



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo: Evaluación de los métodos de marcaje y detección de ganglios axilares previo a la cirugía

Evaluation of axillary lymph node marking and detection methods prior to surgery

Autor:

Álvaro Lagos de los Reyes

Director:

Antonio Güemes Sánchez

Facultad de Medicina Universidad de Zaragoza

2021-2022

INDICE

1. GLOSARIO	3
2. RESUMEN.....	4
3. ABSTRACT	5
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1 CÁNCER DE MAMA Y DIAGNÓSTICO	6
4.2 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	7
4.3 BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA	8
4.4 DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA	9
5. OBJETIVOS	14
6. MATERIAL Y MÉTODOS	14
7. RESULTADOS.....	15
8. DISCUSIÓN	33
9. CONCLUSIONES.....	37
10. BIBLIOGRAFÍA	38

1.GLOSARIO

BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela

LA: Linfadenectomía axilar

DAD: Disección axilar dirigida

QTNA: Quimioterapia neoadyuvante

RI: Ratio de identificación

TI: Tasa de identificación

NR: No registrado

TFN: Tasa de falsos negativos

PAAF: Punción-aspiración aguja fina

BAG: Biopsia aguja gruesa

2.RESUMEN

Introducción

En el escenario actual en el que la desescalada quirúrgica toma especial protagonismo, surge la disección axilar dirigida como una nueva técnica que combina la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y la biopsia de ganglios marcados con diferentes técnicas. Aparece como alternativa a la linfadenectomía axilar total para reestadificar a pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar que reciben quimioterapia neoadyuvante. Diferentes estudios se han realizado sobre los diferentes métodos de marcaje de ganglios axilares, sus características fundamentales, así como la posibilidad de sustituir a la linfadenectomía axilar por su menor morbilidad.

Objetivos

Evaluar las técnicas de marcaje de ganglios axilares en estudio, sus ventajas e inconvenientes, así como analizar si existe predominancia de un método sobre los demás. Evaluar el impacto en el manejo quirúrgico futuro.

Material y métodos

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los artículos publicados sobre la Disección axilar dirigida (DAD). La búsqueda bibliográfica se ha realizado en PubMed, empleando el término “*targeted axillary dissection*”.

Resultados

En este análisis se han incluido un total de 25 estudios a cerca de las diferentes técnicas de marcaje ganglionar. Los ganglios fueron marcados con clips metálicos o semillas radiactivas o tatuaje (pigmento) fundamentalmente. Otros estudios emplearon radares o semillas magnéticas para su localización. La detección con clips se consiguió entre el 60-100% de los casos, frente a tasas de extracción del 90-100% obtenidas con semillas radiactivas o por medio de tatuaje. A su vez, el radar o las semillas magnéticas han mostrado resultados prometedores con tasas muy elevadas de detección (97-100%), pese a la escasez de estudios disponibles al respecto. En algunos artículos se ha demostrado que la DAD consigue reducir los falsos negativos comparativamente con la BSGC aislada por debajo del 10%.

Conclusiones

Se puede obtener una tasa de extracción de ganglios axilares aceptablemente alta utilizando distintos métodos de marcaje y localización de ganglios. Por ello, existe cada vez más evidencia de que la DAD es un método fiable, seguro y preciso para reestadificar correctamente a pacientes con cáncer de mama y adenopatías axilares patológicas que han recibido quimioterapia neoadyuvante. No obstante, hacen falta más estudios con criterios más homogéneos para afianzar la seguridad oncológica de este método, así como identificar la técnica de elección de todas las descritas.

Palabras clave

Disección axilar dirigida, quimioterapia neoadyuvante, cáncer de mama, biopsia de ganglio centinela, clip de marcaje, semilla de radioyodo, tatuaje, semilla ferromagnética.

3.ABSTRACT

Background

In the current situation in which surgical de-escalation takes a special role, targeted axillary dissection (TAD) emerges as a new technique that combines selective sentinel node biopsy (SLNB) and biopsy of nodes marked with different techniques. It appears as an alternative to total axillary lymphadenectomy for restaging patients with breast cancer and lymph node involvement receiving neoadjuvant chemotherapy. Different studies have been carried out on the different methods of marking axillary lymph nodes, their fundamental characteristics, as well as the possibility of replacing axillary lymphadenectomy due to its lower morbidity.

Aim

The aim of this study is to evaluate the axillary lymph node marking techniques under study, their advantages and disadvantages, as well as to analyze if there is a predominance of one method over the others. Assess the impact on future surgical management.

Material and Methods

A bibliographic review of the articles published on Directed Axillary Dissection (DAD) has been carried out. The bibliographic search was carried out in PubMed, using the term "*targeted axillary dissection*".

Results

In this review, a total of 25 studies about the different lymph node marking techniques have been included. The nodes were marked with metallic clips or radioactive seeds or tattoo (pigment) fundamentally. Other studies used radar or magnetic seeds to locate them. Detection with clips was achieved in 60-100% of cases, compared to extraction rates of 90-100% obtained with radioactive seeds or through tattooing. In turn, radar or magnetic seeds have shown promising results with very high detection rates (97-100%), despite the scarcity of available studies in this regard. Some articles have shown that DAD manages to reduce false negatives compared to SLNB alone to below.

Conclusion

An acceptably high axillary node removal rate can be obtained using different methods of node marking and localization. Therefore, there is increasing evidence that TAD is a reliable, safe, and accurate method for correctly restaging patients with breast cancer and pathological axillary lymphadenopathy who have received neoadjuvant chemotherapy. However, more studies with more homogeneous criteria are needed to confirm the oncological safety of this method, as well as to identify the technique of choice of all those described.

Key words

Targeted axillary dissection, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, sentinel lymph node biopsy, marking clip, radioiodine seed, tattoo, ferromagnetic seed, nodal marking.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 EPIDEMIOLOGÍA CÁNCER MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres. En 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó de 2,2 millones de casos en todo el mundo (1), diagnosticándose en España 34.088 casos nuevos (30% de los cánceres diagnosticados en mujeres).

La incidencia de cáncer de mama ha ido experimentando un aumento progresivo (con previsión de que continúe esta tendencia) que es explicado por diversos factores como el mayor envejecimiento poblacional, que confiere menor capacidad para reparar los errores en el ADN, factores genéticos, factores hormonales y factores modificables (tabaco, alcohol, obesidad, sedentarismo, etc.). Este tipo de tumor suele aparecer entre los 35 y los 80 años, aunque la franja de los 45-65 es la de mayor incidencia, al ser el momento en el que se producen los cambios hormonales en los períodos de peri y post menopausia.

La OMS declara que el cáncer de mama constituye la primera causa de mortalidad global en mujeres, existiendo una clara relación significativa con el nivel socioeconómico de los diferentes países. Así pues, mientras en los países del primer mundo, donde los programas de screening y la infraestructura sanitaria contribuyen notablemente a disminuir la mortalidad, en otros países con menos medios existen tasas de mortalidad mayores (1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la mayoría de los casos comienza con alteraciones sugestivas de malignidad en una mamografía de cribado (generalmente distorsión en la arquitectura mamaria) realizada a pacientes que se consideran población de riesgo. Generalmente, tras la mamografía alterada, se lleva a cabo una ecografía que, además de la evaluación axilar, nos permite localizar la lesión en la mama y revalorarla pudiendo encontrar características como un patrón ecogénico complejo, un halo ecogénico o una sombra posterior, las cuales son poco frecuentes pero muy sugestivas de malignidad.

Una vez localizada con mamografía y ecografía la lesión sospechosa, se debe llegar a un diagnóstico de certeza anatomo-patológico tomando una muestra por BAG (biopsia con aguja gruesa) o PAAF (punción aspiración con aguja fina), siendo la BAG más sensible que la PAAF y no precisando un profesional más experto en la patología para su interpretación. Cuando la exploración axilar presenta adenopatías sospechosas, se debe realizará una PAAF guiada por ecografía del ganglio sospechoso por palpación que nos confirmará la evidencia de patología si

ésta es positiva, y se planteará entonces la posibilidad de aplicar terapia neoadyuvante, con objetivo de intentar remitir la enfermedad a nivel axilar, ya que su afectación constituye un importante factor pronóstico que disminuye la supervivencia

4.2 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Se conoce como neoadyuvancia a aquel tratamiento sistémico que recibe una paciente, previo a una intervención quirúrgica definitiva de su patología tumoral. La terapia neoadyuvante en cáncer de mama está indicada cuando existe afectación axilar (N+); además permite hacer resecables tumores inicialmente no resecables y permite cirugías más conservadoras de la mama.

En cuanto a lo referente al tratamiento, el uso de quimioterapia neoadyuvante (QTNA) se ha incrementado en las últimas décadas debido fundamentalmente a tres hechos fundamentales. En primer lugar, varios ensayos clínicos han demostrado tasas de supervivencia global similares a las de la terapia adyuvante pero como una mayor preservación de la mama. En segundo lugar, esta secuencia terapéutica permite evaluar la sensibilidad del tumor a la terapia sistémica, siendo un factor pronóstico de gran importancia pues determina la decisión terapéutica posterior. Por último, las pacientes con respuesta axilar a la QTNA pueden beneficiarse de un tratamiento axilar más conservador.

Durante muchas décadas el tratamiento estándar de las pacientes incluía linfadenectomía axilar completa ipsilateral (LA) asociada a cirugía de mama (2) . La finalidad de este método es determinar el estadío ganglionar, así como asegurar un adecuado control locorregional del tumor. El problema es que la LA se asocia a tasas de morbilidad muy altas, con un impacto significativo a largo plazo en la calidad de vida de las mujeres (3). Sin embargo, en los últimos años existe una discusión dirigida a mejorar las técnicas quirúrgicas en cáncer de mama con el objetivo de cumplir rigurosamente criterios oncológicos, pero evitando cirugías excesivamente agresivas o linfadenectomías innecesarias que no modifican el pronóstico ni la supervivencia.

Este último aspecto es especialmente discutido en aquellas pacientes con una respuesta ganglionar completa (N+→N0), en las cuales no está claro el beneficio de realizar LA. En las mujeres que no presentan respuesta completa, con enfermedad ganglionar residual, existe también controversia, existiendo estudios que parecen indicar que podría evitarse LA en algunos casos.

4.3 BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) es un procedimiento quirúrgico que se utiliza para determinar si el cáncer ha diseminado fuera del tumor primario hacia el sistema linfático. Se utiliza con mayor frecuencia para evaluar el cáncer de mama y el melanoma.

Los ganglios centinelas son los primeros ganglios linfáticos en recibir el drenaje linfático tumoral. La BSGC supone la inyección de un marcador radioactivo que ayuda al cirujano a encontrar los ganglios centinelas durante la cirugía. Los ganglios centinelas se extraen y se analizan en un laboratorio.

La BSGC ha sido el método de elección para la estadificación ganglionar en pacientes con axila clínicamente negativa y su uso se ha extendido a pacientes que reciben QTNA sin ganglios linfáticos afectados (N0).

Sin embargo, en pacientes con afectación metastásica axilar en el momento del diagnóstico (pN+) y que reciben QTNA, es controvertido todavía el método de estadificación ganglionar. Varios estudios e investigaciones han sido realizados para determinar y analizar si es factible realizar BSGC en este grupo de pacientes pN+ (una vez finalizada la terapia neoadyuvante); todos ellos resultando en una elevada tasa de falsos negativos (TFN). *Caudé et al* refiere una TFN de 10,1 % cuando la BSGC se realiza de manera aislada una vez finalizada la QTNA, (IC del 95 %, 4,2 a 19,8), que incluyó siete eventos falsos negativos en 69 pacientes con enfermedad residual. El estudio ACOSOG Z10711 determinó también que la BSGC sola no era suficiente como método de estadificación por su TFN (12,6%). Otros ensayos clínicos prospectivos multiinstitucionales como SENTINA y SN FNAC demostraron una TFN muy alta en la biopsia de ganglio centinela después del tratamiento neoadyuvante.

La TFN general de la biopsia del ganglio linfático centinela podría alcanzar hasta el 14 % en algunos estudios, que es mayor que la tasa generalmente aceptada del 10 % (4) . Sin embargo, el impacto clínico de una TFN > 10% en oncología aún no está claro. Por este motivo, numerosas guías nacionales siguen recomendando la realización de LA en estos grupos de pacientes. En pacientes que reciben QTNA se dificulta la localización de los ganglios en la cirugía debido que la quimioterapia reduce el tamaño de muchos de ellos y puede reducir la afectación ganglionar a micrometástasis que escapan incluso a la BSGC.

En este sentido, se están investigando nuevas técnicas y métodos que, conjuntamente con la BSGC podrían reducir la tasa de falsos negativos(5), con el consecuente mejor manejo de la enfermedad ganglionar.

Los ganglios linfáticos positivos confirmados por biopsia se pueden marcar de diferentes maneras, como la implantación de semillas radiactivas (¹²⁵ iodina), clips metálicos, marcadores ferromagnéticos, reflectores activados por infrarrojos o tatuajes (6). También existen diferentes instrumentos intraoperatorios que pueden ayudar a la identificación de ganglios marcados, por ejemplo, sonda gamma, ecografía intraoperatoria o sistema de localización con alambre guiada por imágenes. Actualmente no hay consenso sobre cuál es el método óptimo para marcar un ganglio axilar sospechoso o positivo, pero se ha visto en diferentes estudios que pueden mejorar la TFN en la estadificación.

4.4 DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA

La disección axilar dirigida (DAD) hace referencia a una nueva técnica de estadificación axilar consistente en combinar BSGC con la biopsia de ganglios previamente marcados con diversas técnicas (anteriormente comentadas) en un mismo acto quirúrgico (6). Es decir, se extraen ganglios linfáticos centinela junto con los ganglios previamente marcados antes de la QTNA. Tras observar en los diferentes estudios realizados que las pacientes pN+ que habían recibido QTNA, la biopsia selectiva de ganglio centinela arrojaba una TFN elevada surgió la necesidad de investigar nuevas técnicas de reestadificación de estas pacientes.

Para la realización de la DAD es necesario, previo a la QTNA, el marcaje de los ganglios metastásicos (confirmados en biopsia o sospechosos en imagen) de manera ecoguiada, dejando un marcador en su interior, de cara a extirparlo de manera dirigida en la cirugía posterior. Existen numerosos tipos de marcadores sólidos que podemos utilizar: desde clips de acero, titanio o ácido poliglicólico, hasta semillas de radioyodo o ferromagnéticas, tatuajes y otros métodos que difieren en su método de localización y recuperación (arpón, sonda de detección gamma, o sonda magnética)(6).

Se han propuesto diversas técnicas de marcaje, sin haber establecido todavía conclusiones claras sobre cuál es la más idónea. La finalidad de este trabajo es exponer las diferencias entre unas y otras, así como las ventajas y desventajas que implica el empleo de cada una de ellas

Tabla 1. Técnicas quirúrgicas de estadificación axilar(2).

Axillary lymph node dissection (ALND)	Systematic removal of lymph nodes from the axilla, usually level I and II, sometimes including also level III
Sentinel lymph node biopsy (SLNB)	Identification and removal of the sentinel lymph node, usually using radioactive tracer (Technetium-99) or blue dye
Targeted lymph node biopsy (TLNB)	Selective removal of metastatic lymph node(s) marked before neoadjuvant therapy
Targeted axillary dissection (TAD)	Combination of TLNB and SLNB

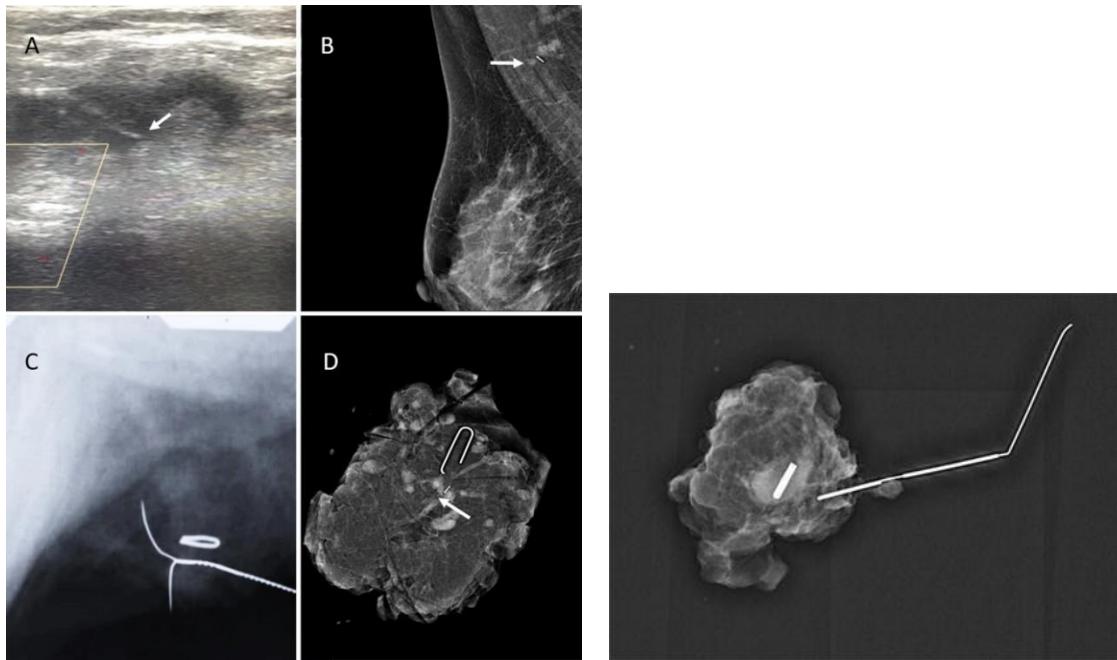
ALND = LA; SLNB = BSGC; TLNB = BDNL; TAD= DAD

CLIPS

Esta técnica consiste en marcar los ganglios afectados con un clip de diferentes composiciones. Generalmente se utilizan clips metálicos (acero o titanio), pero en los últimos años se han ido incorporando nuevos materiales parcialmente reabsorbibles como el colágeno o el ácido poliglicólico (6). Nuevos tipos de clips han ido apareciendo con el fin de facilitar la detección y evitar la migración de estos de su lugar de colocación, principal desventaja que presentan. Un ejemplo de esto son los clips con base de hidrogel para facilitar su visualización ecográfica. Una vez finalizada la QTNA se procede a extirpar los ganglios previamente clipados. Su fundamento es la posibilidad de localización posterior durante la cirugía mediante ecografía, bien intraoperatoria, bien con un marcaje preoperatorio con arpón.



Imágenes 1 y 2: En la figura 1 se observa una mamografía tras implantación de arpón ecoguiado en la adenopatía. En la figura 2 se aprecia la biopsia del ganglio clipado marcado con arpón colocado de manera ecoguiada



Imágenes 3 y 4: En la figura 3 se observan las distintas fases desde la implantación hasta la extracción del ganglio clipado. En la figura 4 se observa el ganglio extirpado con el clip y el arpón.

SEMILLAS DE RADIYOYODO

Consiste en una semilla marcada con I125 que se implanta en la zona a marcar antes de iniciar la QTNA. Durante el procedimiento quirúrgico se localiza con una sonda de detección gamma manual para la exéresis ganglionar. Un importante estudio que describe y expone la técnica es el trabajo de *Donker et al.* sobre el procedimiento MARI (*Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds*) (7), al que se han sumado otros muchos en los últimos años. Todos ellos han demostrado tasas de localización e identificación intraoperatoria muy altas, pero con el inconveniente que supone la exposición a la radiación, así como la necesidad de persona, equipos y medios específicos para manipular este tipo de material radioactivo.

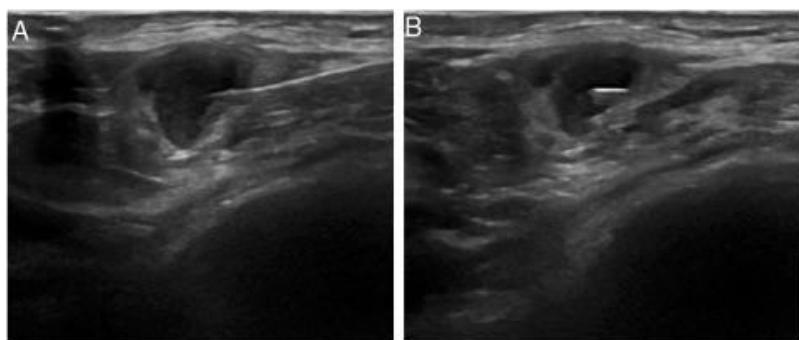


Imagen 5: Inserción de semilla radiactiva en ganglio axilar.

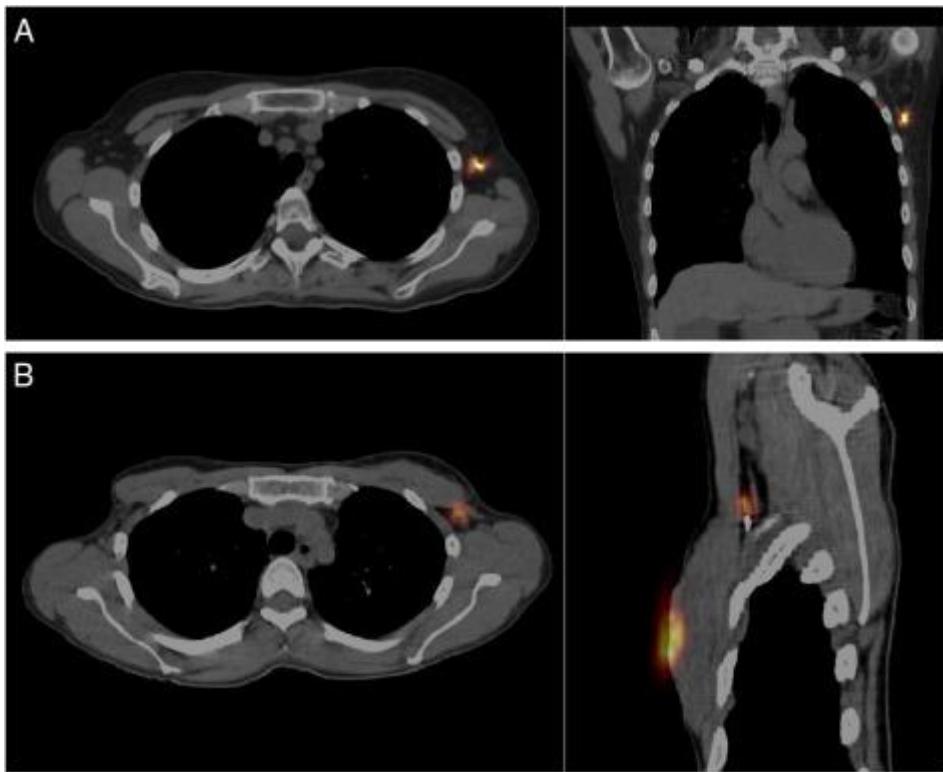


Imagen 6: Captación de semilla radiactiva de yodo 125.

SEMILLAS FERROMAGNÉTICAS

Se trata de una semilla de óxido de hierro baja en níquel, que se puede implantar a una profundidad de hasta 3-4 cm y mantenerse en el tejido sin restricción de tiempo. Dicha semilla es localizada por una sonda que genera un campo magnético alterante, que la magnetiza y permite su localización de manera intraoperatoria. Aunque existen pocos estudios acerca de este método (no se ha estudiado su uso específico en DAD) parece suponer una alternativa a otros métodos como el marcaje con clip o con semilla de radioyodo.

TATUAJE

Se trata de localizar los ganglios sospechosos en los cuales se procede a inyectar una suspensión de carbono, “tatuando” el ganglio implicado para su posterior visualización macroscópica, una vez finaliza la quimioterapia neoadyuvante. La solución inyectada en la corteza permanece en el ganglio para facilitar su posterior visualización(6). En algunos casos se puede tatuar un canal que marca el trayecto del ganglio a la piel. Presenta muchas ventajas desde el punto de vista de la eficiencia, al suponer menor coste material y una mayor sencillez de aplicación (no requiere equipos específicos). Como principal inconveniente se encuentra la elevada tasa de migración del colorante por las vías de drenaje linfático y los tejidos de alrededor.

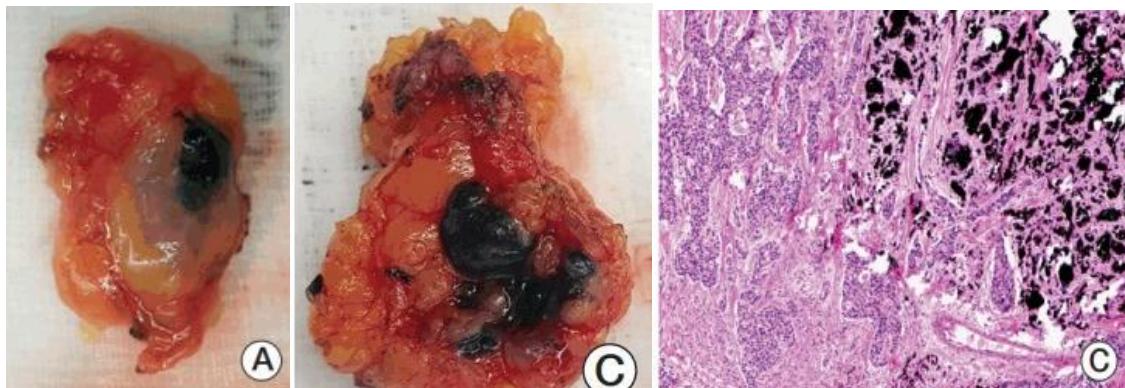


Imagen 7: Visión macroscópica y microscópica de pigmento negro del tatuaje.

TECNOLOGÍA DE RADAR Y LUZ INFRARROJOS

Consiste en colocar un dispositivo (reflector) radar o infrarrojo en la región afectada para posteriormente ser localizado por medio de una sonda introoperatoria (detección de ondas radar o infrarrojas). El principal problema que plantean es el gran tamaño del reflector, que dificulta su aplicación en la axila, habiéndose empleado casi exclusivamente en cirugía mamaria, para localización de masas tumorales. El sistema SAVI SCOUT es el principal estudiado en este apartado (8).

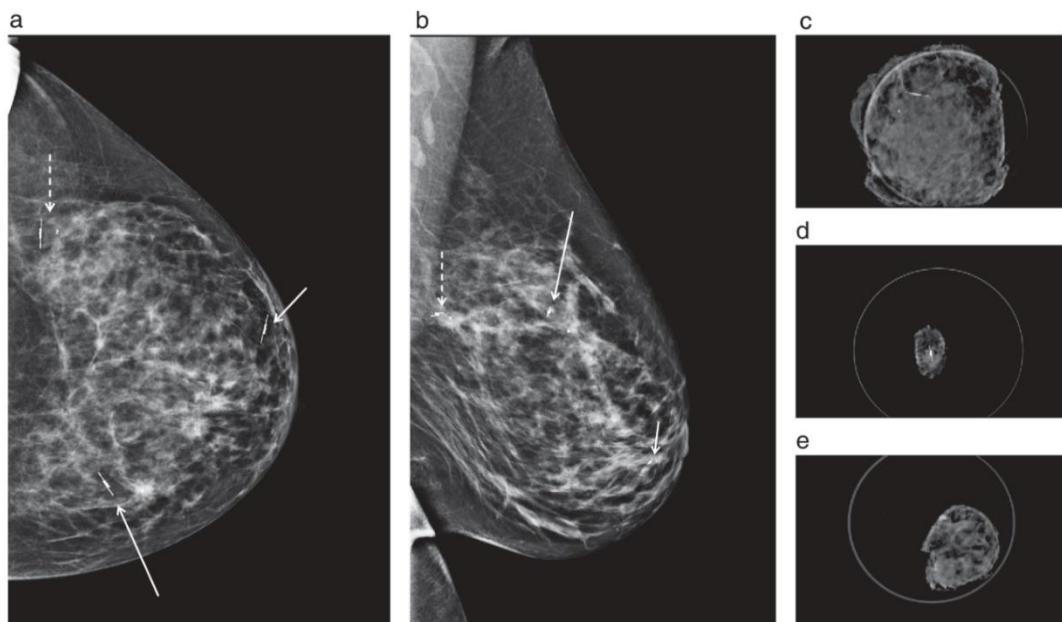


Imagen 8: En la figura a y b se pueden observar 3 reflectores SAVI colocados en la mama.

IDENTIFICADORES POR RADIOFRECUENCIA

Se trata de un microchip encapsulado, que emite una señal de radiofrecuencia que puede ser detectada por una sonda intraoperatoria. Se ha empleado únicamente en lesiones no palpables de mama.

5.OBJETIVOS

Este trabajo tiene como finalidad establecer una serie de objetivos:

- 1- Exponer las diferentes técnicas de marcaje ganglionar existentes, explicando en qué consisten y como se aplican.
- 2- Establecer las ventajas y desventajas de cada uno de los diferentes métodos de marcaje en lo referente a efectividad, eficiencia y en términos de seguridad y bienestar para el paciente.
- 3- Determinar si existe una técnica o técnicas que prevalezcan sobre las demás y que haya demostrado claramente unos resultados prometedores comparativamente con el resto.
- 4- Evaluar el impacto que los resultados encontrados pueden tener en el enfoque terapéutico futuro, planteando la discusión de si se puede evolucionar hacia actos quirúrgicos menos agresivos para las pacientes, pero cumpliendo criterios oncológicos de calidad

6.MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos publicados sobre la disección axilar dirigida (DAD), enfocándose en los distintos marcadores axilares empleados y en estudio, así como sus ventajas e inconvenientes. Con este fin, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed. El término utilizado fue “*targeted axillary dissection*”, seleccionando artículos de los últimos 7 años (desde 2015), en inglés y en castellano. A la hora de seleccionar los artículos, se realizó una lectura del *abstract* de aquellos cuyo título presentase alguno de los siguientes términos: *Clip markers, iodine seed, tatooing, magnetic seed, wire localization, y clipped lymph node*. Se han incluido diferentes tipos de estudios en esta revisión pues al tratarse de un tema tan incipiente no existen muchos estudios de alta calidad publicados como ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis. Se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados y se elaboraron, con el programa de Mendeley, todas las referencias para incluirlas en este trabajo.

7.RESULTADOS

CLIPS

Hasta la fecha, la mayoría de las investigaciones se han centrado en la utilización de clips de marcaje. Para su detección requiere la utilización de técnicas de imagen intraoperatorias o preoperatorias. Como ejemplo de las primeras se encuentra la ecografía intraoperatoria. El estudio ILINA se centró en la utilización de la ecografía intraoperatoria en 46 pacientes, localizando y extirmando el ganglio mediante ecografía intraoperatoria en el 95,7% de los casos, con una TFN del 4,1% (9).

En el estudio realizado en 2015, Plecha et al. determinó un 97,3 % de éxito en la localización intraoperatoria con un arpón ecoguiado de los ganglios previamente marcados en el preoperatorio inmediato(10). No obstante, en estudios posteriores se encontraron limitaciones como la dificultad de localización ecográfica y de recuperación del clip.

Además de la ecografía, también se han descrito otras pruebas de imagen como la mamografía o la tomografía computerizada con el fin de localizar los clips preoperatoriamente o bien durante el acto quirúrgico.

En los diferentes artículos consultados, la tasa de identificación de los ganglios clipados después de QTNA oscila entre un 60% y un 100%, en función de la bibliografía utilizada. Esto evidencia la falta de homogeneidad que existe en los resultados.

En uno de los artículos consultados se estudiaron 24 pacientes que fueron marcadas con clips quirúrgicos antes de iniciar la QTNA. Se empleó el *LigaClip*, insertándolo en la corteza de los ganglios metastásicos y sospechosos de forma ecoguiada, y confirmando su correcta posición con mamografía unos días después. Posteriormente, con ayuda de un arpón guiado por tomografía computerizada (CBTC) se consiguió identificar y localizar el 100% de los ganglios clipados, consiguiendo una tasa de extirpación del 95,8% (23/24) durante la cirugía(11). Solo un clip de marcaje no puede ser encontrado y extirpado intraoperatoriamente. En este caso en concreto se completó con LA. En el resto de casos se procedió a realizar BSGC después de la excisión de los ganglios clipados. En 7 pacientes existía enfermedad metastásica después de la quimioterapia, procediendo a realizar LA en 5 de ellas. Es importante recalcar que, en 2 de las pacientes con enfermedad metastásica la BSGC fue negativa. Esto sugiere que el clip de marcaje detectó dos casos de falsos negativos asociados a BSGC.

En otro estudio revisado se realizó un análisis en 95 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que tras finalizar QTNA fueron sometidas a DAD seguido de linfadenectomía axilar. Como método de marcaje de ganglios axilares se empleó un clip metálico guiado por ecografía. En 5 pacientes no se consiguió localizar preoperatoriamente el ganglio marcado, obteniendo una tasa de detección de 94.7%(12). En estas 5 pacientes que no se consiguió identificar el ganglio marcado se encontraron finalmente en las muestras de la linfadenectomía axilar. En las 90 pacientes restantes también se consiguió extraer los ganglios marcados con el clip. En un 66,7% de los 90 pacientes (n=60) con un ganglio linfático detectado se descubrió que este correspondía con uno de los ganglios centinela. Posteriormente se determinó que 37 pacientes tenían enfermedad residual, de las cuales 4 no había sido detectada por DAD, sino al analizar la muestra de linfadenectomia axilar. Esto arrojó una tasa de falsos negativos del 10,8.

Un dato importante en este estudio es que, una vez realizado el estudio anatomopatológico, se pudo determinar en un análisis multivariante que la presencia de micrometástasis estaba asociada significativamente a una mayor TFN en comparación con las macrometástasis. Los pacientes con micrometástasis en ganglios biopsiados tenían un riesgo de falso negativo 19,7 veces mayor que los pacientes con macrometástasis.

Se compararon los resultados con otro grupo de pacientes que no habían recibido QTNA y se observó que si se excluían las micrometástasis la sensibilidad era similar tanto en tratadas con QTNA como en no tratadas(12). No obstante, en el momento en que se incluyen las micrometástasis o la presencia de células tumorales aisladas sí que la sensibilidad de la técnica era significativamente mayor en pacientes tratadas con QTNA con respecto a las no tratadas.

Otro estudio importante es el ensayo ILINA, llevado a cabo por *Siso et al.* (9). Consistió en la escisión guiada por ecografía intraoperatoria del ganglio clipado junto con BSGC y posterior disección de ganglios linfáticos axilares (linfadenectomía axilar). Se utilizó un clip asociado a un marcador hidrocoloide para facilitar su localización ecográfica. A 46 pacientes se les colocó un clip en el ganglio positivo. En 2 casos (4,3%) el clip no se pudo ver antes de la cirugía y el paciente se sometió a LA como parte del tratamiento planificado, y no se intentó la excisión ecoguiada. Sin embargo, el ganglio marcado con clip se extirpó con éxito mediante escisión guiada por ecografía intraoperatoria en 44 pacientes (tasa de 95,6%)(9). Nueve pacientes fueron excluidos del ensayo. Treinta y cinco pacientes (79,5%) se sometieron a BSGC junto con escisión guiada por ecografía del ganglio clipado y LA, y fueron incluidos en el ensayo ILINA.

La BSGC coincidió con el ganglio clipado en 27 (77%) pacientes. Un total de 24 pacientes (68,6%) presentaban enfermedad residual axilar, en 18 (75%) de las cuales el GC coincidía con el ganglio clipado. En seis pacientes, el ganglio clipado no coincidía con el GC. De estos seis pacientes, BSGC fue negativa y el ganglio clipado fue positivo en tres pacientes, datos que apoyan la utilidad de la combinación de estas técnicas a la hora de reducir TFN.

En un caso, se informó un falso negativo en el que el ganglio clipado y el ganglio centinela fueron negativos, pero se encontró un ganglio axilar positivo durante la LA. Esto arrojó una TFN de 4,1 % (IC del 95 %: 0,1–21,1 %) con respecto a los 24 pacientes que presentaban enfermedad residual axilar. El protocolo ILINA consiguió predecir el estado ganglionar axilar en 34 de 35 pacientes, obteniendo una precisión del 97,1%.

Un grupo de investigadores alemanes evaluó si la localización preoperatoria con alambre guiado por ecografía del ganglio clipado es útil para la práctica clínica habitual. Para ello estudiaron a 30 pacientes con cáncer de mama N+(M0), candidatas a QTNA. Se insertó de manera exitosa un clip en los ganglios linfáticos sospechosos. En este caso se empleó también un marcador hidrocoloide para facilitar su posterior localización ecográfica.

El clip fue identificado de manera exitosa en la ecografía después de la quimioterapia neoadyuvante en 25 de las 30 pacientes marcadas (83,3%)(13). Se consiguió localizar con el alambre 24 de 30 pacientes (80%, 20 ecoguiadas y 4 guiadas por mamografía).

No obstante, a la hora de realizar la verificación de las muestras extraídas, solo en 17 pacientes verificó la presencia del clip. En otras 3 pacientes se verificó la presencia del clip al realizar la LA. Por tanto, nos encontramos ante una tasa de extirpación de ganglios marcados del 56,6% (17/30 casos). La BSGC coincidió con el ganglio marcado en 5/14 pacientes (concordancia del 35,7%).

A diferencia de los estudios anteriormente expuestos, este revela datos claramente cuestionables sobre la efectividad de la técnica de marcaje. Además, se detectó una tasa significativa de migración del clip de su posición original. En un 24% de los pacientes a los que se consiguió extraer el clip, este se encontraba localizado al lado del ganglio, dificultando por tanto su localización ecográfica. En una paciente no se pudo localizar por medio de la ecografía (4,8%), debido a este factor de migración.

En el estudio publicado en 2015 por Plecha et al.(10) llevaron a cabo una revisión retrospectiva que examinó a pacientes con cáncer de mama sometidas a una biopsia aguja gruesa axilar guiada por ecografía y a la colocación de un clip de biopsia, así como a una posterior linfadenectomía axilar (LA) o una biopsia del ganglio linfático centinela (BSGC) desde el 1 de enero de 2010 hasta el 30 de septiembre de 2013.

Se evaluó la efectividad de la localización preoperatoria de clip con alambre ecoguiado. Se empleó un clip combinado con material hidrocoloide que se insertó en los ganglios axilares previamente biopsiados y establecidos como afectados. De las 107 participantes en el estudio, 91 recibieron QTNA (resultando en 16 las mujeres que no recibieron QTNA). Entre las pacientes que recibieron QTNA, en 67 de ellas se procedió a la localización del clip con ayuda del alambre, mientras que, en las 24 pacientes restantes, se optó por la localización sin guía de alambre. En el grupo que se había empleado el alambre ecoguiado se consiguió localizar el 97% de los clips insertados (65/67 pacientes), mientras que en el grupo sin alambre se identificaron los clips en 20/23 pacientes, lo que arroja un porcentaje de 83,3%(10).

Aunque en este trabajo nos centramos en pacientes que han recibido QTNA, cabe mencionar que, en este estudio realizado, al incluir tanto pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico como las que no lo habían recibido (107 en total), también se observaron diferencias significativas en favor de la localización con alambre ecoguiado con respecto a aquellas pacientes en las que no se empleaba alambre (97,3% vs 79,4%). Si bien es cierto que, de forma aislada en el grupo que no recibió QTNA, no se encontraron diferencias significativas (valor p no significativo). En la tabla expuesta a continuación se puede observar también como se establece una división según pacientes que han sido sometidas a BSGC o LA, comparando y obteniendo resultados similares a favor de la localización con alambre ecoguiado.

Tabla 2. Plecha et al.

Cohorte	Nº casos	Localización con alambre	Localización sin alambre	Significación estadística
QTNA	91	65/67 (97%)	20/24 (83,3%)	0,04
No QTNA	16	6/6 (100%)	7/10 (70%)	NS
BSGC	26	19/19 (100%)	6/7 (85,7%)	NS
LA	81	52/54 (96,3%)	21/27 (77,8%)	0,015
Total	107	71/73 (97,3%)	27/34 (79,4%)	0,0043

En 2020 se investigó una nueva técnica para facilitar la detección de los clips de marcaje, conocida en inglés como Twinkle artifact, que en español significa literalmente “artefacto centelleante”. Consiste en el uso combinado de un clip marcador en particular, ULTRACOR TWIRL y ecografía-Doppler color con configuraciones de ultrasonido específicas para su identificación permitiendo una localización consistente del clip previo a la cirugía sin la aplicación de radioisótopos(14).

El artefacto centelleante es un fenómeno Doppler color que aparece como un cambio rápido de color inmediatamente detrás de un objeto estacionario. Fue descrito por primera vez por Rahmouni et al. en 1996, quien explicó que el artefacto centelleante era el resultado de la dispersión aleatoria del haz de ultrasonido en múltiples reflectores asociados con la interfaz rugosa de una piedra en su estudio. La finalidad del estudio era determinar la posibilidad de aplicar de manera similar el “artefacto centelleante” para facilitar la identificación del clip de los ganglios linfáticos axilares después de QTNA.

Se estudiaron a 3 pacientes con cáncer de mama en las que se había insertado clip marcador TWIRL en la corteza de los ganglios linfáticos afectados, previamente confirmados por biopsia. Se empleó este clip bajo la hipótesis de que sus propiedades aportarían mayor facilidad para su identificación. Está hecho de nitinol, un material altamente reflectante, con una superficie rugosa. La superficie irregular del Twirl realza la intensidad de los artefactos centelleantes.

La estadificación axilar en estas pacientes se realizó de la siguiente manera: Disección ganglionar dirigida (DAD), seguido de linfadenectomía axilar (LA).

Tras finalizar la QTNA, se empleó ecografía Doppler para identificación del clip el día de la cirugía. Una vez que se obtuvo el artefacto 'centelleante' mediante ecografía Doppler color, se procedió la localización con gancho de alambre del nódulo clipado. Después de la resección, se realizó una confirmación por ultrasonido de la escisión del ganglio marcado y se demostró el artefacto 'centelleante' dentro de la muestra. A todos los pacientes se les procedió entonces a someterse a LA.

En las tres pacientes se consiguió la identificación exitosa de los clips por medio de ecografía-doppler, sin encontrar dificultades(14).

El estudio SENTA es el más representativo en este apartado (15). Se trata de un estudio prospectivo llevado a cabo en 50 centros con pacientes diagnosticadas de cáncer de mama invasivo que se sometieron a implantación de clip en los ganglios linfáticos sospechosos. La cirugía axilar se realizó con o sin BSGC, biopsia de ganglio marcados y/o disección de ganglios linfáticos axilares (LA). Se calculó la tasa de detección de ganglios clipados, y la tasa de falsos negativos de la biopsia de ganglios marcados y de la DAD.

De esta forma, entre 2017 y 2018 se seleccionaron 473 pacientes candidatas a QTNA, a las que previamente se le insertó un clip en los ganglios linfáticos positivos confirmados por biopsia. Después de la QTNA, el ganglio marcado con clip se resecó intraoperatoriamente en 329 pacientes (ratio de detección de 77,8%, IC:95%)(16).

La DAD tuvo éxito en 199 de 229 pacientes (Ratio de detección: 86,9 %, IC del 95 %: 81,8 a 91,0). El ganglio centinela y el ganglio marcado con clip coincidieron en 129 pacientes (64,8 %). La tasa de falsos negativos fue de 7,2 % (8 de 111, IC del 95 %: 3,1 a 13,6) para biopsia de ganglio marcado seguido de LA ($n = 203$) y 4,3 % (2 de 46, IC del 95 %: 0,5 a 14,8) para DAD seguido de LA ($n = 77$)(16).

Otro estudio muy importante publicado en 2016, el segundo más grande en lo que a número de pacientes estudiados se refiere, seleccionó a 208 pacientes con metástasis en ganglios axilares confirmadas por biopsia(17). Previo al inicio de la QTNA se insertó un clip en los ganglios afectados. Posteriormente, en la cirugía axilar, se trajeron los ganglios marcados con el clip y se compararon con los otros ganglios. La peculiaridad de este estudio es que se añadió semilla de yodo radiactivo en la zona del clip de manera ecoguiada para su posterior detección con sonda gamma intraoperatoria (de 1 a 5 días antes de la cirugía). Se consiguió extraer el ganglio con el clip en el 98% de las pacientes (203/208). Únicamente en 5 pacientes no se pudo identificar el clip en la pieza quirúrgica, eliminándolas del análisis(17).

En total, 191 pacientes fueron sometidas a linfadenectomía axilar total (LA), detectándose enfermedad residual en 120 (65%). El ganglio marcado con clip reveló metástasis en 115 pacientes, resultando en una TFN de 4,2%. En las pacientes sometidas a BSGC seguida de LA la TFN fue significativamente mayor, de 10,1%. Cuando se añadía la evaluación del ganglio clipado, la TFN descendía a 1,4%. La disección ganglionar dirigida (DAD) seguida de LA fue efectuada en 85 pacientes, resultando en una TFN de 2%.

Otro estudio relevante en este apartado es el ACOSOGZ1071, un ensayo clínico multiinstitucional en el que se seleccionaron a pacientes con cáncer de mama N+ que se sometieron a BSGC y LA después de QTNA. Ha sido uno de los primeros estudios realizados y que ha servido de promotor para multitud de investigaciones posteriores. En total se analizaron 203 pacientes, a las que se colocaron clips en los ganglios axilares afectados. Posteriormente, tras la QTNA, se detectaron y extrajeron un 83% de los clips insertados. Además, se calculó la TFN, que se situó en un 6,8%, demostrándose así que el marcaje con clips de los ganglios reduce los falsos negativos asociados a la BSGC de forma aislada.

SEMILLAS DE RADIYOYODO

El procedimiento MARI es un nuevo método mínimamente invasivo para evaluar el estado de las metástasis ganglionares después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. Esta técnica consiste en marcar los ganglios linfáticos con semillas de yodo radioactivo.

Previamente al inicio de la quimioterapia, los ganglios axilares que son positivos se marcan con una semilla de yodo 125. *Donker et al.* investigaron este procedimiento(7). Se seleccionaron 103 pacientes, excluyendo 3 de ellas del estudio por diagnóstico de metástasis a distancia. Las 100 pacientes restantes fueron sometidas a este procedimiento. La edad media era de 49 años (rango 24-67 años), con diagnóstico mayoritario de carcinoma ductal infiltrante (85%). No se detectaron efectos adversos durante la colocación ecoguiada de la semilla radioactiva. En el momento de la cirugía, la semilla de yodo había permanecido en el sitio durante una media de 17 semanas (rango 9-31 semanas) y mantenían una actividad variable, pero fácilmente identificables por medio de la sonda gamma.

En las 100 pacientes, la semilla de yodo fue identificada y extraída durante la cirugía. En 3 de ellas el ganglio marcado no pudo ser identificado porque la semilla de radioyodo no estaba adecuadamente localizada en el ganglio. Esto estableció una tasa de identificación del 97%(7). En 2 de las 3 pacientes sin identificar lo que ocurrió fue el desplazamiento de la semilla durante el proceso de localización radiológica. En la otra paciente no se descubrió el motivo de la migración de la semilla.

En 2 pacientes no se pudo llevar a cabo la linfadenectomía axilar completa, una por rechazo y la otra por detección de metástasis a distancia. En total, 95 pacientes se sometieron a la técnica

MARI y se les realizó linfadenectomía axilar posterior. En 65 pacientes el ganglio marcado con yodo presentaba enfermedad tumoral residual, mientras que, en las 30 pacientes restantes se tuvo una respuesta completa a la QTNA sin afectación tumoral aparente. En la linfadenectomía axilar realizada se hallaron ganglios linfáticos afectados adicionales en 46 de estas 65 pacientes, siendo el número medio de ganglios detectados de 3.

En las 30 pacientes con ganglios negativos tras la técnica MARI se detectaron 5 de ellas con enfermedad residual en ganglios linfáticos adicionales al realizar la linfadenectomía axilar. Esta técnica de marcaje consiguió predecir adecuadamente el estadío ganglionar axilar después de QTNA en 90/95 pacientes.

Algunos investigadores han evaluado la utilización conjunta de clips y las semillas de radioyodo con el fin de mejorar resultados. Un ejemplo de esto es un estudio realizado con una muestra de 30 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en las que se empleó clip radioopaco asociado a semilla de yodo 125 para marcar los ganglios axilares afectados(18). La finalidad era demostrar que la utilización dual de ambas técnicas podía resultar en mejores tasas de detección y extracción de ganglios afectados, así como menor TFN.

Por medio de una sonda gamma se localizaron los ganglios axilares en el momento de la cirugía y, una vez extirpados, se obtuvo una radiografía intraoperatoria de la muestra para documentar la escisión del ganglio objetivo, incluido el clip radiopaco y la semilla de yodo. En una 97% de los casos se consiguió localizar y extirpar con éxito los ganglios marcados (29/30). Únicamente en una paciente se abortó la búsqueda de la semilla radioactiva por falta de visualización del clip, que posteriormente se encontró al realizar BSGC y se confirmó radiográficamente(18).

Después de la escisión del ganglio localizado con semilla de ^{125}I , se realizó BSGC de manera estándar con escisión de todos los ganglios linfáticos con captación. Se observó una concordancia del 90,9% entre los ganglios marcados y la BSGC (20/22).

Un artículo revisado se centraba en un estudio prospectivo entre enero de 2017 y marzo de 2019 con 16 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. La finalidad de este estudio era evaluar el procedimiento combinado de BSGC y detección intraoperatoria del ganglio axilar positivo biopsiado marcado con semilla de yodo 125(19).

Una vez identificado en ecografía el ganglio afectado, se guía la aguja hasta puncionar el ganglio, y la semilla se deposita en el interior. Después se comprueba la localización de la semilla de ^{125}I con ecografía y la sonda detectora de radiación gamma. La secuencia del tratamiento quirúrgico axilar es: localización del ganglio marcado, localización de el/los GC y LA, si está indicado.

En 10 pacientes el ganglio positivo se marcó con una semilla de ^{125}I después de la biopsia y antes de iniciar la QTNA, entre 160 y 303 días antes de la cirugía (media \pm DT: 227 ± 36). En 6 mujeres, la semilla de ^{125}I se colocó posterior a QTNA, entre 1 y 6 días antes de la cirugía, sobre el ganglio previamente identificado.

El ganglio marcado se localizó en la cirugía en 15 de las 16 pacientes (93,7%), 7 con resultado anatomo-patológico positivo (macrometástasis: 5; micrometástasis: 2), y 8 negativo. Los ganglios centinela se identificaron en la cirugía en 15 de las 16 pacientes (93,7%), 6 con resultado anatomo-patológico positivo (macrometástasis: 3; micrometástasis: 2), y 9 negativo. El número medio de ganglios centinelas identificados fue de $2,2 \pm 0,9$ (rango 1-3). En una paciente la semilla de ^{125}I no se colocó correctamente en el ganglio positivo biopsiado identificado con un marcador ecovisible (macrometástasis), y tampoco se localizó el GC por ausencia de migración axilar del radiofármaco. En la cirugía, la actividad de los GC no interfirió en la localización del ganglio marcado. En todas las pacientes se recuperó la semilla de ^{125}I . No se produjeron complicaciones tras la colocación de las semillas de ^{125}I (19).

En 10 pacientes de las 15 se encontró que el ganglio marcado coincidía con el GC y en 5 no existía coincidencia (33,3%). De estas cinco, en una paciente el resultado anatomo-patológico del ganglio marcado fue positivo (macrometástasis) y los GC negativos, en una enferma tanto ganglio marcado como GC fueron positivos (macrometástasis y micrometástasis 1/3), y en 3 casos tanto ganglio marcado como GC fueron negativos. En 5 de las 7 pacientes con ganglio marcado positivo y migración axilar, se identificaron GC metastásicos adicionales.

En 10 pacientes se llevó a cabo LA, 7 con ganglio marcado y/o ganglio centinela positivo y 3 con ganglios negativos (tanto con el marcaje I125 como BSGC). El resultado de la LA fue negativo en 5 de las 7 pacientes con ganglios positivos, y en las 3 con ganglios negativos.

El ensayo RISAS es el más representativo de los realizados con semillas radiactivas. En él, un total de 227 pacientes N+, comprobado por biopsia y posterior firma del consentimiento informado, fueron sometidas a disección ganglionar dirigida (DAD)(20). Como método de marcaje de ganglios se empleó semilla de yodo, implantándose previo al inicio de la QTNA. Después de

QTNA, todos los pacientes se sometieron a BSGC junto con la escisión del ganglio linfático marcado (procedimiento RISA) seguida de disección de los ganglios linfáticos axilares (LA). En 223 pacientes se consiguió localizar y extraer el ganglio marcado con la semilla (ratio de extracción de 98%).

El análisis preliminar mostró una tasa de falsos negativos de aproximadamente el 5 % y un valor predictivo negativo de aproximadamente el 91 %. Además, al combinar la BSGC con la escisión del ganglio linfático marcado, tanto la tasa de identificación como la precisión mejoran en comparación con la BSGC sola o la escisión del ganglio linfático marcado sola (TFN DAD=3,5%)(20).

TATUAJE

Natsiopoulos et al. realizaron un estudio con la finalidad de investigar la tasa de identificación durante la cirugía de los ganglios tatuados con partículas de carbono, la concordancia entre los ganglios tatuados y los ganglios centinela, así como las limitaciones y dificultades de este método(21).

Se estudiaron 75 pacientes N+ que fueron candidatas a disección ganglionar dirigida (DAD). En todas ella se realizó tatuaje con partículas de carbono es suspensión de los ganglios axilares afectados, bien confirmados por biopsia, bien cumplimentando criterios clínicos de afectación (64 pacientes confirmación AP, 11 sospecha clínica-ecográfica), antes de iniciar la QTNA. Se utilizó una suspensión de partículas de carbono finas y purificadas aprobadas por la FDA para el marcaje de lesiones gastrointestinales. Es estéril, no tóxica y contiene agua, alcohol benzaldehido, glicerol, polisorbato 80 y carbono altamente purificado. Esta suspensión se inyectó en la corteza de los ganglios de manera ecoguiada, dejando una pequeña cantidad de tinta en el tejido adiposo adyacente para facilitar la visualización durante la cirugía. De media, el número de ganglios marcados fue de 2 (1-5). El tiempo transcurrido entre el tatuaje y la cirugía oscilabó entre los 90 y los 231 días.

Todas las pacientes recibieron QTNA y tuvieron la cirugía definitiva entre 3-5 semanas después de completarla. Antes de la cirugía, se inyectó radiotrazador Tc99 a nivel subareolar, seguido de azul de metileno para la detección de los ganglios centinelas (BSGC). La cavidad axilar se exploró exhaustivamente para encontrar los ganglios centinela y todos los ganglios tatuados. Los

ganglios tatuados con carbono y los tatuados en azul se identificaron por medio de inspección visual. Adicionalmente, se empleó una sonda gamma para detectar los ganglios radioactivos. Despues estos ganglios (tanto GC como ganglios marcados con tatuaje de carbono) fueron analizados anatomicopatológicamente y en caso de existir enfermedad residual axilar se procedió a completar con LA.

Los ganglios centinela fueron identificados en 70 de 75 pacientes (93,3%). El número de ganglios centinela extraídos osciló entre 1 y 10 (número medio=4). Los tejidos y los ganglios marcados con pigmento negro fueron reconocidos macroscópicamente por visión directa durante la cirugía en todos los pacientes. En 71 de 75 pacientes el número de ganglios tatuados identificados intraoperatoriamente era igual al número marcado antes de la quimioterapia neoadyuvante (tasa de identificación del 94,6%), mientras que en 4 pacientes fue menor el número identificado. En 53 de 70 pacientes los ganglios tatuados estaban entre los ganglios centinela (ratio de concordancia de 75,7%).

En el examen patológico el pigmento negro fue encontrado en la corteza de los ganglios y/o en la grasa adyacente. En los 4 casos en los que se detectó menor cantidad de ganglios tatuados se descubrió, al realizar el examen patológico, que había más ganglios linfáticos con presencia de pigmento negro en el grupo de los ganglios centinela.

La extracción quirúrgica de todos los ganglios marcados se consiguió finalmente en 74/75 pacientes (98,6%). No obstante, en 34 de 75 casos (45,3%) la histología reveló más ganglios linfáticos con pigmento negro que el número original de ganglios tatuados, dato que se asocia a migración del pigmento. En estos casos se detectaron pequeños focos de pigmento en la corteza ganglionar (21).

En 29 de 75 pacientes se completó LA (24 por enfermedad residual en DAD y 5 por no identificarse ganglio centinela). Se observó respuesta patológica completa tras QTNA en 49 de 75 casos (65,3%). De las 24 pacientes sometidas a LA después de DAD, se encontraron ganglios positivos adicionales en 8 de ellas (33,3%).

En otro artículo publicado en 2018 se estudiaron 20 pacientes con afectación axilar confirmada por citología a las que se le inyectó una suspensión de carbono en la corteza de los ganglios afectados, guiado por ecografía, previo al inicio de QTNA. Luego se realizó BSGC y cirugía axilar (LA) después de QTNA. Se analizó la tasa de detección de ganglios tatuados y el rendimiento diagnóstico de BSGC (22).

Durante la cirugía axilar, el ganglio linfático axilar tatuado con carbón y la pista se identificaron fácilmente mediante inspección visual y se extirparon en todos los pacientes (tasa de detección de ganglio tatuado, 100 %). El ganglio tatuado se encontraba entre los ganglios centinela en 15 pacientes (75%), de los cuales ocho tenía enfermedad metastásica residual en el ganglio tatuado. Los otros 7 pacientes se determinó conversión negativa del ganglio marcado. Entre cinco pacientes con discordancia entre el ganglio tatuado y los Ganglios centinela, tres (60,0%) mostraron ganglios centinela y tatuados negativos y finalmente lograron respuesta patológica completa ganglionar. De los dos pacientes restantes, un paciente de 61 años mostró que tres ganglios centinela detectados fueron negativos, pero el ganglio tatuado con carbón mostró metástasis residual (22). En el otro paciente de 59 años, solo se recuperó un ganglio centinela. La anatomía patológica del GC confirmó presencia de unas pocas células atípicas y células tumorales aisladas.

La TFN de la BSGC se estimó en un 20%. No obstante, cuando se asociaba a tatuaje disminuía hasta el 0%. Se demostró el mayor rendimiento diagnóstico de la BSGC cuando se asociaba al marcaje ganglionar con tatuaje de carbono. En este estudio se presentó un riesgo clínicamente insignificante de migración o absorción de carbón.

Un estudio publicado en 2020 evaluó el marcaje de los ganglios afectados mediante tatuaje con suspensión de carbono y posterior identificación de estos ganglios durante la cirugía. Para ello estudiaron a 63 pacientes que se sometieron a este procedimiento de tatuaje. Se inyectó una pequeña cantidad (0,2-0,5 ml) de suspensión de carbono en uno o dos ganglios linfáticos axilares bajo guía ecográfica en el momento de la biopsia o antes o poco después de comenzar la QTNA para el cáncer de mama N+ (23). Durante la cirugía se intentó identificar y extraer el ganglio tatuado como una muestra separada. A todos los pacientes se les realizó BSGC y/o linfadenectomía axilar según lo exigido por su estado clínico.

En la cirugía se consiguió identificar los ganglios tatuados en 60 pacientes (ratio de identificación de 95 %). De 56 pacientes a los que se les realizó BSGC con Tc99, en 51 (91%; IC 95%) se identificó al menos un ganglio linfático radiactivo.

De 50 pacientes en los que se identificó radioactividad y tatuaje en los ganglios axilares, en 40 (80 %) los ganglios eran radioactivos y tatuados, sin embargo, en 10 pacientes (20 %), el ganglio tatuado no era radiactivo. De nuevo se demuestra como el tatuaje consigue recuperar ganglios que habrían sido falsos negativos en caso de realizar solo BSGC.

En otra investigación realizada por *Patel et al.* se estudiaron mujeres con cáncer de mama y afectación ganglionar confirmada con biopsia. Se procedió a inyectar 0,1–1,0 ml de tinta negra Spot en la corteza de los ganglios y el tejido blando periganglionar de manera ecoguiada. Posteriormente, durante la cirugía se eliminaron los ganglios teñidos de negro junto con los ganglios centinela, observando la concordancia entre los ambos(24).

76 mujeres con ganglios linfáticos axilares sospechosos o comprobados por biopsia se inscribieron en el estudio y se sometieron a la marcación de tatuajes de los ganglios específicos. 19 mujeres (Grupo 1) se sometieron a cirugía primero, mientras que las 57 mujeres restantes (Grupo 2) recibieron QTNA antes de la cirugía. Del último grupo, 10 fueron excluidos porque su cirugía se realizó en una institución externa ($n = 4$), experimentaron progresión de la enfermedad ($n = 5$) o se retiraron del estudio ($n = 1$). Se documentó afectación ganglionar patológica en 11 (57,9 %) de las 19 mujeres del Grupo 1 y 37 (78,7 %) de las 47 mujeres del Grupo 2 en la biopsia previa al tratamiento(24).

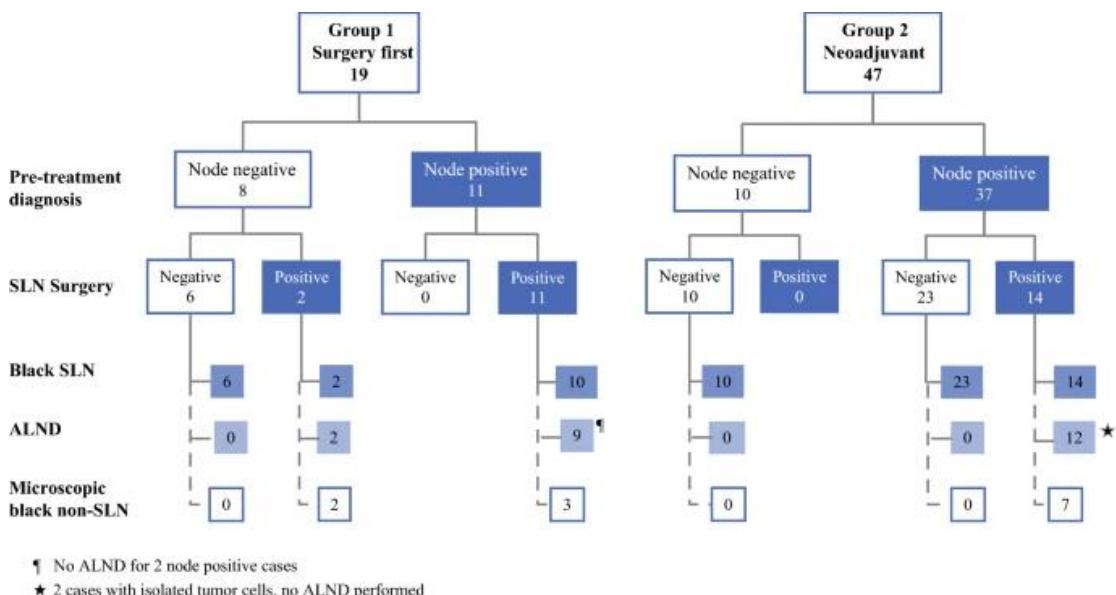
El intervalo de tiempo medio entre el tatuaje y la operación fue de 21 (rango de 1 a 62) días para el Grupo 1 y de 148 (rango de 71 a 257) días para el Grupo 2. El pigmento negro del tatuaje que tiñe el nódulo o la grasa perinodal se identificó visualmente intraoperatoriamente en todos los casos del Grupo 2 y en todos menos uno en el Grupo 1 (94,7%). Al único paciente del Grupo 1 sin un ganglio pigmentado identificable en la cirugía se le inyectó solo 0,1 ml pero tenía evidencia microscópica de pigmento dentro del ganglio centinela palpable positivo. Aunque en la mayoría de los casos solo se tatuó un ganglio, se encontraron ganglios centinela adicionales teñidos de negro en 10 (52,6 %) mujeres del Grupo 1 y 26 (55,3 %) mujeres del Grupo 2, probablemente como resultado de su proximidad al ganglio tatuado y por un proceso de migración del pigmento(24).

La afectación del ganglio centinela se demostró por medio de BSGC en 13 de 19 (68,4 %) pacientes del Grupo 1 en comparación con 11 de 19 (57,9 %) en la biopsia de diagnóstico preoperatorio. En otras palabras, se encontró una biopsia de ganglio pretratamiento falsamente negativa en dos pacientes (13,3 %) del Grupo 1, que se sometieron a LA. Todos los casos con ganglios positivos recibieron LA con la excepción de dos mujeres.

Entre las mujeres del grupo 2 no se detectaron falsos negativos en la biopsia preoperatoria (ningún caso negativo antes de la QTNA fue positivo en la cirugía definitiva). En todas las

pacientes se detectaron ganglios tatuados. De los 37 (78,7%) casos con ganglios positivos en el Grupo 2, veintitrés (62,1%) tuvieron una respuesta completa después de QTNA, catorce (29,9%) tenían enfermedad residual persistente en el ganglio tatuado después de recibir NAT. La evaluación intraoperatoria que confirmó la positividad ganglionar en un primer ganglio centinela permitió a los cirujanos proceder a la LA. En total, 12 se sometieron a Linfadenectomía axilar total. Se encontraron ganglios linfáticos involucrados adicionales en 8 pacientes.

Tabla 3. Patet et al



Hasta la fecha, el estudio más representativo de marcaje con tatuaje ha sido realizado entre 5 centros en Alemania y Suecia en los cuales se ha reclutado un total de 118 pacientes, incluyéndose datos de 110 para el análisis(25). Este grupo de pacientes fue sometido a QTNA, pero previo a su inicio se inyectó de manera ecoguiada una suspensión de carbón purificado en los ganglios metastásicos (previamente confirmados por biopsia).

La tasa de detección de los ganglios tatuados fue del 93,7% (103/110 pacientes). Se estableció una concordancia entre ganglio centinela y ganglio tatuado del 59,6%, determinándose además una tasa de falsos negativos de 9,1% cuando se empleaba conjuntamente BSGC y tatuaje de ganglios afectados. Es decir, la DAD obtuvo una TFN del 9,1%(25). Como una complicación se halló la migración del pigmento a la piel de 5 pacientes.

Tabla 4. Estudios más representativos (de mayor tamaño muestral).

Estudio	Método de marcaje	Nº de casos	Ratio de detección	TFN
SENTA	Clip	473	77,3%	4,3% (IC 0,5-14,8)
RISAS	Semilla radiactiva	227	98%	3,47%
TATOO	Tinta (tatuaje de carbón)	110	93,6%	9,1%

RADAR REFLECTOR

Este sistema consiste en un reflector de ondas electromagnéticas activado por infrarrojos (IR) no radiactivo que se implanta guiado por imagen. Debido a que el despliegue del reflector es similar a la colocación del clip de biopsia, se requiere muy poca capacitación por parte del radiólogo. El reflector generalmente se coloca bajo guía ecográfica o mamográfica, y luego se detecta percutáneamente una señal audible del reflector implantado, mediante una sonda de detección infrarroja.

Un grupo de investigadores analizaron la aplicabilidad de este sistema novedoso. Incluyeron a 129 mujeres en las cuales habían colocado 152 reflectores SAVI SCOUT. Se revisó cada caso y se registraron los siguientes datos: edad de la paciente, densidad mamaria, objetivo de localización, modalidad de imagen utilizada como guía, distancias del reflector a la piel y del reflector al objetivo de la mamografía posterior al procedimiento, presencia del reflector en la radiografía de la muestra, patología de la biopsia por escisión y cualquier complicación del procedimiento(8). Aunque este método se aplica fundamentalmente para localización de masas mamarias (65% de los reflectores implantados; n=99) también se ha empleado para localización de calcificaciones (9%; n=13), clips (17%; n=26), ganglios linfáticos axilares (6%; n=9) y otros (3%; n=5).

Después de la colocación del reflector y antes de salir de la sala de procedimientos, el radiólogo verificó la señal audible de cada reflector con la sonda. La sonda utilizada emite ondas electromagnéticas transcutáneas y luz infrarroja y, a cambio, recibe una señal de ondas electromagnéticas del reflector, que se confirma con un pitido audible(8).

Después de confirmar la función del reflector, se realizó una mamografía posterior al procedimiento para verificar la posición del mismo.

La localización SCOUT fue exitosa en 125 pacientes (125/129=97%; IC del 95% 92–99%) y 148 (148/152=97%; 95% IC 93–99%) reflectores(8). De los 4 casos fallidos, 3 se debieron a la imposibilidad de obtener una señal audible. De estos 3 casos en los que no se obtuvo señal, uno de ellos fue en un reflector implantado en un ganglio axilar metastásico confirmado previamente por biopsia.

En 19 pacientes se colocó más de 1 reflector, siendo la distancia media entre dos reflectores de 7.9 cm dentro de una misma mama. Las señales audibles obtenidas para cada reflector individual se adquirieron en la sala de radiología y el quirófano independientemente de la distancia entre los reflectores, no detectando fusión de señales. No se produjeron complicaciones relacionadas con el procedimiento o posteriores al mismo. No observamos ningún evento vasovagal durante la colocación del reflector, quizás porque los pacientes pueden comer y beber antes del procedimiento. No se observaron migraciones del reflector en las mamografías posteriores al procedimiento ni transecciones del reflector en las muestras quirúrgicas.

Tabla 5. Técnicas de imagen y objetivos del reflector.

	Number of reflectors (%) N = 152
Imaging modality	
Mammography	39 (26%)
Ultrasound	111 (73%)
MRI	2 (1%)
Imaging finding targeted for localization	
Mass	99 (65%)
Calcifications	13 (9%)
Clip	26 (17%)
Axillary lymph node	9 (6%)
Architectural distortion	3 (2%)
Other ^a	2 (1%)

^a Includes hematoma and post-surgical bed with positive margins.

Otro estudio de carácter retrospectivo realizado entre 2017 y 2019 analizó 45 pacientes que habían recibido QTNA, y posteriormente fueron sometidas a DAD. Como método de marcaje de ganglios se empleó un clip reflector de localización por radar(26). Todas las metástasis ganglionares detectadas clínicamente se confirmaron con biopsia percutánea y se marcaron con este clip. Sólo 7 pacientes se marcaron antes de iniciar la QTNA. Los clips reflectores se implantaron con una mediana de 8 días (rango, 1-167 días) antes de la cirugía; todos fueron recuperados sin complicaciones (tasa de extracción del 100%). El ganglio marcado por clip reflector se identificó como el ganglio linfático centinela en 36 (80%) pacientes. Veinticinco

pacientes tenían ganglios positivos, de los cuales 24 fueron identificados por escisión del ganglio marcado, y 1 (4%) paciente tenía un ganglio positivo identificado por BSGC pero no por el método radar(26).

SEMILLAS MAGNETICAS

Un estudio retrospectivo realizado en 2019 evaluó una serie de pacientes con cáncer de mama en las que se empleó semillas magnéticas para marcar los ganglios linfáticos axilares. Por su nombre en inglés “MagSeed” (Endomag) hace referencia a una técnica basada en semilla magnética no radiactiva que se induce a convertirse en un imán cuando está bajo la influencia de su detector en el quirófano. Se trata una semilla de acero inoxidable patentada que se inserta de manera ecoguiada en el ganglio. La semilla se localiza posteriormente en el quirófano mediante el magnetómetro (sonda magnética) Sentimag (Endomag). Sentimag crea un campo magnético alterno que magnetiza transitoriamente la semilla. El cirujano emplea una sonda para escanear la axila en busca de la semilla, y el detector proporciona señal numérica audible y visual en tiempo real, lo que le permite al cirujano determinar la ubicación de la semilla(27). Después de la extracción, la sonda Sentimag se usa para verificar la señal (y, por lo tanto, la semilla) en la pieza quirúrgica. Además, se obtiene una radiografía de la muestra en el quirófano para asegurar la visualización de la semilla.

Se analizaron 35 pacientes que fueron sometidas a esta técnica. En todas ellas, la semilla magnética se insertó de manera ecoguiada en los ganglios afectados. Se colocaron un total de 38 semillas. Se documentó la recuperación exitosa de 37 de 38 Magseeds (97%), ya sea en una radiografía de muestra ($n = 36$) o mediante la confirmación del cirujano de la escisión en la que se usó el detector en el quirófano para confirmar la presencia de Magseed en la muestra ($n = 1$). En un solo paciente (3 %), Magseed no se detectó definitivamente en el quirófano. Tampoco se detectó en los estudios posoperatorios posteriores, dándose por hecho que se había perdido durante la intervención(27).

Otro estudio alemán publicado en 2020 se centró en la utilización de semillas magnéticas en 5 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Para su localización se empleó también una sonda magnética intraoperatoria. En todas se consiguió encontrar las semillas de manera satisfactoria, alcanzando una tasa de extracción del 100%. No se determinó la tasa de falsos negativos.

En enero de 2021 se publicó un estudio prospectivo en el que se emplearon semillas magnéticas en 50 pacientes N+ para marcar los ganglios (28). En todas las pacientes se consiguió recuperar las semillas durante la cirugía, con un éxito del 100%. No se detectaron efectos adversos.

Tabla 6. Comparativa de técnicas de marcaje ganglionar

Método de marcaje	Estudio	Nº pacientes	Técnica localización	Ratio de detección	Ratio de extracción exitosa	TFN
Clip	SENTA	473	Ecografía preoperatoria (alambre)	Ecografía: 89%	78%	Biopsia ganglio marcado: 7,2% DAD: 4,3 %
	Caudle 2016	208	Semilla radiactiva en área clip (sonda gamma intraoperatoria)	NR	98%	BSGC: 10,1% Biopsia ganglio clip: 4,2% DAD: 2%
	ACOSOG	203	Ninguna	NR	83%	DAD: 6,8%
	Wu	95	Ecografía (alambre)	95%	95%	DAD: 10,8%
	Plecha 2015	91	Ecografía con/sin alambre	NR	97% alambre 83% no alambre	NR
	Simons 2021	50	Semilla radiactiva colocada en área clip (sonda gamma intraoperatoria)	Ecografía: 100%	98%	NR
	ILINA	46	Ecografía intraoperatoria	Ecografía: 96%	96%	DAD: 4,1%
	Hartmann	30	Alambre (ecografía/mamografía)	Ecografía: 80%	57%	NR
	Diego 2016	30	Semilla radiactiva colocada en área clip (sonda gamma intraoperatoria)	Ecografía: 93%	93%	NR
Semilla radiactiva	RISAS	227	Sonda gamma intraoperatoria	NR	98%	DAD: 3,5%
	Donker 2015	100	Sonda gamma intraoperatoria	100%	97%	
	Custodio	16	Sonda gamma Intraoperatoria	94%	94%	NR

Tatuaje	Hartmann	110	Visualización directa Qx	94%	94%	DAD: 9,1%
	Natsiopoulos	75	Visualización directa Qx	95%	95%	NR
	Allweis	63	Visualización directa Qx	95%	95%	NR
	Patel	47	Visualización directa Qx	100%	100%	Grupo 1:13,3% Grupo 2: 0%
	Park	20	Visualización directa Qx	100%	100%	DAD: 0%
Radar reflector	Falcon	129	Radar intraoperatorio	97%	97%	NR
	Sun 2020	7	Radar intraoperatorio	100%	100%	NR
Semilla magnética	Greenwood (Magseed)	35	Sonda magnética intraoperatoria	97%	97%	NR
	Simons	50	Sonda magnética intraoperatoria	100%	100%	NR
	Thill 2020	5	Sonda magnética intraoperatoria	100%	100%	NR

8.DISCUSIÓN

Existe un interés creciente en la desescalada de la cirugía axilar en pacientes que han sufrido conversión de N+ a N0 tras quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Cuando la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) muestra una efectividad cuestionable en esta población de pacientes, aparece la necesidad de investigar nuevas técnicas para suplirla o bien para emplearlas de manera conjunta. Es en este contexto que surge el concepto de marcaje de ganglios de manera previa al inicio de la QTNA y la introducción de la “Disección ganglionar dirigida”. Diferentes modalidades de marcaje y localización se han descrito en la literatura. Esta revisión pretende evaluar las ventajas y desventajas de las diferentes estrategias.

Por un lado, dentro de los procedimientos que emplean semillas radiactivas como método de marcaje, el procedimiento MARI fue el primero en llevarse a cabo como alternativa a la BSGC. Este procedimiento se basa en la utilización de semillas radiactivas de yodo 125. De igual manera, unos años más tarde surge el estudio RISAS con una muestra más representativa y hasta la fecha el estudio más grande realizado en este apartado. Todos los estudios revisados y expuestos confirman unas tasas de detección cercanas al 100% y, por tanto, de gran calidad. Además, esta modalidad de marcaje no requiere la realización de un procedimiento invasivo preoperatorio, al contrario que ocurre con la mayoría de estudios realizados con clips. El principal inconveniente que plantean es la exposición a radiación a la que es sometida el

paciente. A pesar de los bajos niveles de radiación empleados esta técnica no va en la línea de la legislación de algunos países. Además, en términos de eficiencia puede ser cuestionable su implantación en sistemas sanitarios de países en desarrollo o como menor inversión sanitaria dada la necesidad de equipos específicos de detección de radiación, que implican un alto coste.

Por este motivo se plantean alternativas, como es el marcaje de ganglios con clips. Este grupo es del que existe mayor fuente bibliográfica, siendo esto un punto a favor que puede permitir acercarse a una mayor “evidencia” con respecto a otras técnicas de las que existen menos estudios. En términos de detección y extracción de clip después de QTNA, la mayoría de los artículos consultados muestran ratios muy elevados, con pocas pérdidas. No obstante, el estudio SENTA, el más representativo y con mayor número de pacientes, refleja datos alejados, con una ratio de extracción del ganglio clipado del 78%. Este estudio muestra además una TFN de la DAD del 4,3%, pero no puede considerarse como significativo ya que el intervalo de confianza incluía el uno (0,5-14,8). El estudio ACOSOG Z1071 (29), con 203 pacientes, también determinó una ratio de extracción del ganglio marcado del 83%, siendo aún menor el ratio en el estudio llevado a cabo por Hartmann, en el que se obtuvo tan sólo un 57%. Hartmann atribuyó este fracaso al encogimiento ganglionar y el desplazamiento del clip en el tejido ecogénico circundante durante la quimioterapia. El resto de estudios reflejan tasas entre el 93-100%, incluido el realizado por Caudle *et al.* en 2016 con 208 pacientes. Se podría hablar, por tanto, de tasas relativamente bajas de detección que hacen necesaria la realización de nuevos estudios para homogeneizar más los resultados tan dispares. Si bien es cierto que existen diversos tipos de clips con propiedades diferentes y no hay estudios comparativos entre los diferentes clips. Aquellos que se asocian a marcadores hidrocoloides facilitan la localización ecográfica del clip. El marcaje con clip plantea el inconveniente de que requiere un procedimiento invasivo preoperatorio para su localización que comúnmente necesita de la inserción de un arpon con alambre (hookwire) o semilla radiactiva. Sin embargo, el bajo coste de la técnica, su fácil aplicabilidad y la ausencia de radiación en su empleo son datos a favor de su utilización como método de marcaje de ganglios.

Por otro lado, se encuentra el tatuaje de ganglios axilares. Este método ha sido analizado por varios grupos de estudio con un alto ratio de éxito en la localización y extracción de los ganglios marcados. Las cifras de extracción exitosa oscilan entre el 94-100% en los estudios revisados. En todos ellos se emplea una suspensión de carbono o carbón que se inyecta en la corteza de los ganglios anómalos y el tejido adiposo adyacente. Plantea la ventaja de no requerir un procedimiento preoperatorio para su localización ni un equipo específico (a diferencia de las semillas radiactivas) para su localización intraoperatoria ya que se localiza por visualización directa del pigmento.

Sin embargo, Patel *et al.* informó la extensión del pigmento del tatuaje más allá del sitio de la inyección en el 55% de las mujeres reclutadas. Hartmann determinó migración de pigmento en 5 de las 110 pacientes estudiadas. Natsiopoulos *et al.* también encontró más ganglios linfáticos con gránulos de pigmento negro en la histología final que los originalmente marcados en el 45% de los casos. Sin embargo, ninguno de estos ganglios adicionales se identificó macroscópicamente como ganglios "tatuados" durante la cirugía. Por lo tanto, la inspección visual siguió siendo la forma más precisa de identificar los ganglios linfáticos axilares tatuados. La migración del pigmento constituye unas de las principales desventajas, así como la dificultad que se ha reportado en algunos estudios para distinguir el pigmento de la tinta azul empleada para realizar la BSGC. Además, es precisa la exploración quirúrgica obligada para visualizar el pigmento. Como ventajas referidas en los artículos revisados se encuentran el bajo coste, la ausencia de radiación en su empleo y la ausencia de procedimiento de localización preoperatorio.

Estos tres métodos comentados son los que constituyen la mayoría de la bibliografía consultada. Los criterios de cada estudio son heterogéneos entre sí y existen diversas metodologías empleadas. No en todos los estudios consultados se determinó la tasa de falsos negativos (TFN) de la DAD. En algunos, como el estudio RISAS (semilla radiactiva de yodo) se arroja una TFN del 3,5%, significativamente menor que la TFN teórica de la BSGC que se sitúa en torno al 10-13%. En los estudios sobre clips de marcaje, el realizado por Caudle *et al.* muestra una TFN de 2%; los estudios ACOSOG e ILINA muestran una TFN de 6,8% y 4,1% respectivamente. Entre los artículos referentes al tatuaje, destacan los estudios de Park y Patel que muestran ambos una TFN del 0%. Por otro lado, Hartmann arroja una cifra de 9,1%.

Las semillas ferromagnéticas y el radar reflector constituyen dos métodos de marcaje de estudio muy reciente y de los cuales apenas se encuentra bibliografía disponible. En ambos casos se han recuperado dos artículos de relevancia en los que se muestran tasas de detección y extracción de ganglios muy altas (97-100%). No se han calculado TFN. Estas técnicas parten con la ventaja de que no emplean radiactividad y no requieren localización preoperatoria. En cuanto a las semillas ferromagnéticas, requieren de sondas magnéticas intraoperatorias y equipo específico para su localización y suponen un alto coste, además de que se han planteado problemas de artefactos, así como limitaciones en pacientes con marcapasos o DAI. Igualmente se han encontrado limitaciones en casos de localización profundas de la semilla (mayor distancia entre marcador y sonda). Como limitaciones asociadas al radar reflector, se encuentra su elevado coste, la necesidad de equipamiento específico y la posibilidad de interferencias en la señalización y localización.

Método de marcaje	Localización	Ventajas	Desventajas
Clip	-Ecografía intraoperatoria -Localización preoperatoria guiada por imagen con alambre (generalmente ecografía) -Implantación preoperatoria de semilla radiactiva, magnética, marcador radar o tinta en el área del clip.	-Bajo coste -No radiactividad -Visibilidad radiológica fiable -Gran cantidad de bibliografía	-Visibilidad en ecografía variable entre estudios - Requiere localización preoperatoria (salvo ecografía intraoperatoria) -No hay estudios comparativos entre diferentes clips -Tasa de detección relativamente baja (ratio de extracción de ganglios marcados de 70% en estudio SENTA)
Semilla radiactiva	Sonda gamma intraoperatoria	-Alto ratio de detección -No precisa localización preoperatoria	-Alto coste -Reacciones alérgicas raras pero posibles -Autorización sanitaria (criterios de seguridad radiológica) -Disminución de señal con el tiempo
Suspensión de carbono (Tatuaje)	Visualización intraoperatoria	-Bajo coste -No radiactividad -No precisa localización preoperatoria	-Migración tinta -Decoloración tinta -Bibliografía escasa -Exploración quirúrgica obligada -Distinción tinta azul BSGC
Semilla magnética	Sonda magnética intraoperatoria	-No radiactividad -No localización preoperatoria	-Bibliografía muy escasa -Marcapasos, DAI, profundidad limitada -Artefactos, alto coste
Radar reflector (SAVI SCOUT)	Radar localizador intraoperatorio	-No radiactividad -No localización preoperatoria	-Bibliografía muy escasa -Alto coste, artefactos/interferencia

9.CONCLUSIONES

En vista de una continua mejora en los tratamientos y terapias sistémicas primarias con incrementos cada vez más altos de las tasas de respuesta, existe una necesidad urgente de adaptar y desescalar las estrategias de cirugía axilar en pacientes con cáncer de mama, dado que está fuertemente asociada a morbilidad posoperatoria importante. Mientras que la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) ha reemplazado de manera exitosa a la linfadenectomía axilar como método de estadificación en cirugía tras quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en pacientes N0 de inicio, existe un debate creciente sobre el estadiaje axilar adecuado en pacientes que convierten de N+ a N0 tras QTNA.

Existe discrepancias y heterogeneidad en las recomendaciones expuestas por las guías de diferentes países de la comunidad internacional. Esto se debe a la falta de evidencia en lo referente a procedimientos mínimamente invasivos de estadiaje como son la BSGC o la DAD y su asociación con resultados oncológicos, morbilidad del brazo y calidad de vida. A lo largo de la revisión llevada a cabo se puede observar cómo existen multitud de cuestiones y dilemas sin resolver acerca de las indicaciones, procedimientos quirúrgicos de estadificación y aspectos técnicos del marcaje de ganglios linfáticos. De igual manera, no existen estudios claramente definitorios sobre cuál de las técnicas expuestas es considerada la más adecuada. Se han observado ventajas e inconvenientes de cada uno de los métodos, pero sin que exista uno que realmente destaque sobre el resto. Además, no existen datos sobre los resultados oncológicos tanto a corto como a largo plazo en los estudios realizados.

No obstante, existe cada vez más evidencia de que la DAD es un método fiable, seguro y preciso para reestadificar correctamente a pacientes con cáncer de mama y adenopatías axilares patológicas que han recibido QTNA. Esto apoya la idea de reemplazar la linfadenectomía axilar por DAD en pacientes con respuestas completas a la quimioterapia, con la consecuente reducción de la morbilidad que ello supondría. Existe un futuro prometedor en este ámbito de investigación debido a la multitud de estudios y métodos novedosos que van apareciendo, con tasas de detección cada vez más precisas. Sin embargo, son necesarios más estudios, preferiblemente ensayos clínicos comparativos aleatorizados, para ver su utilidad en la práctica clínica.

.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer de mama [Internet]. 2021 [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Banys-paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, et al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 1565 [Internet]. 29 de marzo de 2021 [citado 20 de abril de 2022];13(7):1565. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/7/1565/htm>
3. Friedrich M, Kühn T, Janni W, Müller V, Banys-Pachulowski M, Kolberg-Liedtke C, et al. AGO Recommendations for the Surgical Therapy of the Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy: 2021 Update. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(10):1112-20.
4. Man V, Kwong A. Different strategies in marking axillary lymph nodes in breast cancer patients undergoing neoadjuvant medical treatment: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021;186(3):607-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06118-6>
5. García-Novoa A, Acea-Nebril B, Díaz Carballada C, Bouzón Alejandro A, Conde C, Cereijo Garea C, et al. Combining Wire Localization of Clipped Nodes with Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer: Preliminary Results from a Prospective Study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 25 de abril de 2022];28(2):958-67. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-020-08925-5>
6. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, et al. The problem of axillary staging in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Role of targeted axillary dissection and types of lymph node markers. *Cir Esp* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 20 de abril de 2022];98(9):510-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.03.012>
7. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients the mari procedure. *Ann Surg* [Internet].

- 2015 [citado 21 de abril de 2022];261(2):378-82. Disponible en:
https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2015/02000/Marking_Axillary_Lymph_Nodes_With_Radioactive.25.aspx
8. Falcon S, Weinfurtner RJ, Mooney B, Niell BL. SAVI SCOUT® localization of breast lesions as a practical alternative to wires: Outcomes and suggestions for trouble-shooting. *Clin Imaging* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 21 de abril de 2022];52:280-6.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193186/>
 9. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 20 de abril de 2022];25(3):784-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197044/>
 10. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 20 de abril de 2022];22(13):4241-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-4527-y>
 11. Kim EY, Byon WS, Lee KH, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Feasibility of Preoperative Axillary Lymph Node Marking with a Clip in Breast Cancer Patients Before Neoadjuvant Chemotherapy: A Preliminary Study. *World J Surg* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 20 de abril de 2022];42(2):582-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28808843/>
 12. Wu S, Wang Y, Zhang N, Li J, Xu X, Shen J, et al. Intraoperative Touch Imprint Cytology in Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients with Initial Axillary Metastasis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 20 de abril de 2022];25(11):3150-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083833/>
 13. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 20 de abril de 2022];44(9):1307-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935839/>

14. Tan MP, Bi Z, Ong EMW. The «twinkle» artifact - A novel method of clip identification to facilitate targeted axillary surgery following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Clin Imaging [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 20 de abril de 2022];68:36-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563723/>
15. Reinisch M, Heil J, Rüland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. Prospective, multicenter registry trial to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in patients (pts) with breast cancer (BC) and core biopsy proven axillary involvement (cN+). Ann Oncol. 1 de octubre de 2019;30:v56.
16. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. Ann Surg [Internet]. 4 de noviembre de 2020;Publish Ah. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/SLA.0000000000004572>
17. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 20 de abril de 2022];34(10):1072. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4933133/](https://pmc/articles/PMC4933133/)
18. Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, McGuire KP, Johnson RR, Bonaventura M, 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. Ann Surg Oncol [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 20 de abril de 2022];23(5):1549-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727919/>
19. Custodio Rebollo Aguirre A, Sánchez Sánchez R, González Jiménez AD, Culiañez Casas M, Mendoza Arnau I, Rashki M, et al. Combined procedure of marking axillary positive node with iodine-125 seed and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 21 de abril de 2022];39(2):75-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759957/>
20. Simons J, JA v Nijnatten T, Koppert LB, van der Pol CC, v Diest PJ, Jager A, et al. Abstract GS1-10: Radioactive Iodine Seed placement in the Axilla with Sentinel lymph node

- biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the prospective multicenter RISAS trial. *Cancer Res* [Internet]. 15 de febrero de 2021 [citado 21 de abril de 2022];81(4_Supplement):GS1-10. Disponible en: https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/4_Supplement/GS1-10/647842/Abstract-GS1-10-Radioactive-Iodine-Seed-placement
21. Natsiopoulos I, Intzes S, Liappis T, Zarampoukas K, Zarampoukas T, Zacharopoulou V, et al. Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 21 de abril de 2022];19(3):208-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922804/>
 22. Park S, Koo JS, Kim GM, Sohn J, Kim S II, Cho YU, 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* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 21 de abril de 2022];50(3):801-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814071/>
 23. Allweis TM, Menes T, Rotbart N, Rapson Y, Cernik H, Bokov I, et al. Ultrasound guided tattooing of axillary lymph nodes in breast cancer patients prior to neoadjuvant therapy, and identification of tattooed nodes at the time of surgery. *Eur J Surg Oncol*. 1 de junio de 2020;46(6):1041-5.
 24. Patel R, MacKerricher W, Tsai J, Choy N, Lipson J, Ikeda D, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 15 de agosto de 2019 [citado 21 de abril de 2022];26(8):2452-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07419-3>
 25. Hartmann S, Stachs A, Kühn T, Winckelmann A, Boniface J de, Gerber B, et al. Target Lymph Node Biopsy (TLNB) nach Kohlenstoffmarkierung bei Mammakarzinom-Patientinnen im Rahmen der primären Systemtherapie – Ergebnisse der TATTOO-Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 7 de octubre de 2020 [citado 21 de abril de 2022];80(10):P061. Disponible en: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1717893>
 26. Sun J, Henry DA, Carr MJ, Yazdankhahkenary A, Laronga C, Lee MC, et al. Feasibility of Axillary Lymph Node Localization and Excision Using Radar Reflector Localization. *Clin*

Breast Cancer. 1 de junio de 2021;21(3):e189-93.

27. Greenwood HI, Wong JM, Mukhtar RA, Alvarado MD, Price ER, Hi G, et al. Feasibility of Magnetic Seeds for Preoperative Localization of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer Treatment. <https://doi.org/102214/AJR1921378> [Internet]. 5 de junio de 2019 [citado 21 de abril de 2022];213(4):953-7. Disponible en: www.ajronline.org
28. Simons JM, Scoggins ME, Kuerer HM, Krishnamurthy S, Yang WT, Sahin AA, et al. Prospective Registry Trial Assessing the Use of Magnetic Seeds to Locate Clipped Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients. Ann Surg Oncol [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 20 de abril de 2022];28(8):4277-83. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-020-09542-y>
29. Boughey JC, Ballman K V., Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg [Internet]. 2016 [citado 20 de abril de 2022];263(4):802-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26649589/>
30. Thill, M.; Khandan, F.; Schnitzbauer, T. Magseed®-basierte Langzeitmarkierung von Target Lymphknoten bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium unter neoadjuvanter Therapie—Erste Erfahrungen und Perspektiven. GebFra [Internet]. 2020 [citado 21 de abril de 2022]; 80

