístico descriptivo de nuestra experiencia desde la implantación de biopsia de ganglio centinela tras administración de neoadyuvancia.

3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

En la búsqueda de artículos para la realización de la revisión bibliográfica se realizó en primer lugar una búsqueda de fuentes de información terciaria con revisiones sistemáticas en las bases de datos “The Cochrane Library” y Up To Date.

Seguidamente se comenzó la búsqueda de fuentes de información secundaria y artículos de revisión sobre tratamiento a nivel axilar tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama, en diversas revistas científicas como “The Journal of Cancer Surgery” o “Annals of Oncology” entre otras, así como una búsqueda a través de portales como PUBMED o la Biblioteca Virtual Biomédica SCIELO.

Por ultimo, se finalizó la búsqueda de fuentes de información terciaria o artículos originales en revistas científicas ELSEVIER como la “Revista de Senología y Patología Mamaria” y “Cirugía Española”, entre otras.

En cada uno de los pasos anteriores se realizó una búsqueda de artículos en ingles y castellano con las combinación de términos MeSH: neoadjuvant therapy, breast neoplasms, Breast neoplasms (AND) Surgery (AND) neoadjuvant thepary.

3.1. Criterios de inclusión

Año de publicación: de 2011 a 2017

Idioma: castellano o inglés

Tipo de estudio: artículos originales, de revisión y revisiones sistemáticas

Disponibilidad: gratuita o con disponibilidad gratuita a través de los distintos portales.

3.2. Criterios de exclusión

Tipo de estudio: opiniones de experto

3.3. Selección de los estudios

Con la información obtenida de título y resumen de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica, aplicando los criterios de selección, se clasificaron como pertinentes o no pertinentes, revisando los textos completos solamente de aquellos considerados pertinentes.

3.4. Análisis de datos bibliográficos

De Enero a Marzo del año 2018, se realizó una búsqueda de fuentes de información en diferentes bases de datos localizándose un total de 79 artículos centrados en el tema a desarrollar en el trabajo. Tras una revisión de sus resúmenes o abstracts, se seleccionaron un total de 50 artículos, excluyéndose los 29 restantes por no adecuarse a los límites temporales establecidos, considerarse menos relevantes, de baja calidad metodológica o por la privacidad de algunos de ellos para suscriptores de un portal no gratuito.

4. Metodología del análisis estadístico

4.1. Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado entre los meses de enero y marzo de 2018

4.2. Selección de pacientes

Las pacientes fueron seleccionadas a partir de la base de datos del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Fueron

incluidas todas las pacientes que cumplieran los criterios de selección, que habían sido intervenidas entre enero de 2014 y diciembre de 2017.

4.3. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de cáncer de mama
- Haber recibido tratamiento neoadyuvante
- Haber sido sometidas a biopsia de ganglio centinela como método de estadificación axilar

4.4. Obtención de los datos

Los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, de informes de seguimiento de consultas y de la historia clínica electrónica a través de intranet.

4.5. Metodología

Los datos fueron recogidos en tablas de Microsoft Office Excel versión 2013

- Datos epidemiológicos (edad)
- Datos clínicos (tipo tumoral, estadio antes de tratamiento adyuvante, método de evaluación axilar tras tratamiento, tipo de respuesta)
- Datos relacionados con la actuación sobre axila (trazador utilizado para la biopsia de ganglio centinela, número de ganglios centinelas, método de estudio histológico, resultado del estudio intraoperatorio, realización de linfadenectomía, número de ganglios metastásicos/totales en linfadenectomía, cambios histológicos atribuibles a neoadyuvancia)
- Datos relacionados con el seguimiento: recurrencia loco-regional

El presente estudio cuenta con la aprobación de la dirección del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, así como del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

RESULTADOS

Fueron seleccionadas 376 pacientes tratadas entre enero de 2014 y diciembre de 2017, recogidas de la base de datos del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de las cuales, 52 pacientes habían sido sometidas a biopsia de ganglio centinela habiendo recibido anteriormente tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, cumpliendo por lo tanto con los criterios de inclusión en el estudio. De las 52 pacientes seleccionadas, dos de ellas tenían afectación bilateral, de tal forma que el número total de mamas y axilas estudiadas en esta serie de casos fueron 54.

Las pacientes fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante con diferentes objetivos:

- Disminución de estadiaje tumoral cuando presentaban afectación axilar inicial.
- Reducción del tamaño tumoral cuando por el mismo, o por su localización, el tratamiento quirúrgico inicial requería la realización de una mastectomía. De esta forma, se intentaba que tras la quimioterapia neoadyuvante fueran candidatas a una cirugía conservadora de la mama.
- Por comorbilidades de la paciente que contraindicaban la cirugía en el momento del diagnóstico. Se administraba quimioterapia neoadyuvante para frenar el crecimiento tumoral hasta el momento óptimo para la intervención quirúrgica.

Las edades de las 52 pacientes seleccionadas, estaban comprendidas entre 30 y 78 años, con una media de edad de 52 años.

Para el diagnóstico de cáncer de mama, a las 52 pacientes se les realizó mamografía y ecografía con toma de muestra de la zona sospechosa mediante BAG, siendo el diagnóstico anatómo-patológico de carcinoma ductal infiltrante en todas ellas. En caso de presentar adenopatías axilares sospechosas para malignidad en la ecografía, se llevaba a cabo una PAAF con el fin de descartar o confirmar la misma. Divididas en subtipos tumorales inmunohistoquímicos, 20 casos (37%) fueron Luminal B Her2 (-), 15 casos tenían subtipo triple negativo (27,8%), 13 casos (24,1%) fueron Luminal B Her2 (+) y, por último, los 6 casos restantes (11,1%) tuvieron tumores Her2 (+).

SUBTIPOS TUMORALES (IHQ)

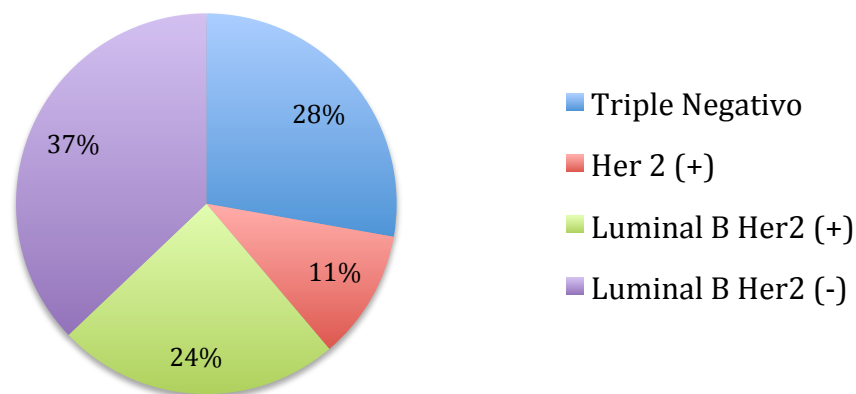


Fig. 1: Subtipos tumorales según IHQ

Todas las pacientes seleccionadas fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante, basada en la combinación de taxanos y antraciclinas. Se administraba de manera coadyuvante, en todos los casos que presentaban sobreexpresión Her2 (+), una terapia dirigida con Trastuzumab.

El uso de la quimioterapia neoadyuvante se ha ido incrementando en estos últimos años de tal forma que de nuestra muestra de 52 pacientes, en el año 2014 se trataron a 7 de ellas (13,5%); en 2015, 9 pacientes fueron sometidas a neoadyuvancia (17,3%); 12 pacientes, dos de ellas con afectación bilateral, en el año 2016 (23%); alcanzando los 24 casos durante el periodo de 2017 (46,2%).

CASOS POR AÑO

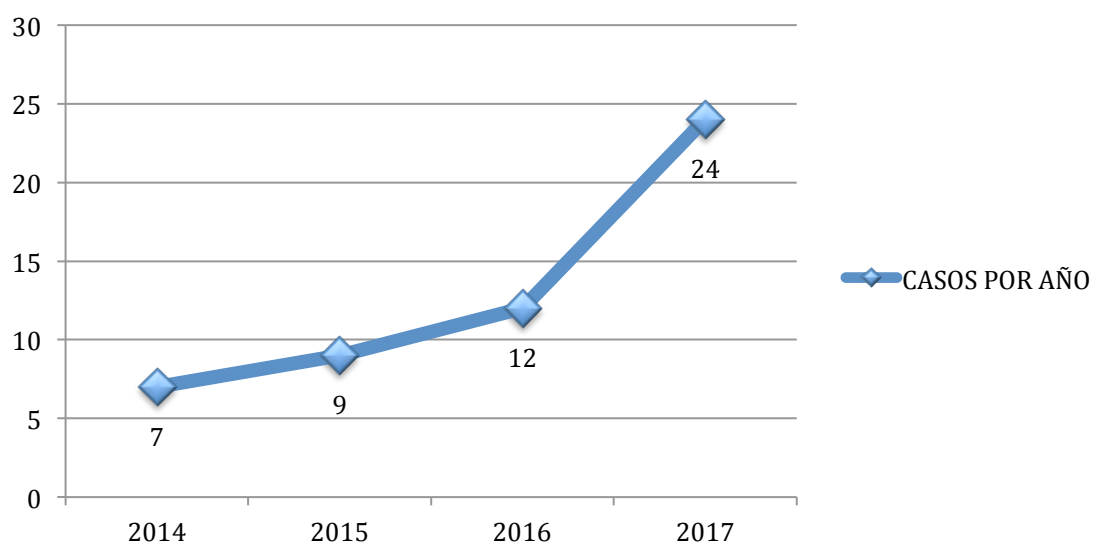


Fig. 2 : N° de casos por año

De las 52 pacientes seleccionadas, tan solo 14 casos (27%) fueron sometidas a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia por afectación axilar inicial. Estas pacientes presentaron adenopatías clínica o ecográficamente sospechosas al diagnóstico en las que se demostró malignidad tras la realización de una PAAF.

¿POR QUÉ NEOADYUVANCIA?

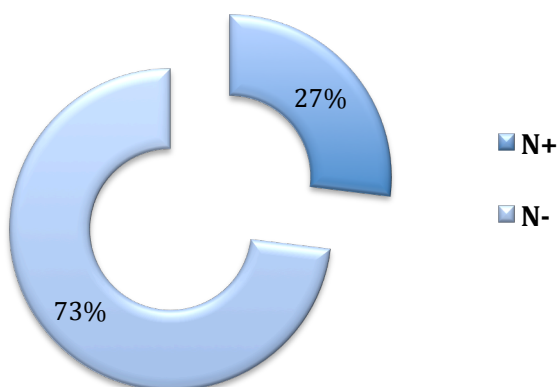


Fig. 3: Causa de neoadyuvancia

Tras el tratamiento neoadyuvante, las pacientes fueron sometidas a pruebas de imagen para evaluación de la respuesta a la quimioterapia. Inicialmente, la resonancia magnética era la exploración realizada con mayor frecuencia. En 15 de las 52 pacientes (27,8%) se realizó RMN tras finalizar el tratamiento quimioterápico. Pero su uso se ha reducido significativamente en el último año, donde se realizaron RMN solo en 3 de los 24 casos (12,5%). Últimamente se ha ido incrementado el uso de la mamografía para valorar la respuesta del tratamiento en la mama y la ecografía se ha considerado la prueba diagnóstica más eficiente para valorar la respuesta a nivel axilar. Así, a 39 pacientes (72,2%) se les realizó mamografía y ecografía como pruebas diagnósticas para valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico.

Todas las pacientes con afectación axilar (14 de los 52 casos estudiados), habían presentado respuesta clínica completa a la neoadyuvancia a nivel axilar, por lo que se les pudo realizar biopsia de ganglio centinela, ya que es criterio indispensable para la misma. Las pacientes con afectación axilar que no presentan respuesta clínica completa al tratamiento, persistiendo axila positiva, no son candidatas a biopsia de ganglio centinela sino que se les realizaría directamente linfadenectomía axilar.

En cuanto a la afectación mamaria, las tasas de respuesta a la neoadyuvancia también fueron favorables, de tal forma que en 25 casos (46,3%) la respuesta al tratamiento neoadyuvante fue completa, 14 casos (26%) presentaron una respuesta parcial mayor, 13 casos (24%) obtuvieron una respuesta parcial menor; y, finalmente, tan solo 2 casos (3,4%) no obtuvieron respuesta al tratamiento neoadyuvante.

RESPUESTA A NEOADYUVANCIA

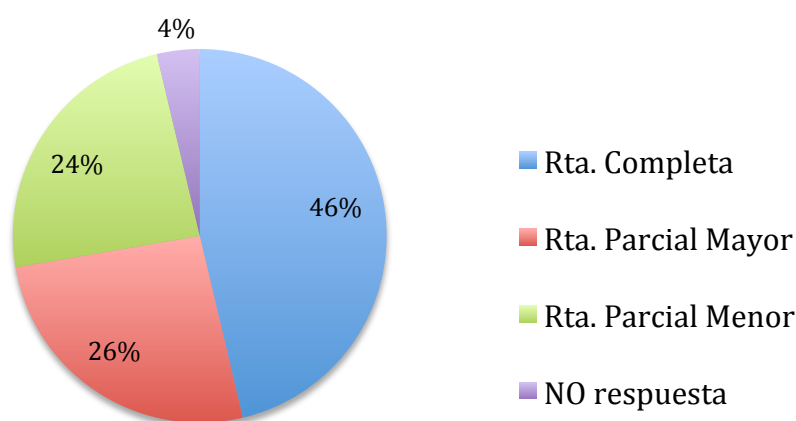


Fig. 4: Tipo de respuesta a la neoadyuvancia

Las tasas de respuesta al tratamiento se veían influenciadas por el subtipo inmonuistoquímico que presentaba el tumor, de tal forma que los tumores que presentaban menores tasas de respuesta a la quimioterapia eran los subtipos Luminales. De los 25 casos con respuesta clínica completa, 9 de ellos fueron tumores triple negativos (16,7%), 5 casos (9,3%) fueron tumores Her2 (+), 6 casos (11,1%) fueron Luminales B Her2 (+), y por último, los 5 casos restantes (9,3%) fueron Luminales B Her2 (-).

RESPUESTA COMPLETA SEGÚN TIPO TUMORAL

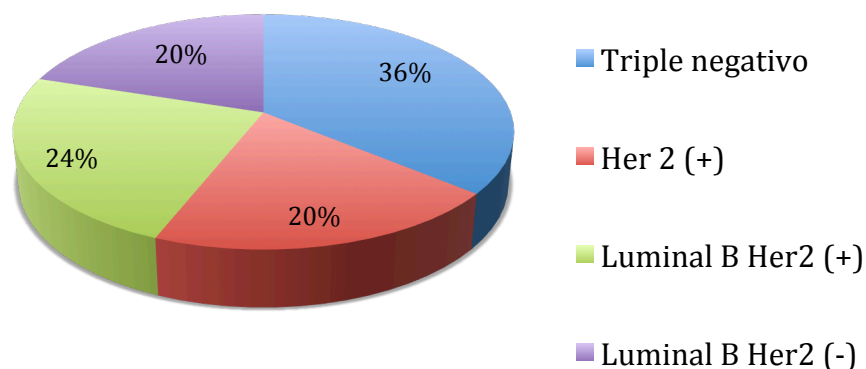


Fig. 5: Distribución según tipo tumoral en casos de respuesta completa

Los subtipos que mejor respondieron a la quimioterapia fueron los que sobre-expresaban Her2 (5 de los 6 casos no luminales obtuvieron respuesta completa y el caso restante obtuvo una respuesta parcial mayor) así como los triples negativos que consiguieron una respuesta completa 9 de 15 casos y otros 2 casos consiguieron una respuesta parcial mayor.

	Completa	Parcial mayor	Parcial menor o No respuesta
Triple negativo	60%	13,3%	26,7%
Her2 (+)	83,3%	16,7%	-
Luminal B Her2 (+)	46,1%	38,5%	15,4%
Luminal B Her2 (-)	25%	30%	45%

Tabla 1: distribución según tipo tumoral y tipo de respuesta a neoadyuvancia

Al final del tratamiento, las 52 pacientes presentaban axilas clínicamente negativas por lo que se les realizó biopsia de ganglio centinela tras la quimioterapia neoadyuvante. Ésta se realizaba en el mismo tiempo quirúrgico en el que se intervenía la mama. En todas ellas se inyectó, peritumoral o retroareolar, un radioisótopo que migraba hacia la axila alcanzando el primer ganglio al que llegaría el drenaje linfático tumoral y considerándose el ganglio centinela. Tan sólo en 3 de las 52 pacientes se usó la técnica del trazador dual (radiotrazador asociado a un colorante, azul de metileno en nuestro caso) para aumentar la tasa de detección.

La tasa de detección de ganglio centinela fue del 96% que ascendió al 100% en los 3 casos en los que se usó el trazador dual. El número medio de ganglios centinela

estudiados fue de 1,56 ganglios. Se demostró que en los casos donde se uso trazador dual, la media del número de ganglios estudiados fue 3,67, por lo que aunque nuestra experiencia es limitada, el uso del trazador dual ha mejorado la tasa de detección de ganglio centinela y ha aumentado el número de ganglios centinela detectados.

	Radiotrazador	Trazador dual
Tasa detección	96%	100%
Nº GC detectados (media)	1,52	3,67

Tabla 2: Tasa detección y numero de ganglio según trazador

En un total de dos casos (3,7%), no se detectó el ganglio centinela. Ambos casos eran subtipos inmunohistoquímicos Luminales B y fue necesaria la realización de linfadenectomía axilar para evaluación de la axila.

Los resultados de los ganglios centinela detectados fueron en su mayoría negativos, (39 casos, el 71,15%). Los 13 ganglios centinelas restantes presentaban carga tumoral en mayor o menor medida: 3 ganglios (5,8%) presentaban células tumorales aisladas, en 4 ganglios centinelas (7,7%) se evidencio macrometástasis y, por ultimo, en 6 ocasiones (11,5%) se objetivó presencia de micrometástasis.

RESULTADO GANGLIOS CENTINELA

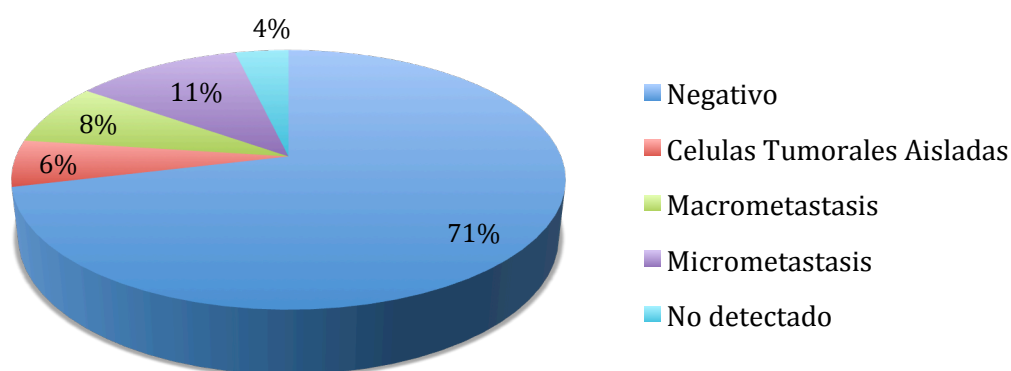


Fig. 6: Resultado intraoperatorio de ganglios centinelas

Los ganglios centinelas fueron estudiados intraoperatoriamente, en su mayoría por método convencional con tinción hematoxilina-eosina; sin embargo, en 9 ocasiones (16,7%) se aumento dicho estudio con técnicas de inmunohistoquímica. En 3 de estas ocasiones, las técnicas de inmunohistoquímica evidenciaron la presencia de células tumorales aisladas posteriormente, habiendo sido el estudio intraoperatorio previo negativo, y obligando a la realización de linfadenectomía axilar en un segundo tiempo

quirúrgico. De tal forma que, aunque con poca experiencia, se puede suponer que el uso de las técnicas inmunohistoquímica disminuiría el número de falsos negativos intraoperatorios.

En cuanto al estudio anatómo-patológico también se tuvo en cuenta la tasa de cambios propios a la neoadyuvancia que se objetivaban en la pieza quirúrgica, de tal forma que en 19 casos (35,2%) se observaron dichos cambios tanto en mama como en axila, 28 casos (51,8%) sólo presentaron cambios propios de la quimioterapia a nivel de la mama y por último en 7 casos (13%), no se objetivaron cambios postquimioterapia a ningún nivel.

De los 14 casos que presentaban axila positiva inicial en nuestra serie, 4 de ellos no presentaron cambios propios a la neoadyuvancia en el estudio patológico presentando 3 de éstos (75%) células tumorales en ganglio centinela estudiado. Los 10 casos restantes presentaron cambios patológicos propios a la neoadyuvancia. Sin embargo en 3 de estas ocasiones presentaron axila positiva a pesar de los mismos. De esta forma la ausencia de cambios post-quimioterapia puede ser indicativo de un ganglio falsamente negativo que se beneficiaría en mayor medida de una ampliación de estudio con IHQ.

CAMBIOS AP POST-NEOADYUVANCIA

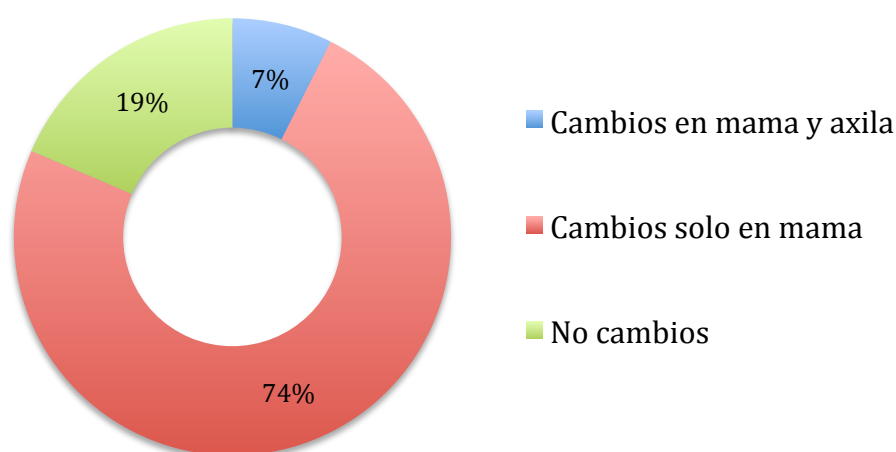


Fig. 7: Cambios atribuibles a la neoadyuvancia en AP

En total se llevaron a cabo 15 linfadenectomías axilares, 2 de ellas por no detección del ganglio centinela. Sólo en una de las dos se objetivó la presencia de micrometástasis en uno de los ganglios estudiados.

Las 13 linfadenectomías axilares restantes se realizaron por ganglios centinela positivos en cualquiera de las 3 variantes, ya que la simple presencia de células tumorales aisladas se consideró obligatoria la realización de linfadenectomía si la paciente ha recibido quimioterapia neoadyuvante previa a la intervención. El número medio de ganglios extirpados durante la linfadenectomía fue de 14, con un rango entre 3 y 19 ganglios extirpados.

N al diagnóstico	Caso	Resultado GC	Ganglios afectados/ganglios aislados en LA
N0	CASO 1	Macrometástasis	2/13
	CASO 2	CTA	0/3
	CASO 3	Micrometástasis	0/16
	CASO 4	Micrometástasis	0/17
	CASO 5	Micrometástasis	2/15
	CASO 6	Micrometástasis	0/17
	CASO 7	Micrometástasis	0/5
	CASO 8	No detección	0/19
N1	CASO 1	Macrometástasis	5/9
	CASO 2	Macrometástasis	2/20
	CASO 3	CTA	1/12
	CASO 4	Micrometástasis	1/8
	CASO 5	CTA	0/14
	CASO 6	Macrometástasis	0/16
	CASO 7	No detección	1/13

Tabla 3: Resultados desglosados de linfadenectomías.

Del total de linfadenectomías axilares realizadas, 7 casos presentaban axila positiva al diagnóstico, siendo 8 las pacientes con axila negativa inicialmente.

Teniendo en cuenta las 15 linfadenectomías realizadas en este estudio, en 7 casos (46,7%) se vio afectación de al menos, uno de los ganglios estudiados. El número medio de ganglios afectados en las linfadenectomías axilares fue de 1,86 ganglios, con un rango entre 1 y 5 ganglios afectados.

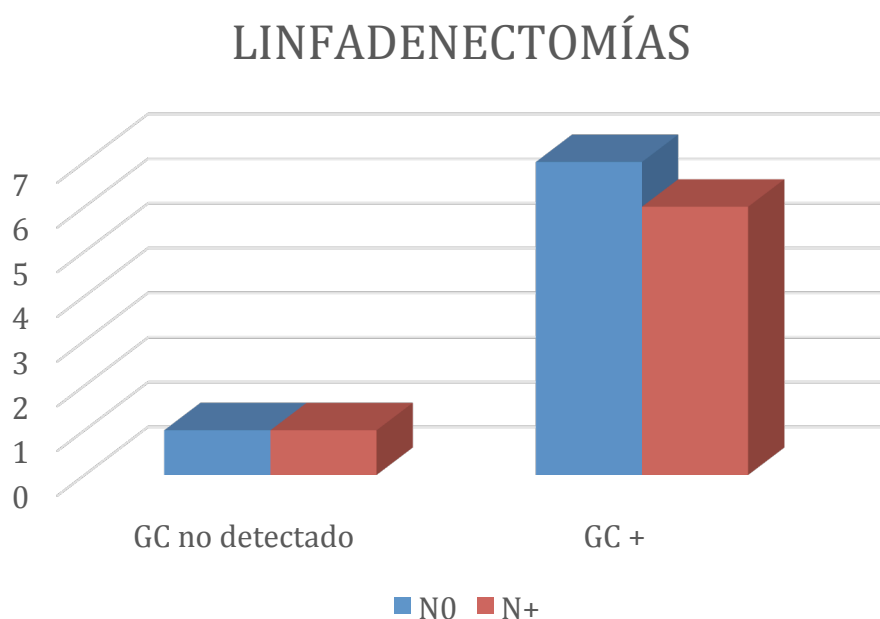


Fig. 8: Linfadenectomías realizadas

Analizando el tipo inmunohistoquímico de los tumores en los que la biopsia de ganglio centinela arrojó un resultado positivo, hallamos que en la mayoría de los casos se trataba de tumores luminal B Her-2 negativo. De las 20 pacientes con este subtipo inmunohistoquímico se halló afectación axilar en 9 casos (45% de los casos). Los casos restantes fueron tipo triple negativo (3 casos de 15, lo que supone un 20% de las pacientes con este inmunofenotipo), luminal B Her 2+ (3 pacientes de 13, constituyendo un 23% de las pacientes). Es de destacar que ninguna de las pacientes con tumores Her-2 positivo presentaron metástasis axilares en la biopsia de ganglio centinela.

TIPO HISTOLÓGICO

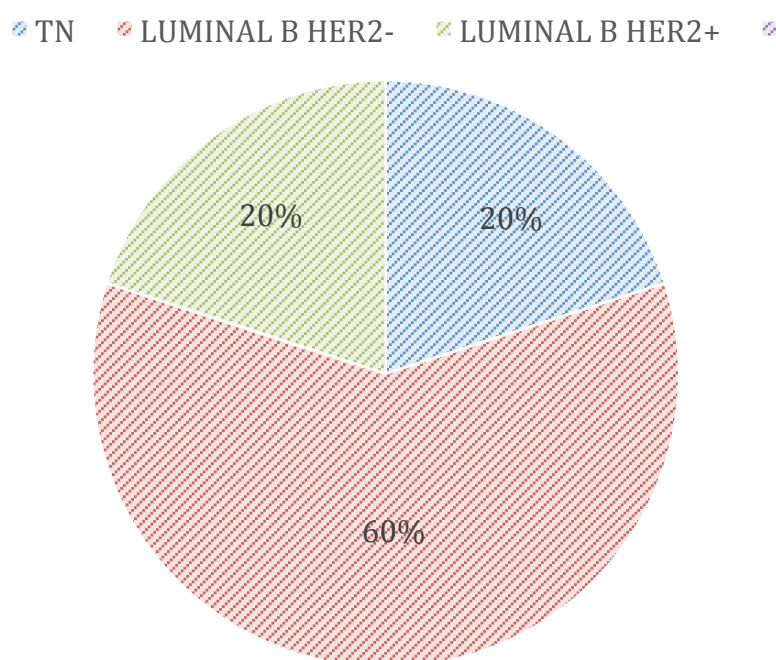


Fig. 9: Tipo histológico en BSGC positiva

Se realizó un seguimiento de la serie hasta Marzo de 2018, el cual fue variable en función de la fecha diagnóstica. Durante el mismo, sólo se evidenció un caso de recidiva tumoral (1,85%), dicho caso no presentaba axila positiva al diagnóstico, así como tampoco fue positiva la biopsia de ganglio centinela por lo que no precisó linfadenectomía axilar. Presentó recidiva tumoral a los 11 meses de la primera intervención. No se objetivó ningún éxito en dicha serie.

DISCUSION

NEOADYUVANCIA

Se conoce como neoadyuvancia a aquel tratamiento sistémico que recibe una paciente, previo a una intervención quirúrgica definitiva de su patología tumoral. Inicialmente, la neoadyuvancia del cáncer de mama se utilizó con la finalidad de hacer resecables tumores localmente avanzados o carcinomas inflamatorios que habían sobrepasado los límites que la cirugía podía abordar, sin que llegara a ser excesivamente mutilante. Actualmente, la neoadyuvancia está adquiriendo un papel importante en los tumores de estadios iniciales, que precisarían de la realización de una mastectomía para su resección completa, para hacer posible la cirugía conservadora. A pesar de ello, la terapia neoadyuvante no ha demostrado una mejoría en la supervivencia global o en años libres de enfermedad respecto a la terapia adyuvante convencional, sino que su principal objetivo radica en reducir el tamaño tumoral primario para hacerlo resecable, sin que sea necesario extirpar una gran cantidad de tejido mamario. La mama nos plantea muchas exigencias estéticas por encontrarse a simple vista y constituir un carácter sexual secundario, y su excesiva mutilación podría ocasionar problemas psicológicos o sociales a la paciente.

La neoadyuvancia también posibilita abordar precozmente aquellas metástasis que se puedan localizar a distancia o la enfermedad tumoral presente en los ganglios linfáticos, siendo las cadenas más afectadas la axilar y la mamaria interna.

Para el correcto uso de la neoadyuvancia es muy importante conocer que pacientes pueden ser las que se beneficien de ello y no les ocasionen un retraso en su tratamiento quirúrgico. Desde el punto de las características del paciente, se asume que podrán recibir neoadyuvancia todas aquellas que podrían ser candidatas a la terapia adyuvante, después de la intervención quirúrgica.

Las indicaciones principales de la neoadyuvancia son ^[4]:

- Tumores localmente avanzados en estadio IIIA-C, tumor primario mayor de 5 cm o aquellos no resecables por mastectomía.
- Tumores localizados pero en los que, ya sea por el tamaño tumoral o por su localización, no es posible realizar una cirugía conservadora de la mama y requieren mastectomía.
- Pacientes que, a pesar de tener tumores resecables, no son operables al momento del diagnóstico por presentar comorbilidades, y que prevean solucionarse para ser intervenidas quirúrgicamente más tarde. En estas pacientes podría tener cabida el tratamiento hormonoterápico neoadyuvante.
- Por último, aquellos tumores con subtipos histológicos que tienen una buena respuesta a alguno de los posibles tratamientos sistémicos neoadyuvantes y puedan mejorar su pronóstico.

Debemos mencionar que además, la respuesta al tratamiento neoadyuvante tiene valor pronóstico, ya que las pacientes que presentan una respuesta completa mejoran su pronóstico y supervivencia, aún cuando se tratan de subtipos histológicos tradicionalmente considerados de peor pronóstico, pero que actualmente son mejores

respondedores a los tratamientos sistémicos. Este hecho se demostró en un estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, además de una buena correlación entre la respuesta radiológica y patológica para todos los subtipos tumorales. La buena respuesta al tratamiento neoadyuvante se acompañaba de mejores tasas de supervivencia global y más años libres de enfermedad en todos los subtipos histológicos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de respuesta radiológica completa en función del subtipo tumoral, siendo los tumores triple negativos y los Her2 positivos los que presentan mayores tasas de respuesta, respecto a los subtipos luminales que se caracterizan por ser menos respondedores a la quimioterapia neoadyuvante. En cambio, en los tumores triple negativo sin respuesta completa se diagnosticaban más casos de recaída de la enfermedad^[5].

La posibilidad de la administración de neoadyuvancia a la paciente requiere una monitorización de la respuesta mediante técnicas de imagen diferentes de la mamografía y ecografía utilizadas en el diagnóstico. Antes del inicio de la neoadyuvancia, la realización de una resonancia magnética (RM) nos aportara información acerca de la extensión local del tumor, muy útil sobre todo en aquellos tumores multicéntricos o con invasión de la pared torácica, en casos de un carcinoma oculto, o con el fin de valorar la presencia de enfermedad en la mama contralateral. Otra de las pruebas de imagen útiles en el caso de tratamiento neoadyuvante es el PET-TAC, que además nos informará de la presencia de metástasis axilares o a distancia, valorando su actividad metabólica. Para la valoración de la respuesta “*in vivo*” del tejido tumoral mamario a la neoadyuvancia es necesaria la realización de RM y PET-TAC previa a la terapia sistémica neoadyuvante, así como al finalizar la misma; su comparativa nos informará de la cantidad de respuesta del tumor, así como del tipo, concéntrica, parcheada o mixta. En algunos hospitales se puede optar por la realización de PET-TAC también durante el tiempo de neoadyuvancia, con el fin de valorar precozmente la respuesta y, si es necesario, cambiar los agentes farmacológicos con el fin de mejorar la respuesta final a la misma^[6].

Durante el periodo de neoadyuvancia se debe realizar un seguimiento de la paciente con exploraciones clínicas, tanto mamaria como axilar, cada 2-4 semanas si está siendo sometida a quimioterapia o, cada 4-8 semanas en caso de hormonoterapia por una respuesta tumoral más lenta. Cuando en el transcurso de las exploraciones se sospeche una progresión de la enfermedad, se deben realizar técnicas de imagen como ecografía, RM o PET-TAC, aunque también se pueden usar durante la neoadyuvancia para valorar la respuesta como se ha comentado anteriormente^[3].

Además de las pruebas de imagen, para guiar la resección quirúrgica en el caso de respuesta completa, se recomienda colocar durante la realización de la biopsia, un clip radiopaco en el núcleo tumoral. Del mismo modo, en los casos en los que hay metástasis axilares al diagnóstico, algunos autores aconsejan la colocación de un clip para marcar los ganglios sospechosos y garantizar su extirpación en el momento del tratamiento quirúrgico definitivo si se realiza biopsia de ganglio centinela, aunque a día de hoy no es una práctica definida y su uso es controvertido, tema que se desarrollara más adelante en este trabajo.

Dentro de la terapia neoadyuvante existen fundamentalmente tres tipos de tratamiento: la quimioterapia, la hormonoterapia o terapias biológicas. La elección de la

neoadyuvancia que es más apropiada para cada paciente dependerá de si el tumor presenta receptores hormonales (estrogénicos y de progesterona) positivos o no, y de la sobreexpresión del receptor Her2/neu en la membrana de sus células tumorales.

Los tumores que tienen sobreexpresión de Her2/neu, y que en un principio son de peor pronóstico que aquellos que no la presentan, pueden ser tratados desde hace unos años con un anticuerpo monoclonal humanizado, que tiene como diana estos receptores sobre-expresados en la membrana, el trastuzumab. Este fármaco se asocia a una mayor respuesta tumoral e incrementa la supervivencia global en un 60%, así como los años libres de enfermedad. El tratamiento con trastuzumab puede administrarse de forma concomitante con el régimen de quimioterapia u hormonoterapia clásicos, y debe prolongarse durante un año, comenzando en neoadyuvancia y continuando después de la intervención.

En los tumores que presentan receptores hormonales positivos se puede considerar la neoadyuvancia con hormonoterapia. Dentro de ésta, se encuentran fundamentalmente dos tipos de fármacos que se administran en función de si la mujer es pre o postmenopáusica, aunque en mujeres premenopáusicas se prefiere la quimioterapia neoadyuvante por mayor respuesta tumoral y mejores índices de supervivencia. En las mujeres postmenopáusicas, se recomienda el uso de los inhibidores de la aromatasa al tamoxifeno, porque incrementan las opciones quirúrgicas de forma más significativa cuando no se administra de forma concomitante con quimioterapia (*PROACT trial*). A pesar de ello, la hormonoterapia no ha demostrado presentar mayor eficacia que la quimioterapia y su uso se limitaría, sobre todo, a pacientes con receptores hormonales positivos que, o por deseo del paciente o por otros condicionantes, no se pueda administrar quimioterapia. En la hormonoterapia, se recomienda una duración de 3 a 4 meses sin necesidad de interrumpirse previa a la cirugía, ni periodo de descanso, como sí precisa la quimioterapia.

Se conoce como tumores triple negativos a aquellos que no presentan receptores hormonales y no tienen sobreexpresión de Her2/neu en sus membranas celulares, la neoadyuvancia más apropiada para estos pacientes será la quimioterapia, que en general presentaran peor pronóstico en caso de no respuesta que el resto de subtipos histológicos. El régimen farmacológico que se usa de forma mayoritaria es la combinación de antraciclinas y taxanos, si no existe contraindicación para ninguno de ellos. A esta asociación típica, se puede añadir los agentes derivados de platino que han demostrado un aumento de la supervivencia global, y también de los años libres de enfermedad, sin embargo, su uso está muy cuestionado pues aportan una importante toxicidad hematológica añadida, y por eso quedan relegados para pacientes con necesidad de control rápido de la enfermedad o pacientes de alto riesgo. Finalizada la neoadyuvancia con quimioterapia se deben esperar alrededor de 6 semanas para la realización del tratamiento quirúrgico^[3-4].

MANEJO QUIRURGICO DE LA AXILA TRAS NEOADYUVANCIA

Actualmente, la afectación ganglionar a nivel axilar, es el principal factor pronóstico del cáncer de mama tanto para el control local como de la supervivencia global y libre de enfermedad. Es un factor muy importante a la hora del estadiaje tumoral pudiendo implicar cambios en el abordaje quirúrgico y la terapia sistémica que se administra al paciente.

La linfa procedente de la mama drena a través de tres sistemas linfáticos fundamentales: el parenquimatoso, el dérmico y el subareolar de Sappey, siguiendo todos ellos una vía común de drenaje linfático hacia la axila ipsilateral. Durante el siglo XX, y gracias al empleo de colorantes y radiotrazadores, se comprobó la existencia de vasos profundos perforantes que podían drenar directa o indirectamente a otros grupos ganglionares diferentes como la cadena mamaria interna u otros territorios linfáticos. Ésta puede ser una de las causas por la que obtenemos una biopsia de ganglio centinela falsamente negativa, siendo una mínima proporción de casos los que presenta un drenaje linfático diferente a la cadena axilar homolateral.^[7-10]

La cadena ganglionar axilar se clasifica en los 3 niveles de Berg que van de mayor a menor proximidad. El primer nivel lo constituyen los ganglios situados en la parte más cercana, bajo el borde inferior del pectoral menor. El segundo nivel o intermedio son los ganglios situados posteriores al musculo pectoral menor; y por último, el tercer nivel de Berg o apical son los más alejados, los ganglios subclaviculares. Por regla general, la diseminación linfática es ordenada, progresiva y sucede de manera centrifuga pasando en primer lugar por el plexo subareolar de Sappey y alcanzando así la cadena ganglionar axilar ipsilateral en el primer nivel de Berg, después el segundo y, finalmente, el tercero.^[11-12]

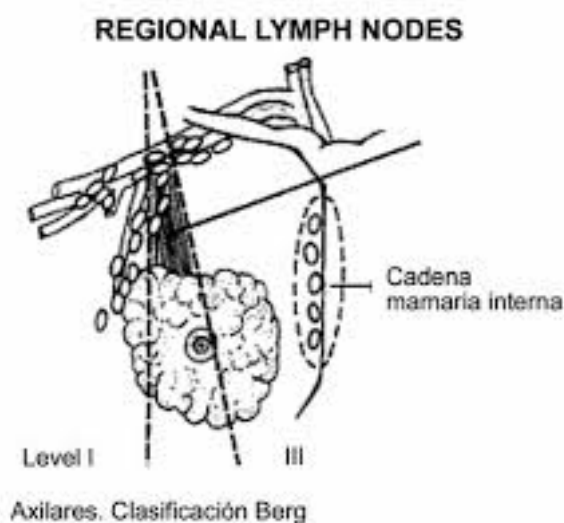


Fig. 10: Niveles ganglionares de Berg

La linfadenectomía ha sido históricamente el procedimiento de estadiaje axilar por excelencia, ofreciendo un excelente control locorregional de la enfermedad y permitiendo obtener información de valor pronóstico y planificación de la terapia adyuvante.^[13]

En la mayoría de los centros hospitalarios se realiza la linfadenectomía axilar de los niveles I y II de Berg, aunque esta práctica ha disminuido notablemente por el desarrollo de la técnica conocida como biopsia de ganglio centinela (BSGC), para disminuir la incidencia de las importantes complicaciones postquirúrgicas que presenta la linfadenectomía, siendo la más frecuente el desarrollo de linfedema crónico de la extremidad superior ipsilateral con una incidencia entre el 10 y el 30%, además de la limitación funcional del mismo, la posibilidad de lesión del plexo braquial, síndrome de hombro doloroso, parestesias o síndrome de la escapula alada que sucede tras lesionar el nervio torácico largo durante la disección axilar, entre otras comorbilidades.^[13] El objetivo de la BSGC es localizar el primer ganglio linfático al que drena el tumor, ya que debería ser el primero donde metastatizase, a través de la inyección de un trazador marcado con un radioisótopo como nanocoloide de albumina, coloide de estaño o el más frecuentemente utilizado Tecnecio 99, bien en el núcleo del tejido tumoral, en su periferia o periareolar. Posteriormente se realiza una linfogammagrafía preoperatoria para comprobar la migración del radiotrazador y permitiendo localizar el ganglio hipercaptante. Intraoperatoriamente con una sonda captadora de radiación gamma, se localiza el ganglio con mayor captación que es considerado ganglio centinela; éste puede no ser único, sino tener varios ganglios hipercaptantes que también se deben extirpar y estudiar en anatomía patológica. Fundamentalmente, la ausencia de tejido tumoral en el/los ganglio/s centinela implicaría que el resto de la cadena ganglionar axilar se encuentra libre de enfermedad, por la supuesta diseminación ordenada y progresiva siguiendo los niveles de Berg, permitiéndonos evitar la linfadenectomía axilar sin afectar al resultado oncológico posterior. A pesar de esto, en un porcentaje pequeño de casos se encuentra afectación metastásica en ganglios no centinelas estando éste libre de tejido tumoral^[14-15].

Actualmente la realización de linfadenectomía axilar de estadiaje en pacientes con axila clínicamente negativa no se considera indicada. En las pacientes con axila clínicamente positiva sigue siendo una práctica habitual, aunque cada vez mas cuestionada, dada la morbilidad que origina y que no están claramente establecidos los beneficios de su realización sobre la supervivencia de las pacientes.

El estudio que sentó las bases para la estandarización de la biopsia de ganglio centinela fue NSABP B-32, partiendo de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y axila clínicamente negativa. Se seleccionaron 5611 pacientes subdivididas en dos grupos: el primero de ellos en el que se realizó BSGC exclusivamente, y el segundo que realizó linfadenectomía axilar precedida o no de BSGC. Con un seguimiento medio de 95,6 meses, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global o años libres de enfermedad entre los dos grupos. Se obtuvo una tasa de identificación de 97,2%, con el empleo de radiotrazador y colorante, así como una tasa de falsos negativos de 9,8%. Estos resultados permitieron al cirujano obviar la disección axilar con seguridad oncológica si presentaba un resultado negativo en la BSGC, evitando la comorbilidad asociada a la linfadenectomía axilar. Sin embargo, la linfadenectomía axilar continuaba siendo el tratamiento estándar para aquellos pacientes con ganglio centinela metastatizado.^[16]

La quimioterapia neoadyuvante es la opción terapéutica que mayor protagonismo está generando en los últimos años. Tradicionalmente el empleo de la neoadyuvancia se consideraba una contraindicación en sí misma para la realización de BSGC, dado que presuntamente ésta produciría una alteración en el drenaje linfático de la axila por diversas causas entre las que encontramos la obstrucción de los vasos linfáticos por émbolos tumorales y la inducción de fibrosis, necrosis o tejido de granulación. Además, la respuesta a la neoadyuvancia no tiene por que seguir la misma secuencia de progresión tumoral en la axila, lo que podría ocasionar un mayor número de falsos negativos en la BSGC, así como una disminución en la detección del mismo. En este contexto, el manejo quirúrgico de la axila tras neoadyuvancia ha variado mucho en los últimos años siendo fuente de numerosas investigaciones, ensayos clínicos y estudios observacionales.^[17-24]

Existen tres estudios destacados en los últimos años. El primero de ellos fue el alemán SENTINA (SENTinel NeoAdjuvant)^[25], un ensayo multicéntrico y prospectivo, publicado en mayo del año 2013, que tras un seguimiento de 3 años, desde Septiembre de 2009 a Mayo de 2012, estudió la BSGC previa a la quimioterapia neoadyuvante frente a realizarla posteriormente, sus tasa de detección y de falsos negativos. Una muestra inicial de 2234 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama localmente avanzado y sometidas a quimioterapia neoadyuvante, se dividió en 4 brazos: pacientes con axila clínicamente negativa y BSGC previa a la neoadyuvancia (brazo A), pacientes con axila clínicamente negativa, BSGC previa positiva y sometidas a una segunda BSGC post-neoadyuvancia (brazo B), pacientes con axila clínicamente positiva confirmada por ECO-PAAF y BSGC post-quimioterapia negativa seguida de linfadenectomía (brazo C) y por ultimo, pacientes con axila positiva confirmada con ECO-PAAF que no habían tenido respuesta a la neoadyuvancia y se les realizaba linfadenectomía axilar sin BSGC postneoadyuvancia (brazo D). Este estudio demostró que las pacientes sometidas a BSGC posterior a la quimioterapia (brazo C) presentaban una disminución en la tasa de detección del ganglio centinela frente a las que se hacían previamente debida a la toxicidad de los agentes quimioterápicos que producirían fibrosis y obstrucción de los conductos linfáticos, dificultando la diseminación de los trazadores. Sin embargo, el uso de dos trazadores (radioisótopo y colorante) permitía una mayor tasa de detección y mayor número de ganglios centinelas captantes, lo que hacía disminuir la tasa de falsos negativos por el mayor número de ganglios extirpados y estudiados. El estudio concluye que la BSGC posterior a la quimioterapia es menos fiable en comparación con la realizada previa a la neoadyuvancia por disminución de la tasa de detección, pero que ésta puede incrementarse con la adición de marcaje con colorante al radioisótopo, así como disminuir la tasa de falsos negativos, que mejora conforme más ganglios centinela son estudiados.

Unos meses después, en octubre de 2013, se publicó un estudio americano llevado a cabo por el American College of Oncology Surgeons y conocido como ACOSOG Z1071 (ALLIANCE)^[26]. Se trata de un ensayo clínico fase II que siguió desde julio de 2009 a junio de 2011 a 756 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado y axila clínicamente positiva, sometidas a quimioterapia neoadyuvante con un régimen combinado de antraciclinas y taxanos, y cuyo principal objetivo fue estudiar las linfadenectomías axilares que podrían evitarse con la práctica de la BSGC. De las 756 mujeres que entraron en el estudio, 59 fueron excluidas por interrupción de la quimioterapia y 31 pacientes se perdieron tras la finalización de ésta. De las pacientes restantes, 582 alcanzaron una respuesta patológica completa a nivel axilar y 84

continuaban presentando ganglios axilares palpables. La tasa de detección de ganglio centinela en este estudio fue del 93%, con una tasa de falsos negativos inferior al 10%, logrando disminuir ésta gracias al uso de dos trazadores (radioisótopo y colorante), como ya había publicado previamente el estudio SENTINA, y una extracción y evaluación de más de dos ganglios centinelas. Así mismo, también era posible reducir la tasa de falsos negativos con el uso de un clip de marcaje o unas semillas de litio radioactivas en el/los ganglio/s sospechoso/s tras la ECO-PAAF diagnóstica inicial. Con estas tasas de detección y falsos negativos y la mayor morbilidad que presenta la linfadenectomía axilar, el estudio concluye que es posible la realización de BSGC tras neoadyuvancia en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado y axila inicialmente positiva con respuesta completa, no recomendándose en aquellas pacientes con pobre respuesta axilar a la neoadyuvancia.

El estudio más recientemente publicado, de los considerados más relevantes, acerca del manejo quirúrgico de la axila en el cáncer de mama es el canadiense SN FNAC (Sentinel Node Biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy) ^[27], en enero de 2015, donde se llevó a cabo un seguimiento, desde marzo de 2009 a diciembre de 2012, de 153 mujeres con una mediana de edad de 50 años, con cáncer de mama estadio II-III y axila positiva a las que se administró un régimen combinado de quimioterapia neoadyuvante de antraciclinas y taxanos, añadiendo trastuzumab en los tumores con sobreexpresión de Her2/neu. El objetivo de este estudio fue valorar la exactitud de la BSGC tras la aplicación de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con ganglios axilares positivos, consiguiendo una tasa de falsos negativos inferior al 10%. Todas las pacientes fueron sometidas a BSGC seguida de linfadenectomía axilar al finalizar la quimioterapia neoadyuvante. El estudio de los ganglios centinela se realizó con hematoxilina-eosina y técnicas inmuno-histoquímicas. La tasa de identificación de ganglio centinela fue del 88%, con un 8,4% de falsos negativos, aunque si no se consideran los ganglios centinela con células tumorales aisladas como positivos, la tasa de falsos negativos asciende al 13,3%.

	Tasa detección GC	Falsos negativos global	Falsos negativos 1 GC	Falsos negativos 2 GC	Falsos negativos trazador dual
SENTINA	80,1%	14,2%	24,3%	18,5%	
ACOSOG Z1071	92,9%	12,6%	18%	10%	10,8%
SN FNAC	87,6%	8,4%	18,2%	4,9%	5,2%

Tabla 4: Comparación entre estudios SENTINA, SN-FNAC y ACOSOG.

En cuanto a la técnica de estudio anatómico-patológico del ganglio centinela, un pequeño estudio publicado por la Universidad de Osaka^[28] con una muestra de 88 pacientes comparó el examen histológico convencional de hematoxilina-eosina con la innovadora técnica OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) en la evaluación de los ganglios centinelas y no centinelas de la axila de pacientes con cáncer de mama. La técnica molecular OSNA mide el número de copias de la proteína citoqueratina 19 presentes en las células tumorales intraoperatoriamente, lo que permitiría realizar la linfadenectomía

axilar en la misma intervención en caso de ser necesario. Esta técnica demostró una precisión diagnóstica similar en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante de los que no la habían recibido, pero con una sensibilidad significativamente menor en los ganglios centinela con micrometástasis que en los no centinela, por la menor expresión de la citoqueratina 19 debida a la acción de la quimioterapia neoadyuvante. Por ello, debido a la pérdida de la expresión de esta proteína, la técnica OSNA no es adecuada en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante ya que infraestima las micrometástasis y la presencia de células tumorales aisladas, pudiendo dejar inconscientemente tejido tumoral residual.

En los últimos años se han realizado estudios observacionales, prospectivos de menor tamaño muestral y menor nivel de evidencia que los presentados anteriormente y que, sin embargo, defienden, entre otros, los mismos principios expuestos en SENTINA, SN-FNAC y ACOSOG Z1071. Estudian fundamentalmente las tasas de detección de ganglio centinela, que es mayor con el uso del trazador dual (radioisótopo asociado a colorante) y las tasas de falsos negativos que resultan inversamente proporcionales al número de ganglio centinelas extirpados y estudiados.^[25-27]

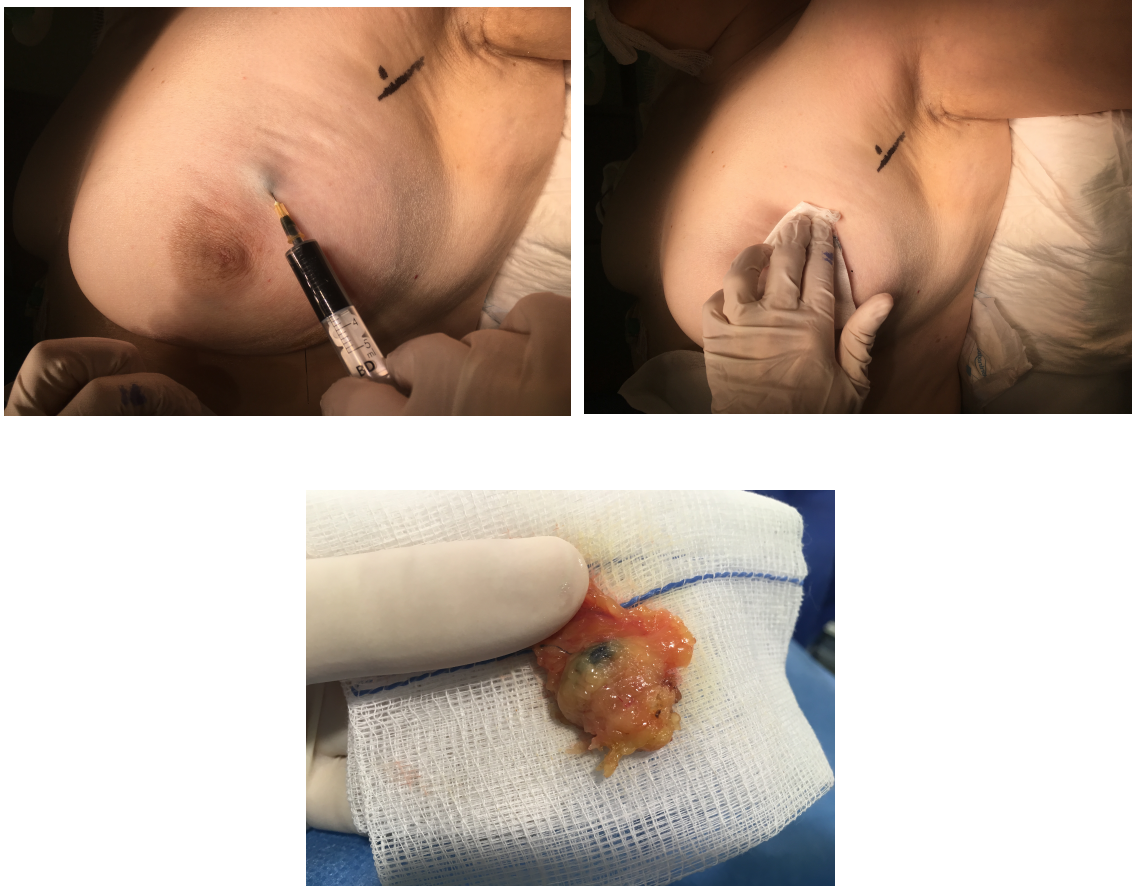


Fig. 11-12: Inyección intraoperatoria de colorante. **Fig. 13:** Ganglio centinela con colorante

Autor	Año	Tasa detección	Falsos negativos
Yagata	2013	85,3%	15,70%
Rebollo	2013	92,90%	12,60%
Takei	2013		8,20%
Park	2013	94,90%	22%
Koslow	2014	98%	8,3%
Kim	2015	96%	10%

Tabla 5: *Adaptada de El Hage Chehade et al.* ^[29]

Aunque sería necesario realizar estudios para valorar la repercusión de las altas tasas de falsos negativos sobre la supervivencia y la recurrencia loco-regional, la mayor preocupación de los diversos grupos de trabajo es buscar estrategias para disminuir dicha tasa. Aquella que ha demostrado ya una clara influencia tanto en la tasa de detección como en la de falsos negativos es el uso de dos marcadores (isótopo y colorante) para la localización de los ganglios centinelas. Otras estrategias propuestas han sido la selección de pacientes en función del tipo inmunohistoquímico, la adición de técnicas de inmunohistoquímica al estudio del ganglio centinela y el marcaje del ganglio con afectación metastásica probada mediante diversos métodos.

Si bien está bien documentada que la utilización de doble marcaje aumenta de manera significativa el número de ganglios hallados durante la biopsia de ganglio centinela, entre el 43 y el 66% de los pacientes, según estudios, no es posible la extirpación de 3 ganglios. Por ello, una de las estrategias más prometedoras en cuanto a la disminución de la tasa de falsos negativos es asegurar la detección, exéresis y posterior análisis, del ganglio con metástasis probadas antes del inicio del tratamiento neoadyuvante. Para ello, tras la confirmación de su afectación mediante BAG o PAAF, se colocaría en dicho ganglio un clip, que permitiría su localización en el momento de la cirugía. Ya en el estudio ACOSOG Z1071 se defendía la colocación de un clip de marcaje en el ganglio sospechoso inicialmente como método para disminuir la tasa de falsos negativos, de tal forma que dicha tasa pasaba del 12,6% al 6,8% con la colocación del clip.^[26]

Pero la localización del clip durante la intervención quirúrgica no siempre es factible. Nguyen et al. en un trabajo en el que comunican su experiencia inicial con la técnica, afirman que en más del 20% de los casos no es posible localizar el clip ni con ayuda de pruebas de imagen ni durante la intervención.^[30]

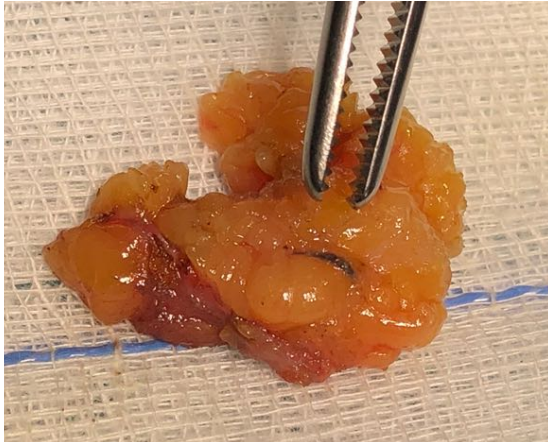


Fig. 14-15: Extirpación de Ganglio centinela con radiotrazador y marcaje al diagnostico con clip

Para solventar las dificultades de localización del ganglio portador del clip, Caudle publica una experiencia inicial con 12 pacientes de la denominada TAD (targeted axillary dissection), consistente en la colocación de semillas de I^{125} en el ganglio portador del clip. La TAD asociaba la biopsia de ganglio centinela convencional a este modo de localización del ganglio portador del clip. De esta forma disminuían la tasa de falsos negativos a un 7,4%, siendo un 10,8% cuando se realizaba solo la biopsia de ganglio centinela. Al año siguiente, en 2016, publicaron un estudio observacional, prospectivo que incluía una muestra mayor, de 208 pacientes con axila inicialmente positiva y marcada con clip sometidas a quimioterapia neoadyuvante, que fueron sometidas a TAD y BSGC seguida por linfadenectomía axilar para estimar la tasa de falsos negativos. Los resultados de este estudio mostraron una disminución de la tasa de falsos negativos cuando se asociaban TAD y BSGC respecto a BSGC sólo (10,1% vs. 2% respectivamente). A pesar de ello, los pequeños tamaños muestrales de ambos estudios no permiten demostrar diferencias estadísticamente significativas.^[31]

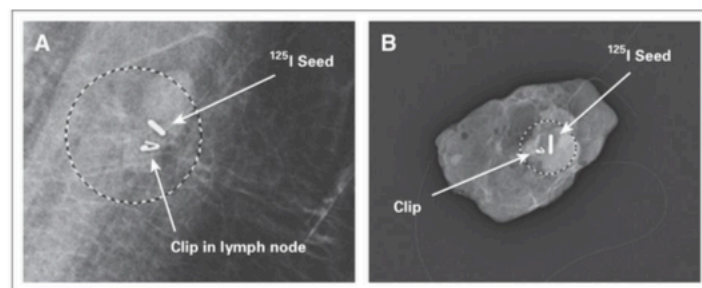


Fig. 16: Imagen Caudle *et al.*³¹ Semilla de I^{125} colocada para la localización y escisión del ganglio marcado en la técnica TAD. La semilla es colocada de 1 a 5 días previos a la cirugía bajo guía ecográfica. **A.** La mamografía revela el correcto posicionamiento de la semilla y el clip en el nódulo positivo. **B.** Radiografía de la pieza quirúrgica asegurando la presencia de clip y semilla en el espécimen.

La localización del ganglio portador del clip mediante arpón colocado con guía ecográfica también ha sido descrita. Si bien está documentado el aumento de la tasa de detección del clip (del 79,4% al 97,3% en la serie de Plecha) esta técnica tiene detractores, por considerarla incómoda para las pacientes y existir el riesgo de lesión de las estructuras vasculares axilares.

Diferente en su concepto es la técnica denominada MARI (marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds), descrita por Donker et al.^[32] Tras la colocación de semillas de I^{125} en el ganglio metastásico se realiza su extirpación durante la cirugía, sin asociar biopsia de ganglio centinela estándar. La tasa de identificación fue del 97% y la de falsos negativos de solo el 7% . La desventaja de esta técnica es el empleo de material radiactivo, del que la paciente es portadora durante un periodo de tiempo prolongado.

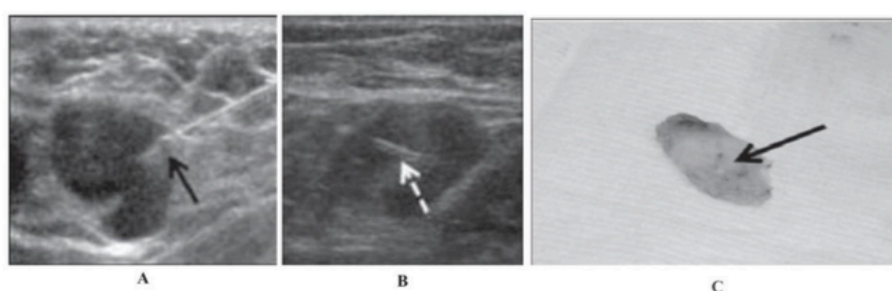


Fig. 17: Imagen Donker et al.³² A. Inserción de semilla de I^{125} en nódulo axilar mediante guía ecográfica. Flecha negra: punta de una aguja de 18G mediante la que se realiza la inserción de la semilla. B. Posición de la semilla en el ganglio MARI. C. Nódulo extraído con la semilla in situ.

Otras alternativas descritas para la identificación del ganglio metastásico es el tatuaje mediante diversos colorantes, bien para la localización del ganglio previamente marcado mediante clip (Takemae), bien como método único de localización (Choy, Park).^[33-34]

Por lo tanto, el uso del marcaje con clip es uno de los principios que hoy en día continua siendo motivo de análisis y serian necesarios estudios con muestras más grandes y mayor nivel de evidencia.

Para algunos autores podría prescindirse de dicho marcaje. También durante el año 2016, se publicó otro estudio encabezado por Andrea V. Barrio et al.^[35], del Memorial Sloan Kettering Cancer Centre en Nueva York, quienes partiendo de una muestra de 528 pacientes con axila positiva y sometidas a quimioterapia neoadyuvante pretendían mostrar como la ausencia de efecto quimioterápico en el estudio patológico podía detectar posibles falsos negativos. De las 528 pacientes iniciales, se seleccionaron las 204 que presentaron una respuesta patológica completa. De éstas, 192 se sometieron a cirugía axilar, 135 se les practico una linfadenectomía axilar, con exéresis de una media de 17 ganglios, y 69 se sometieron a BSGC con exéresis de 4 ganglios de media. De las 192 pacientes intervenidas, el 94% presentaban cambios patológicos secundarios a la quimioterapia, por lo que afirmaron que el hallazgo de cambios asociados a la

quimioterapia en el estudio patológico tendría una tasa de falsos negativos que sería similar al marcaje con clip, obviando de esta manera la necesidad de realizar técnicas de marcaje axilar.

Otra de las cuestiones de interés para los diversos grupos de investigación en el momento actual es la influencia de los subtipos inmunohistoquímicos tanto en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante como en la tasa de falsos negativos de la biopsia de ganglio centinela tras dicho tratamiento.

Aquellos tumores que presentan sobreexpresión de Her2-neu en la membrana celular seguida de los tumores triple negativo presentan mayor porcentaje de respuesta radiológica completa respecto a los tumores con subtipos luminales (97% vs. 21% respectivamente) debido a la adición del agente trastuzumab al esquema clásico de antraciclinas y taxanos. En relación con los subtipos tumorales, un estudio publicado en 2016 por la Universidad de Showa en Tokyo, encabezado por Katsutoshi Enokido et al.^[36] que incluía 143 pacientes todas ellas sometidas a biopsia de ganglio centinela seguida de linfadenectomía axilar, mostró que además de presentar diferencias en cuanto al nivel de respuesta a la quimioterapia, los subtipos tumorales también presentaban diferencias en cuanto a las tasas de falsos negativos tras la biopsia de ganglio centinela, siendo mayores en los tumores luminales sin sobreexpresión de Her2-neu respecto a aquellos tumores Her2 positivos no luminales (42,1% vs. 3,2% respectivamente).

Algunos autores, entre ellos Boileau ^[27], defienden el uso de técnicas de inmunohistoquímica en el estudio de los ganglios centinela como herramienta para disminuir la tasa de falsos negativos. En ganglios informados como negativos tras el estudio con hematoxilina-eosina, el empleo de técnicas inmunohistoquímicas puede mostrar células tumorales aisladas o micrometástasis, ofreciendo así una información más precisa sobre el estado ganglionar. Es decir, serían capaces de diagnosticar adecuadamente ganglios considerados falsamente como negativos tras el estudio de rutina.

La mayoría de los grupos de investigación expresan su preocupación por como puede influir, en términos de recurrencia y de supervivencia, la tasa de falsos negativos, y por tanto la omisión de linfadenectomía axilar, en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante. Aquellos autores que defienden la realización de BSGC tras neoadyuvancia argumentan que no es posible predecir cual es la repercusión real de esta tasa de falsos negativos. Sería necesario llevar a cabo estudios a largo plazo que evalúen las tasas de recidiva loco-regional y la supervivencia en las pacientes sometidas a neoadyuvancia en las que se omitió la linfadenectomía. Hasta el momento actual pocos son los estudios publicados que valoren estos resultados a medio-largo plazo.

Nogi^[48] publica en 2017 los resultados del estudio retrospectivo de una serie de casos de pacientes N0, sometidas a quimioterapia neoadyuvante, en las que se realizó BSGC para estadiaje axilar, comparándolo con un grupo de pacientes N0 no sometidas a neoadyuvancia. Con un seguimiento medio de 51 meses, no objetiva recurrencia axilar excepto en el caso de una paciente que no había recibido tratamiento neoadyuvante.

Por lo que respecta a pacientes N+, Galimberti ^[49] en una serie de casi 400 pacientes, con un seguimiento medio de 61 meses, encuentra solo una recurrencia axilar, en una de las pacientes N+ al diagnóstico. Las diferencias en supervivencia a los 5 años, entre pacientes N0 y N+ no fueron estadísticamente significativas.

supervivencia 5 años global serie	supervivencia 5 años N0 al diagnóstico	supervivencia 5 años N+ al diagnóstico
90,7%	93,3%	86,3%

Tabla 6: Galimberti 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 Oncolog* 2016; 42: 361-368.

Kang^[50], en un estudio retrospectivo de una serie de 1247 pacientes, compara supervivencia libre de enfermedad axilar y supervivencia libre de enfermedad a distancia entre las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar y aquellas en las que se realizó BSGC, con linfadenectomía axilar solo en los casos en los que se objetivó afectación. Aun con importantes limitaciones metodológicas (entre ellas valorar conjuntamente a todas las pacientes en las que se realizó BSGC, fueran o no sometidas posteriormente a linfadenectomía) no encuentra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recidiva axilar, aparición de metástasis a distancia o supervivencia.

Éstos y otros estudios prospectivos, con muestras más pequeñas que los anteriores, metaanálisis y revisiones bibliográficas de los mismos, realizados también durante los últimos años, apoyan la realización de BSGC postquimioterapia neoadyuvante con las mismas consideraciones que los tres estudios principales desarrollados anteriormente^[37-47].

Por lo tanto, los estudios realizados acerca del manejo quirúrgico de la axila en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación de la misma, nos concluyen que la BSGC es una técnica adecuada para la valoración de la afectación axilar y que permite disminuir el número de linfadenectomías axilares necesarias. Además, en las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante, apoyan la realización de la BSGC posterior a la misma consiguiendo unas tasas de detección y de falsos negativos aceptables con el uso combinado de dos trazadores y la extirpación, el estudio combinado de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica de más de dos ganglios centinelas y la colocación de un clip de marcaje o semillas radioactivas de litio para su detección.

Con todos los estudios realizados en los últimos años, el manejo quirúrgico de la axila debe seguir los pasos desarrollados a continuación^[14].

A toda paciente diagnosticada de cáncer de mama se le debe realizar una evaluación clínica axilar mediante exploración física y una ecografía, con PAAF o BAG para confirmar la afectación ganglionar.

Cuando el resultado de esta primera valoración axilar es negativo, se debe realizar una BSGC. Si las pacientes son candidatas a quimioterapia neoadyuvante, la BSGC se puede realizar antes o después de la neoadyuvancia, ya que como se ha visto anteriormente en los tres estudios principales acerca del manejo quirúrgico de la axila y en otros estudios sucedidos posteriormente a éstos, consideran fiable la realización de la

técnica posterior a la quimioterapia ya que la tasa de detección y de falsos negativos son aceptables. La BSGC previa a la quimioterapia neoadyuvante permite la valoración axilar en su estado inicial sin haber confusión por la acción de la quimioterapia y optimiza la selección de los pacientes candidatos a neoadyuvancia y a cirugía conservadora. Sin embargo, nos aporta un valor pronóstico incierto porque no permite ver la respuesta “*in vivo*” a la quimioterapia y se precisan dos intervenciones quirúrgicas. Por el contrario, la BSGC realizada de forma posterior a la quimioterapia neoadyuvante sí nos permite valorar la respuesta “*in vivo*” del tumor a los agentes quimioterápicos administrados en neoadyuvancia y sólo precisa una intervención quirúrgica, ya que se realiza en el momento de la cirugía mamaria. Es por eso que la mayor parte de los centros hospitalarios tienden a realizarla en el mismo momento que la cirugía de la mama, posterior a la neoadyuvancia, de forma que la paciente únicamente sea sometida a una sola intervención quirúrgica.

Cuando la axila resulta clínicamente positiva debemos diferenciar dos grupos de pacientes:

- Aquellas con afectación axilar de los niveles II y/o III de Berg, se realiza linfadenectomía axilar sin valoración del ganglio centinela, independientemente de la respuesta al tratamiento neoadyuvante
- Aquellas con afectación axilar únicamente del nivel I. En los casos en los que se produzca respuesta axilar completa al tratamiento neoadyuvante, puede realizarse BSGC. En los casos de afectación del ganglio centinela (incluyendo células tumorales aisladas) o de no detección del mismo, así como en aquellos en los que no se haya producido la respuesta completa en mama y axila, deberá realizarse linfadenectomía axilar.

Las limitaciones de nuestro estudio son evidentes cuando comparamos nuestra serie con los resultados publicados por otros autores. Probablemente la más significativa sea la imposibilidad de conocer cual es nuestra tasa de falsos negativos, ya que en las pacientes en las que el estudio del ganglio centinela es negativo no realizamos nunca linfadenectomía axilar. No obstante el análisis de la serie de casos nos permite afirmar que hasta el momento nuestros resultados son coincidentes con lo publicado. Sobresalen dos aspectos:

- En primer lugar, nuestra tasa de detección es alta, superior incluso a la de la mayoría de los estudios, y mejora con el uso de dos marcadores, técnica que ha permitido además al ser realizada aumentar el número de ganglios centinela estudiados.
- En segundo lugar, la adición de técnicas de inmunohistoquímica en ganglios catalogados inicialmente como negativos en el estudio con hematoxilina-eosina ha permitido hallar la presencia de células tumorales aisladas en tres casos, disminuyendo así los falsos negativos.

Al igual que lo descrito por otros autores, si bien no hemos observado que el subtipo inmunohistoquímico influya en la tasa de identificación del ganglio centinela si que son evidentes en nuestra serie diferencias en el hallazgo de metástasis según dichos

subtipos. En el 60% de los casos en los que el ganglio centinela fue positivo se trataba de tumores luminal B Her-2 negativo. En este subgrupo de pacientes el ganglio centinela fue positivo en el 45% de los casos. Las pacientes con tumores triple negativo o que sobreexpresaban Her-2 son las que con menor frecuencia han presentado afectación del ganglio centinela.

Aunque el tiempo de seguimiento medio de nuestras pacientes es breve, solo hemos constatado la presencia de una recurrencia axilar, siendo ésta una paciente N0 al diagnóstico y con ganglio centinela negativo, por lo que no se hizo inicialmente linfadenectomía axilar. De confirmarse estos resultados en el seguimiento a más largo plazo, podríamos afirmar que hemos evitado la realización de linfadenectomía axilar en el 76,31% (29 de 38) de las pacientes que eran N0 antes del inicio del tratamiento neoadyuvante y, lo que es más llamativo, en el 50% (7 de 14) de las pacientes que eran N1 al diagnóstico.

Como aspecto a mejorar en el manejo de nuestras pacientes, siempre en comparación con lo publicado por otros autores, deberíamos introducir en nuestro centro técnicas de localización de los ganglios centinelas con afectación metastásica confirmada, bien sea TAD o MARI.

CONCLUSIONES

1. La BSGC es una técnica de estadificación axilar fiable tras quimioterapia neoadyuvante presentando tasas de detección superiores del 90%, así como tasas de falsos negativos inferiores al 10%.
2. La tasa de detección del ganglio centinela en nuestra serie es acorde a la publicada en la literatura como adecuada
3. El uso del trazador dual (radioisótopo + colorante) aumentan significativamente la tasa de detección de ganglios centinela, aumentando a su vez el numero de ganglios captantes que son extirpados y analizados.
4. El uso de dos trazadores se confirma en nuestra serie como una técnica adecuada para incrementar el número de ganglios centinelas estudiados, aunque se haya aplicado en un número muy limitado de casos.
5. Un mayor numero de ganglios centinelas extirpados y analizados hacen que disminuya significativamente la tasa de falsos negativos.
6. El estudio inmunohistoquímico del ganglio centinela permite el diagnostico de micrometástasis y células tumorales aisladas, lo que disminuiría la tasa de falsos negativos.
7. En nuestra serie, la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas en el estudio de ganglios inicialmente considerados como negativos con hematoxilina-eosina ha permitido detectar metástasis en dichos ganglios, disminuyendo por tanto los falsos negativos.
8. La combinación de la clásica BSGC con marcaje prequirúrgico del ganglio centinela metastatizado previo a la quimioterapia neoadyuvante, ya sea con clip o semillas de I^{125} , conocida como terapia axilar dirigida (TAD), disminuye la tasa de falsos negativos.
9. La técnica MARI, en la que únicamente existe marcaje del ganglio previamente metastatizado sin asociar BSGC, obtiene unas tasas de detección y de falsos negativos similares a BSGC.

10. En cuanto al manejo de la axila con BSGC o linfadenectomía axilar, no existen diferencias estadísticamente significativas a nivel de recurrencia axilar, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global a los 5 años, siendo necesarios estudios con un periodo de seguimiento más amplio.
11. Los resultados a corto plazo en cuanto a recurrencia loco-regional o supervivencia de nuestras pacientes pueden considerarse superponibles a los de las pacientes que no han recibido neoadyuvancia, si bien deberemos realizar una valoración de estos resultados a más largo plazo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio desarrollado presento una serie de limitaciones que imposibilitaron la evaluación de la significación estadística del mismo y disminuyeron su nivel de evidencia.

Se trata de un estudio unicéntrico, desarrollado únicamente con pacientes sometidas a BSGC en HCU Lozano Blesa de Zaragoza, siendo el mismo un estudio observacional retrospectivo. No se realizó de manera prospectiva por las características del estudio y el poco periodo de tiempo para su desarrollo, con lo que hubiese disminuido considerablemente el volumen de la muestra.

Otra de las limitaciones de este estudio, frente a otros de mayor evidencia científica es la dificultad para hallar la tasa de falsos negativos real, ya que no todas las BSGC iban seguidas de linfadenectomía axilar sino que ésta dependía del resultado del ganglio centinela.

Por último, la pequeña muestra de pacientes que presenta este estudio impide determinar una adecuada significación estadística por lo que se limita a realizar un análisis descriptivo y una comparativa con la literatura actual y grandes estudios realizados en otros centros.

BIBLIOGRAFIA

1. [http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-women-with-suspected-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=13 %7E70](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-women-with-suspected-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=13%7E70)
2. [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=8% 7E70](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=8%7E70)
3. Giuliano, A. E. et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *J. Clin. Oncol.* 28, CRA506-CRA506 (2010).
4. http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-breast-cancer-rationale-pretreatment-evaluation-and-therapeutic-options?source=search_result&search=neoadjuvant+systemic+therapy+f+or+breast+cancer%3A+Response&selectedTitle=3%7E150
5. Cruz Ciria S., Jiménez Aragón F., García Mur C., H. Esteban Cuesta H., Gros Bañeres B. Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta y supervivencia libre de enfermedad en función del subtipo molecular. *Radiología*. 2014; 56(6): 524-532.
6. Dialani V., Chadashvili T., Slanetz PJ. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Annals of surgical oncology*. (2015); 22(5): 1416-1424.
7. Tanis, P. J., Nieweg, O. E., Valdés Olmos, R. A. & Kroon, B. B. R. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *Journal of the American College of Surgeons* 192, 399–409 (2001).
8. Suami, H., Pan, W. R., Mann, G. B. & Taylor, G. I. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: A human cadaver study. *Ann. Surg. Oncol.* 15, 863–871 (2008).
9. Moffat, D. F. & Going, J. J. Three dimensional anatomy of complete duct systems in human breast: pathological and developmental implications. *J. Clin. Pathol.* 49, 48–52 (1996).
10. Paredes, P. et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32, 1283–1287 (2005).

11. Borgstein, P. J., Meijer, S., Pijpers, R. J. & Van Diest, P. J. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: Echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann. Surg.* 232, 81–89 (2000).
12. HALSELL, J. T., SMITH, J. R., BENTLAGE, C. R., PARK, O. K. & HUMPHREYS, J. W. Lymphatic Drainage of the Breast Demonstrated By Vital Dye Staining and Radiography. *Ann. Surg.* 162, 221–6 (1965).
13. Fleissig, A. et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 95, 279–293 (2006).
14. http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-staging-and-the-role-of-sentinel-lymph-node-biopsy-in-the-nodal-evaluation-of-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=6%7E70
15. Romero Vargas, M. E. Utilidad clínica de la biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. (2016).
16. Krag, D. N. 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.* 11, 927– 933 (2010).
17. Purushotham, A. D. et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 4312–4321 (2005).
18. Ashikaga, T. et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J. Surg. Oncol.* 102, 111–118 (2010).
19. Fontein, D. B. Y., Van De Water, W., Mieog, J. S. D., Liefers, G. J. & Van De Velde, C. J. H. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy-Recommendations for clinical guidance. *Eur. J. Surg. Oncol.* 39, 417–424 (2013).
20. Rastogi, P. et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 26, 778–785 (2008).
21. Pilewskie, M. & Morrow, M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: A review. *JAMA Oncol.* 3, 549–555 (2017).

22. Newman, E. A. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Performed After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate in Patients with Documented Node-Positive Breast Cancer at Presentation. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 2946 (2007).
23. Breslin, T. M. et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18, 3480– 3486 (2000).
24. Mamounas, E. P. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 2694–2702 (2005).
25. 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. *The lancet oncology.* 2013; 14(7): 609-618.
26. Boughey JC. MD, Suman VJ. MD, Mittendorf EA. MD, Ahrendt GM. MD, Wilke LG. MD, Taback B. MD, 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): 1455-1461.
27. Boileau JF., Poirier B., Basik M., Holloway CMB., Gaboury L., Sideris L., et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy- Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2015; 33(3), 258-264.
28. Takamoto K., Shimazu K., Naoi Y., Shimomura A., Shimoda M., Kagara N., et al. One-Step Nucleic Acid Amplification Assay for Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology.* 2016; 23: 78- 86.
29. El Hage Chehade, H. et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node- positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am. J. Surg.* 212, 969–981 (2016).
30. Nguyen, T. T., Hieken, T. J., Glazebrook, K. N. & Boughey, J. C. Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges. *Ann. Surg. Oncol.* 24, 3011– 3016 (2017).
31. Caudle, A. S. et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J. Clin. Oncol.* 34, 1072– 1078 (2016).

32. Donker, M. 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.* 261, 378–382 (2015).
33. Choy, N. et al. Initial Results with Preoperative Tattooing of Biopsied Axillary Lymph Nodes and Correlation to Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 377–382 (2014).
34. Park, S. et al. Feasibility of Charcoal Tattooing of Cytology-Proven Metastatic Axillary Lymph Node at Diagnosis and Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Cancer Res. Treat.* 1–12 (2017). doi:10.4143/crt.2017.210
35. Barrio, A. V et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann. Surg. Oncol.* 23, 3475–3480 (2016).
36. Enokido, K. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer* 16, 299–304 (2016).
37. Mamounas EP. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22: 1425-1433.
38. Van Nijnatten TJA., Schipper RJ., Lobbes MBI., Nelemans PJ., Beets- Tan RGH., Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis, *Eur J Surg Oncol* (2015), [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.ejso.2015.07.020](http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.07.020).
39. 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', *Annals of Surgery*. 2016; 263(4): 802-807.
40. Rebollo-Aguirre AC., Gallego-Peinado M., Menjón-Beltrán S., García- García J., Pastor-Pons E., Chamorro-Santos CE., et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2012; 31(3), 117-123.
41. Diego EJ. MD, McAuliffe PF. MD, Soran A. MD, McGuire KP. MD, Johnson RR. MD, Bonaventura M. MD, et al. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre- treatment Positive Axillary Lymph Nodes. *Annals of surgical oncology*. 2016; 1-5

42. Rubio IT. Sentinel lymph node metastasis after neoadjuvant treatment in breast cancer: Any size matters?. *World Journal of Clinical Oncology*. 2015; 6(6): 202-206
43. 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. *The Journal of Cancer Surgery*. 2016; 42(3): 361-368.
44. Carrera D., de la Flor M., Galera J., Amillano K., Gomez M., Izquierdo V., et al. Validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama N1-2 con respuesta axilar completa tras la neoadyuvancia. Estudio multicéntrico en la provincia de Tarragona. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2016.
45. Rebollo-Aguirre AC., Gallego-Peinado M., Sánchez-Sánchez R., García- García J., Pastor-Pons E., Chamorro-Santos CE., et al. Biopsia del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2015; 29(1): 4-12.
46. Piñero-Madrona A., Escudero-Barea MJ., Fernández-Robayna F., Alberro-Adúriz JA., García-Fernández A., Vicente-García F., et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama: resultados del estudio GEICAM 2005-07. *Cirugía Española*. 2015; 93(1): 23-29.
47. Rebollo-Aguirre AC., Gallego-Peinado M., Sánchez-Sánchez R., García- García J., Pastor-Pons E., Chamorro-Santos CE. et al. Biopsia del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2016; 29(1): 4-12.
48. Nogi H, Uchida K, Mimoto R, Kamio M, Shioya H, Toriumi Y, Suzuki M, Nagasaki E, Kobayashi T, Takeyama H. Long-term follow-up of the node-negative breast cancer patients evaluated via sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Breast Cancer* 2017; 17 (8):644-9
49. Galimberti, V. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-2013-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 14, 297–305 (2013).
50. Kang YJ, Han W, Park S, You JY, Yi HW, Park S, Nam S, Kim JH, Yun KW, Kim HJ, Ahn SH, Park S, Lee JE, Lee ES, Noh DY, Lee JW. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 473-480.