

TRABAJO DE FIN DE GRADO

BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA: ACTUALIZACIONES Y CONTROVERSIAS

*Sentinel lymph node biopsy in breast cancer:
Updates and controversies.*



Autora: María Cordero Mediavilla

Directora: Dra. Ana Leticia Tardin Cardoso.

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física - Facultad de Medicina

CURSO 2022 - 2023

Universidad Zaragoza

ÍNDICE

RESUMEN	2
PALABRAS CLAVE	2
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Cáncer de mama	5
1.2. Valoración axilar.....	8
1.3. Ganglio centinela	10
1.3.1. Aspectos fisiopatológicos del drenaje linfático de la mama	10
1.3.2. Concepto de ganglio centinela	10
1.3.3. Técnica bsgc.....	11
1.4. Linfadenectomía axilar.....	14
2. OBJETIVOS.....	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
3.1. Búsqueda bibliográfica.....	15
4. RESULTADOS.....	16
4.1. Consenso 2001	16
4.2. Consenso 2007	16
4.3. Consenso 2010	17
4.4. Consenso 2013	17
4.5. Consenso 2022	18
4.6. EANM 2013	19
4.7. ASBRS 2014	19
5. DISCUSIÓN:	20
5.1. Actualizaciones.....	20
5.2. Controversias	23
6. CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS.....	30

RESUMEN

Objetivos:

El objetivo de este trabajo ha sido revisar los criterios actuales del Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) para la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, y compararlos con los criterios de los anteriores congresos (de los años 2001, 2007, 2010 y 2013) además de las actuales guías de la Asociación Europea de Medicina Nuclear(EANM 2013) y de la Asociación Americana de cirujanos de mama (ASBRS 2014).

Material y métodos:

Se trata de un estudio: descriptivo, longitudinal y retrospectivo mediante revisión bibliográfica. Se comparan los criterios de realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) introducidos en el consenso de la SESPM (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria) de 2022 respecto a los previos y a los criterios de las guías actuales europea y americana. También se han evaluado las principales controversias actuales en la realización de la BSGC.

Resultados:

Las modificaciones fundamentales en los criterios de los consensos se deben al tamaño del tumor, antecedentes quirúrgicos, multifocalidad y/o multicentricidad y a la realización de BSGC en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante (QTN).

Conclusiones:

Los criterios de inclusión para la BSGC en el cáncer de mama se han incrementado significativamente con respecto a consensos previos, lo que ha permitido ampliar el número de pacientes que se benefician de dicha técnica, disminuyendo la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar.

PALABRAS CLAVE

Biopsia selectiva de Ganglio centinela, Cáncer de mama, Linfadenectomía axilar, criterios de inclusión y exclusión, consenso.

ABSTRACT

Aim:

The aim of this work has been to review the current criteria of the Consensus of the Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM) for the performance of selective sentinel node biopsy (SLNB) in patients diagnosed with breast cancer, and to compare them with the criteria of the previous congresses (of the years 2001, 2007, 2010 and 2013) in addition to the current guidelines of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2013) and the American Association of Breast Surgeons (ASBRS 2014).

Material and methods:

This is a descriptive, longitudinal, and retrospective study by means of a literature review. We compared the criteria for performing sentinel lymph node biopsy (SLNB) introduced in the consensus of the SESP (Spanish Society of Senology and Breast Pathology) in 2022 with the previous criteria and with the criteria of the current European and American guidelines. The main current controversies in the performance of BSGC have also been evaluated.

Results:

The fundamental modifications in the consensus criteria are due to tumor size, surgical history, multifocality and/or multicentricity and the performance of SLNB in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy (NCT).

Conclusions:

The inclusion criteria for BSGC in breast cancer have been significantly increased with respect to previous consensuses, which has made it possible to increase the number of patients who benefit from this technique, reducing the morbidity associated with axillary lymphadenectomy.

KEYWORDS

Selective sentinel lymph node biopsy, breast cancer, axillary lymphadenectomy, inclusion and exclusion criteria, consensus.

SIGLAS:

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela
GC: Ganglio centinela.
SESPM: Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.
REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
AJCC: American Joint Committee on Cancer.
EANM: European Association of Nuclear Medicine
ASBRS: American Society of Breast Surgeons
BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System.
VPP: Valor predictivo positivo.
VPN: Valor predictivo negativo.
FN: Falsos negativos.
FP: Falsos positivos.
PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.
BAG: Biopsia con aguja gruesa.
DAD: Disección axilar dirigida.
RM: Resonancia magnética.
US: Ultrasonidos.
TC: Tomografía computarizada.
PET: Tomografía con emisión de positrones.
LAX: Linfadenectomía axilar.
QT: Quimioterapia.
QTN: Quimioterapia neoadyuvante.
RT: Radioterapia.
TSP: tratamiento sistémico primario.
OSNA: One step nucleic – acid amplification.
CTT: Carga tumoral total.
CTA: Carga tumoral aislada.
pCR: Respuesta patológica completa.
RCB: Residual Cancer Burden

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama constituye un problema de salud, siendo el cáncer más común a nivel mundial. Se estima que en 2020 se diagnosticaron 2.261.419 casos nuevos, y alrededor de 685.000 personas fallecieron a consecuencia de esta enfermedad. ⁽¹⁾

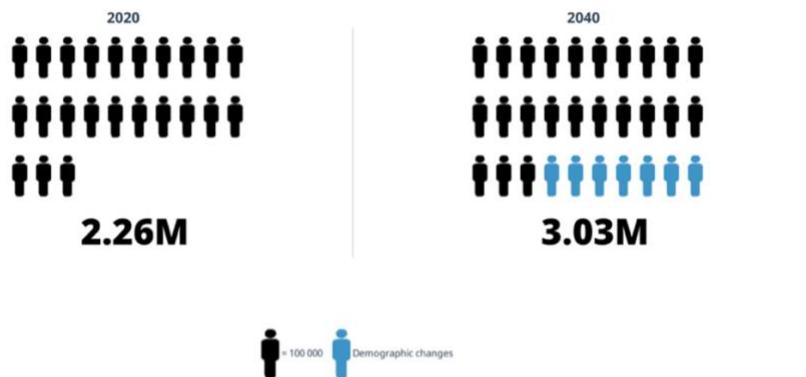


Figura 1. Incidencia estimada de cáncer de mama en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos性os [edad 0 – 85+].⁽²⁾

En España, el cáncer de mama supone el 28,9% del total de cánceres en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer en ellas, según refleja la infografía sobre “Cáncer de mama en España” elaborada por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ⁽³⁾

La incidencia en España también está en aumento. En 2022 se han diagnosticado unos 34.750 nuevos casos, concentrándose en >70 años (29%), seguido de 50-59 (25%). Entre 2002 y 2020, la tasa de incidencia anual ajustada por edad, por cada 100.000 personas, se incrementó de 106,5 a 126 casos, y se estima un incremento de +48,1% en la incidencia estimada de 2020 a 2040.

Respecto a la mortalidad, el cáncer de mama es el tumor más mortal en mujeres y es responsable de un 15,1% del total de sus defunciones por cáncer, aunque está en descenso (de 29 a 22,8 por cada 100.000 mujeres entre 2002 y 2020). ⁽⁴⁾

Este descenso en la mortalidad se debe, en gran medida, a los avances en las técnicas diagnósticas que han permitido la detección más precoz del cáncer de mama, y su mejor estadificación. Por otro lado, el conocimiento más preciso de la biología molecular tumoral ha posibilitado una mejor caracterización de los tumores y manejo posterior de los pacientes (tratamientos más individualizados y menos invasivos).

En España el screening es un programa poblacional con los siguientes criterios:

- Población objetivo: mujeres entre 50 y 69 años.
- Prueba de cribado: mamografía.
- Intervalo entre exploraciones: 2 años.

En caso de criterios de alto riesgo personal, cáncer familiar, o hereditario, se valora el riesgo individual y seguimiento a través de protocolos específicos. ⁽⁵⁾

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en un examen clínico (inspección y palpación de la mama), en combinación con pruebas de imagen (mamografía, ecografía, resonancia magnética), con confirmación por anatomía patológica.⁽⁶⁾

En la estratificación de riesgo de los pacientes, se utilizan los criterios BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System):

- BI-RADS1: Mama normal o negativo.
- BI-RADS 2: Hallazgo benigno.
- BI-RADS 3: Hallazgo probablemente benigno (VPP 0-2%)
- BI-RADS 4
 - A: Lesiones de baja sospecha de malignidad (VPP 2-10%)
 - B: Lesiones de media sospecha de malignidad (VPP 10-50%)
 - C: Lesiones de alta sospecha de malignidad (VPP 50-95%)
- BI-RADS 5: Lesiones de muy alta sospecha de malignidad (VPP >95%)
- BI-RADS 6: Cáncer (con mamografía, ecografía y diagnóstico histológico)

Siempre que la lesión sea sospechosa en pruebas de imagen, deberá realizarse una biopsia estereotáctica para hacer el estudio histológico.⁽⁷⁾

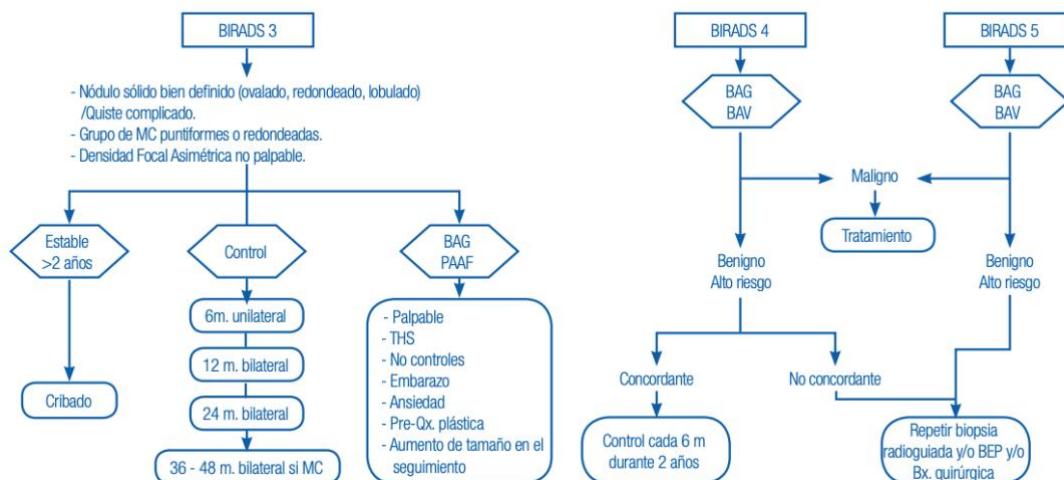


Figura 2. Manejo diagnóstico de lesiones mamarias según BI-RADS.⁽⁸⁾

La anatomía patológica confirma la sospecha clínica y/o radiológica del cáncer de mama. Para distinguir grupos pronósticos y predecir la respuesta a agentes terapéuticos, se ha promovido la clasificación molecular, mediante subtipos por expresión genética. En la inmunotipificación se utilizan 3 marcadores: receptor de estrógeno (RE), de progesterona (RP) y Her2. Y finalmente, genes de proliferación como Ki-67 (MIB-1). Según estos hallazgos, los cánceres se dividen en:

- Luminal A (mejor evolución) y B (evolución intermedia)
- Her2 (mala evolución)
- Basal-like (mala evolución)
- Otros tipos

El informe anatomo patológico deberá incluir los siguientes parámetros, dependiendo del tipo de tumor:

- Carcinoma in situ (CDIS): Grado, márgenes, microcalcificaciones, tamaño, distribución. (No está indicada la determinación de marcadores biológicos).

- Carcinoma invasor: tipo histológico, tamaño, multifocalidad y multicentralidad, grado, márgenes, invasión linfovascular, ganglios linfáticos, determinación de receptores hormonales, determinación de HER2, determinación de índice de proliferación (Ki-67 / MIB-1).⁽⁹⁾

El diagnóstico anatomopatológico final se realiza con la clasificación TNM, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁰⁾ y siguiendo la 8^a edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁽¹¹⁾ (ANEXO 1)⁽¹²⁾

- T: tamaño del tumor y si ha crecido o no en tejidos cercanos.
- N: si ha invadido ganglios linfáticos.
- M: si se ha extendido a otras partes fuera de la mama. ⁽¹³⁾

Estadio 0: Cáncer no invasivo (CDIS). No hay indicios de que células cancerosas hayan salido de la parte de la mama en que se originaron, ni hayan invadido tejido normal adyacente.

Estadio I: Cáncer de mama invasivo; células cancerígenas invaden tejido normal circundante.

- IA: Tumor <2cm que no se ha extendido fuera de la mama; no hay ganglios afectados.
- IB: Cáncer de mama invasivo en el que: no hay tumor en la mama; en su lugar, se encuentran pequeños grupos de células cancerosas -mayores de 0,2 milímetros (mm) pero no mayores de 2mm- en ganglios.
Tumor en la mama que no supera los 2cm, y hay pequeños grupos de células cancerosas -mayores de 0,2mm pero no mayores de 2 mm- en ganglios.

Estadio II: Cáncer de mama invasivo.

- IIA: No hay tumor en la mama, pero el cáncer >2mm se encuentra en 1-3 ganglios axilares o cadena mamaria interna (detectado por BSGC)
Tumor <2cm y se ha extendido a ganglios axilares.
Tumor <2cm y se ha extendido a ganglios axilares o el tumor mide >2cm pero <5 cm y no se ha extendido a ganglios axilares
- IIB: Tumor >2cm pero <5 cm; y en ganglios se encuentran pequeños grupos de células cancerígenas de >0,2mm, pero <2mm.
Tumor >2cm pero <5 cm; el cáncer se ha extendido a 1-3 ganglios axilares o de cadena mamaria interna (detectado por BSGC).
Tumor >5cm pero no se ha extendido a ganglios axilares.

Estadio III: Cáncer invasivo:

- IIIA: Tumor de cualquier tamaño; el cáncer se ha extendido de 4-9 ganglios axilares o de cadena mamaria interna (detectado imagen o examen físico).
Tumor >5cm; con pequeños grupos de células cancerosas (>0.2mm, <2mm) en los ganglios.
Tumor >5cm; el cáncer se ha extendido 1-3 ganglios axilares o de cadena mamaria interna (detectado por BSGC).
- IIIB: Tumor de cualquier tamaño; extendido a pared torácica y/o piel de la mama y causando inflamación o úlcera.
Puede haberse extendido hasta 9 ganglios axilares o de cadena mamaria interna.

Estadio IV: Cáncer de mama invasivo que se ha extendido otros órganos; avanzado y

metastásico.

El tratamiento va a definirse en función del riesgo de recaída/mortalidad por cáncer, y del beneficio real. ⁽¹⁴⁾

El manejo terapéutico de las pacientes con cáncer de mama se ha ido modificando sustancialmente en el tiempo. Inicialmente la cirugía era la única opción terapéutica disponible, eran muy agresivas con intención curativa o de control local de la enfermedad.

Las intervenciones quirúrgicas han sido evolucionando desde mastectomías radicales (de Hasteld) hasta cirugías más conservadoras (tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomías subcutáneas...). Numerosos estudios en los últimos 40 años han demostrado tasas de supervivencias similares en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales tratadas con tumorectomía y radioterapia frente a pacientes tratadas con mastectomía. En ese sentido, siempre que posible, se prioriza la cirugía conservadora y la BSGC, siendo indicadas la mastectomía y linfadenectomía axilar en casos muy seleccionados.

Actualmente, al tratamiento quirúrgico, se pueden asociar otras terapias que controlan la enfermedad localmente (radioterapia) o a distancia (quimioterapia).

El tratamiento sistémico adyuvante consiste en quimioterapia y hormonoterapia, que reducen el riesgo de recaída aproximadamente un 30-40%. Como antiestrógeno, se utiliza el Tamoxifeno 20mg/día durante 5 años.

Finalmente, la terapia biológica es útil en cáncer con sobreexpresión de Her2. En este caso, la combinación Trastuzumab y quimioterapia es mucho más efectiva que utilizados de forma aislada. ⁽¹⁵⁾

1.2. VALORACIÓN AXILAR

La presencia de metástasis en los ganglios axilares es el factor más importante en predecir la recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama. De esa forma, una valoración precisa de la afectación metastásica axilar constituye un componente esencial en la estadificación del cáncer de mama.

El estado de los ganglios linfáticos axilares condiciona, así mismo, las decisiones terapéuticas. La afectación ganglionar a menudo determina la necesidad de terapia sistémica, el alcance de la cirugía, las opciones de reconstrucción y la necesidad de radioterapia después de la cirugía.

Para realizar la estadificación ganglionar, hay que tener en cuenta la definición de ganglios clínicamente sospechosos, que son los que cumplen uno de los siguientes criterios:

- Son palpables en examen físico
- Presentan características de imagen sospechosas.
- Malignidad comprobada en PAAF, BAG o BSGC.

Con relación a la exploración física de la axila a través de la palpación, usualmente ésta es insuficiente para evaluar el estado de los ganglios.

Respecto a las técnicas de imagen, la ecografía es la prueba no invasiva más adecuada en la valoración prequirúrgica de la axila. Mediante esta técnica se realiza una exploración cuidadosa de la axila, evitando cortes tangenciales que puedan falsear las características fisiológicas de los ganglios. La ecografía no sólo identifica el ganglio, sino que también detecta

afectación tumoral según los criterios morfológicos, permite dirigir la aguja en tiempo real para su punción ⁽¹⁷⁾, valora el número de ganglios patológicos, afectación extracapsular y si hay afectación masiva axilar.

La sospecha morfológica de metástasis ganglionar se expresa según los criterios de Bedi o Amonkar, el número de ganglios y su localización por niveles de Berg. ⁽²⁸⁾

Clasificación de Bedi:

- Tipo 1-3: predominantemente hiperecoicos, morfología de benignidad.
- Tipo 4: engrosamiento cortical generalizado.
- Tipo 5: la presencia de lobulación asimétrica focal hipoecoica cortical.
- Tipo 6: ganglio con sustitución completa del hilio graso, de alta sospecha metastásica.

Clasificación de Amonkar:

- UN2: ganglio de morfología normal (grosor cortical <3mm e hilio graso central conservado).
- UN3: indeterminado (cortical >3mm engrosada de forma uniforme).
- UN4: sospechoso (engrosamiento cortical focal >3mm, excéntrico con desplazamiento de hilio graso).
- UN5: ganglio con hilio totalmente sustituido de alta sospecha metastásica. ⁽²⁸⁾

El estudio debe incluir los niveles axilares I y II ipsilaterales. La evidencia de su afectación por imagen o histopatológica justifica valorar la afectación axilar de nivel III, cadena mamaria interna y a nivel supraclavicular. ⁽¹⁸⁾

Pese a las ventajas en la caracterización de los ganglios axilares, la ecografía posee como inconvenientes la baja sensibilidad, especialmente en el contexto de micrometástasis, así como baja especificidad. Ante sospecha ecográfica de malignidad debe procederse a la tipificación del ganglio, mediante estudio citológico o histológico. La PAAF es una técnica de bajo coste, pero presenta el inconveniente de resultados falsos negativos debido al submuestreo. Mediante la BAG se obtienen muestras más grandes con alta precisión y sin mayores complicaciones.

La RM de mama valora la extensión tumoral del cáncer; en general la axila se incluye en el campo de exploración. La ventaja sobre la ecografía es una visión global de axilas, que mejora la detección de ganglios potencialmente anormales. Además, es más objetiva y menos operador-dependiente. Cómo desventajas están su coste y la posibilidad de falsos negativos debido al pequeño tamaño de los ganglios. ⁽¹⁸⁾

Aunque la estadificación mediante ecografía o RM axilar no pueda reemplazar la quirúrgica en este momento, las pruebas de imagen juegan un papel importante para determinar la realización de un vaciamiento ganglionar o la biopsia selectiva de ganglio centinela. ⁽¹⁷⁾

En los casos de pacientes con enfermedad localmente avanzada, tanto la TC de tórax como la PET/TC se pueden utilizar en la estadificación ganglionar inicial.

No obstante, en pacientes con estadios precoces de la enfermedad, las mencionadas técnicas resultan poco rentables en la evaluación axilar debido a su baja sensibilidad en la detección de enfermedad metastásica de escaso volumen. Por otro lado, también pueden presentar falsos positivos debido a ganglios axilares reactivos. Para la correcta valoración ganglionar axilar en pacientes con cánceres de mama en estadios precoces se requiere el análisis histológico de los ganglios.

En ese sentido, la linfadenectomía axilar (LAX) ha sido, durante muchos años, la técnica de elección en la estadificación ganglionar del cáncer de mama. No obstante, tiene una elevada incidencia de complicaciones postoperatorias que disminuyen la calidad de vida de los pacientes. Además, en el cáncer de mama en estadios iniciales, alrededor de 80% de las disecciones son negativas para metástasis, constituyendo una cirugía, en estos casos, inútil.

Desde la introducción de la biopsia de ganglio centinela (BSGC), a muchas pacientes se han evitado las LAX gracias a un resultado negativo. ⁽¹⁶⁾

1.3. GANGLIO CENTINELA

1.3.1 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA

La mama se origina embriológicamente del tejido ectodérmico como un apéndice cutáneo y, de esta forma, comparte un patrón de drenaje linfático con la piel suprayacente. La glándula mamaria está interpuesta entre los plexos linfáticos superficial (subdérmico) y profundo (subcutáneo), estando los dos sistemas linfáticos conectados por una red extensa de vasos linfáticos. Se conoce, desde hace mucho, que los vasos linfáticos circundantes a los lóbulos mamarios drenan predominantemente al plexo subareolar de Sappey, que constituye parte del plexo superficial de la piel.

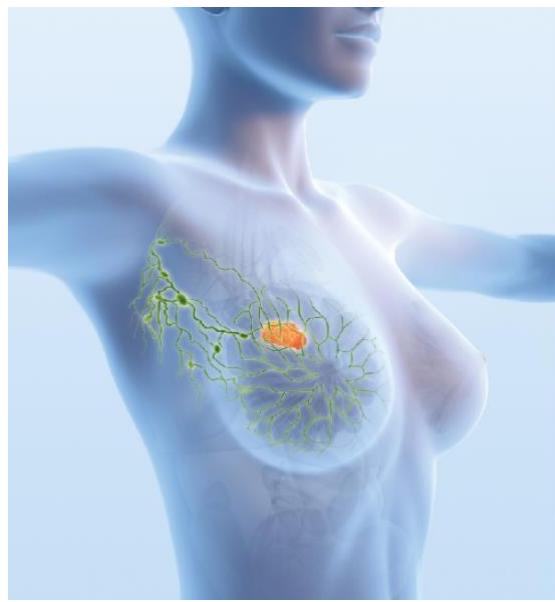


Figura 3. Ganglio centinela. ⁽¹⁹⁾

Existen datos más recientes que sugieren que el flujo linfático de la mama es multidireccional, pero predominantemente drena a la axila ipsilateral y una pequeña parte de la linfa (3%) drena a los ganglios de la cadena mamaria interna y una parte todavía más pequeña puede drenar a otros linfonodos como intercostales, interpectorales, periclavicular, paramamario, de la mama contralateral o incluso abdominales.

1.3.2. CONCEPTO DE GANGLIO CENTINELA

El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje directamente del tumor primario, por lo que es/son el/los primero/s en recibir las células metastásicas.

El término ganglio centinela fue concebido por primera vez por Gould en 1960 en una disección radical de cuello durante una parotidectomía. Sin embargo, no es hasta 1993 cuando David Krag y colaboradores aplicaron la técnica de la sonda gamma para la radiolocalización del GC y determinación del estatus ganglionar axilar. Morton y Cols, en 1992, desarrollaron la técnica de detección del GC en melanoma, aunque en su experiencia inicial no utilizaron infogammagrafía sino colorantes. Posteriormente, Krag aplicó esta técnica para la

estadificación del cáncer de mama. En su estudio utilizó un coloide de azufre marcado con Tecnecio-99m. Armando Giuliano y colaboradores, en 1994 modificaron la técnica de Morton usando azul de isosulfán. En los últimos años se ha demostrado que el uso de radioisótopos y colorantes permiten una detección mayor del 90% con una tasa de falsos positivos <5%; siendo la técnica de elección. ⁽²¹⁾

El principal objetivo de la linfo gammagrafía y de la BSGC en pacientes con cáncer de mama es la estadificación axilar, sustituyendo el vaciamiento sistemático que clásicamente se realizaba. Es el método estándar para la estadificación precoz en pacientes con cáncer de mama con axila clínicamente negativa. Su mayor utilidad está en averiguar si un cáncer en fase inicial se ha diseminado, identificando posibles focos metastásicos que podrían pasar desapercibidos. ⁽²²⁾

1.3.3. TÉCNICA DE BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

La técnica implica un equipo multidisciplinar con profesionales de los servicios de Cirugía, Ginecología, Radiología, Anatomía Patológica y Medicina Nuclear. Comprende la inyección de un radiotrazador, un estudio de imagen gammagráfico y la posterior localización intraoperatoria mediante sonda de detección gamma. ⁽⁴¹⁾

Aunque existe consenso en los aspectos generales de los protocolos de la BSGC, no hay concordancia en todos los aspectos técnicos y prácticos. Existen controversias en cuanto al tamaño de las partículas del radiotrazador, la vía óptima de administración, tiempo entre la administración y detección intraoperatoria, tipo de gammagrafía y si los GC extraaxilares deben ser considerados para su extracción quirúrgica y posterior análisis.

El uso tanto de un determinado radiotrazador así como de colorantes son, además, usualmente guiados por la disponibilidad local, leyes regulatorias y prácticas habituales. ⁽³³⁾

Las características del trazador ideal para la BSGC incluyen rápido tránsito a los ganglios centinela combinado a una retención prolongada en los mismos. Como radiotrazadores se han utilizado varios agentes marcados con Tecnecio-99m (^{99m}Tc). En la actualidad los nanocoloides (trisulfuro de antimonio – Australia y Canadá; nanocoloide de albúmina– Europa; *en concreto en España los más utilizados son nanocoloides*) coloide de azufre – EEUU) son los más empleados. Un nuevo trazador se ha comercializado últimamente: Tilmanocept, con buenos resultados. Ese trazador presenta, por un lado, un tamaño molecular (7.1nm) que permite un rápido tránsito a ganglios desde el punto de inyección. Por otro lado, es un agente dirigido a macromoléculas; se dirige a los receptores de dextrano-manosa en la superficie de macrófagos, incluidas las células dendríticas, por el receptor de manosa de los linfocitos T. ⁽³³⁾ Ese mecanismo de acción es ventajoso, ya que permite que se acumule selectivamente y de forma prolongada en el ganglio, impidiendo su paso a ganglios secundarios.

En cuanto a las actividades y volumen del trazador inyectado, existe una extensa literatura que apoya el uso de un volumen pequeño con una alta actividad específica para la detección óptima del ganglio. Se considera que grandes volúmenes pueden aumentar sustancialmente la presión intersticial local de inyección, alterando el patrón de drenaje linfático.

Con relación a la vía de administración del trazador, existen dos categorías: inyección profunda (intratumoral y peritumoral) y superficial (intradérmica, subdérmica, subareolar y periareolar). La técnica de inyección ha sido objeto de debate. ⁽²³⁾ Tras años de experiencia se acepta que tanto la inyección profunda como superficial son válidas y a menudo, complementarias. La combinación de ambas puede incluso mejorar la detección y reducir los FN. ⁽³³⁾

Respecto a la linfogammagrafía, en primer lugar, se inyecta el radiotrazador por víaintra/peritumoral, periareaolar y/o subdérmica. Desde el punto de inyección, el radiofármaco migra (desde el punto de inyección) a través de los vasos linfáticos, acumulándose en el GC sea por fagocitosis de macrófagos, o bien, por retención debido al tamaño de las partículas. Habitualmente una pequeña fracción pasa a ganglios de segundo o tercer nivel siguiendo el trayecto linfático.

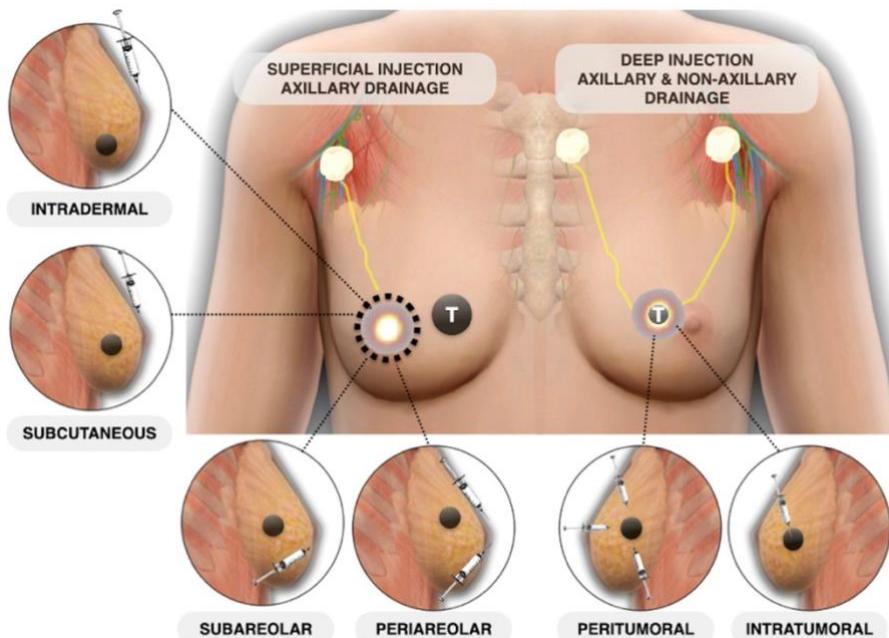


Figura 4. Posibles lugares de inyección del radiotrazador.⁽⁴³⁾

Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, el ganglio centinela es aquel que recibe drenaje linfático desde el tumor primario y es detectable en linfogammagrafía. Desde el punto de vista quirúrgico, es el que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionado gammagráficamente.⁽²³⁾

La linfogammagrafía confirma la migración y drenajes extraaxilares en el periodo postinyección. Se realizan imágenes planares en distintas proyecciones. En el SPECT-TC obtenemos la imagen gammagráfica, el TC de partes blandas que permite localizar el ganglio, y la fusión de ambas técnicas en imágenes morfolfuncionales, aumentando la sensibilidad.⁽²⁴⁾

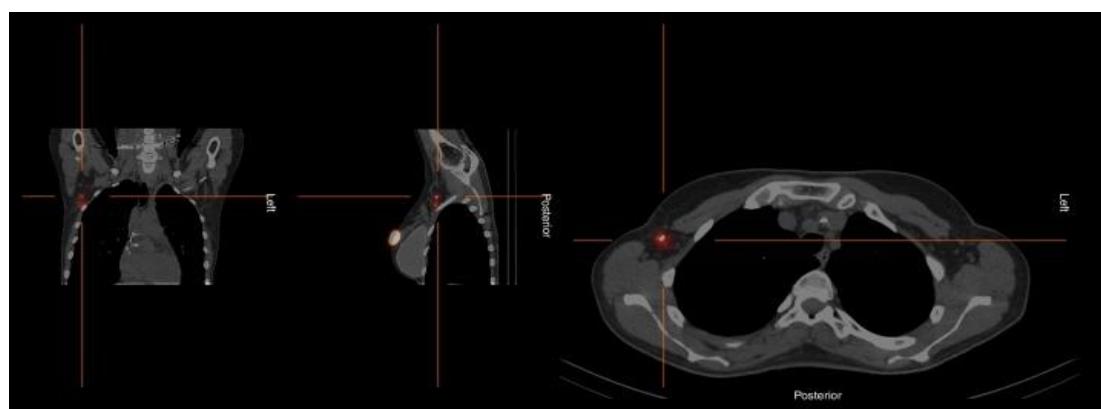


Figura 5. Linfogammagrafía.⁽⁴⁴⁾

Posteriormente se realiza un informe que ayuda en la planificación de la cirugía, con la descripción de los hallazgos observados (número de GC y secundarios, su localización, visualización o no de canalículos y posibles fuentes de error).⁽²⁵⁾

La localización intraoperatoria, mediante sonda de detección gamma, permite la exéresis de los ganglios con actividad radiactiva significativa. En casos en los que la actividad de los ganglios sea escasa, se puede emplear colorante (azul patente V, azul de isosulfán y azul de metileno), que incrementa la detección intraoperatoria. El colorante se inyecta alrededor del tumor primario 10-20 min antes de la cirugía en volumen 2-5ml. En 5-15min los GC están coloreados, y el lavado ocurre después es de 45 min.

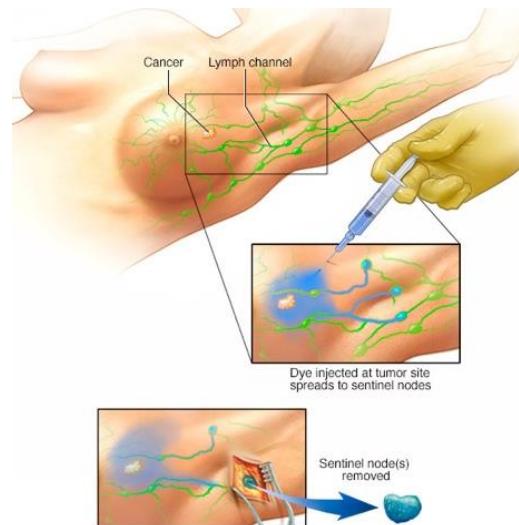


Figura 6. Inyección de colorante y posterior extracción de GC.⁽²⁵⁾

En caso de no visualización del GC, se seguirá el siguiente esquema de actuación:

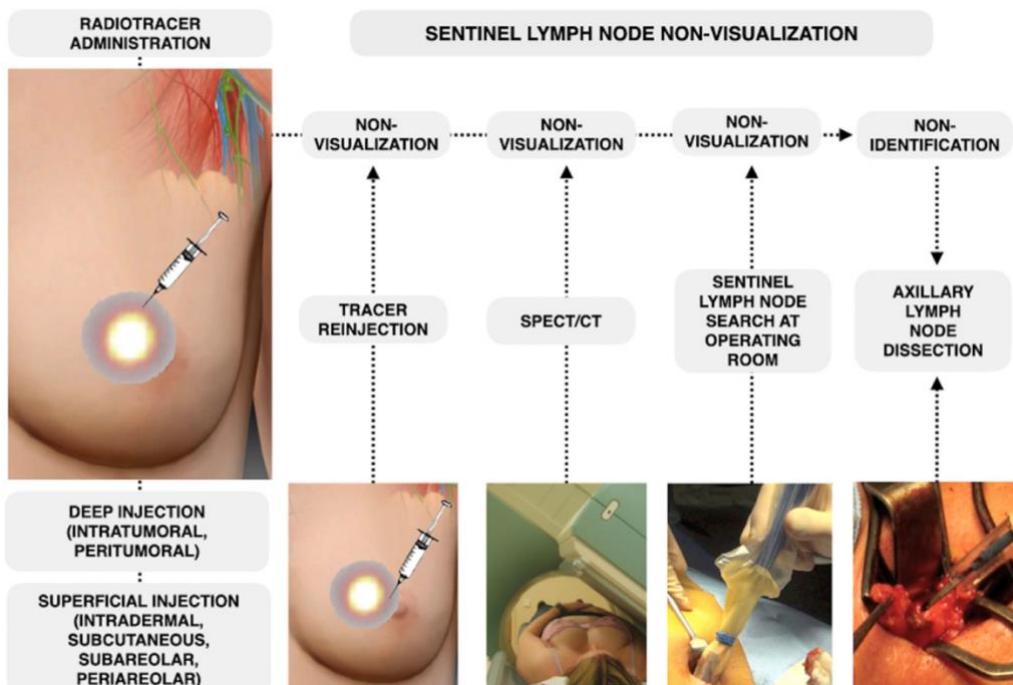


Figura 7. Procedimiento tras no visualización del GC.⁽⁴⁷⁾

Antes de enviar las muestras para su examen histopatológico, se evalúa su actividad ex vivo mediante la sonda para confirmar que se trate del ganglio centinela.⁽²⁷⁾

El diagnóstico de GC+ viene dado por la presencia de células tumorales metastásicas en el estudio histológico del ganglio, o el nº de copias de mRNA-CK19 en el estudio OSNA:

- Macrometástasis:
 - Infiltración tumoral >2mm de diámetro máximo.
 - >5.000 copias de ARNm-CK19/uL (OSNA).
- Micrometástasis:
 - Infiltración tumoral de entre 0,2 y 2 mm de diámetro máximo

- Un número de copias de ARNm- CK19/uL comprendido entre 250 y 5.000 (OSNA).
- Células tumorales aisladas o grupo celular aislado (CTA, GCA):
 - Grupos de células menores de 0,2 mm o menos de 200 células, sin reacción estromal. En caso de GCA múltiples solo se mide la de mayor tamaño.
 - En OSNA, corresponde a un número de copias entre 160-250 de ARNm-CK19/uL⁽²⁸⁾

1.4. LINFADENECTOMÍA AXILAR

Cómo ya se ha comentado, durante muchos años, la linfadenectomía axilar (LAX) se ha planteado (de forma clásica) como el procedimiento de elección para la estadificación axilar en cáncer de mama; representando el mejor predictor del pronóstico de la paciente en términos de supervivencia.

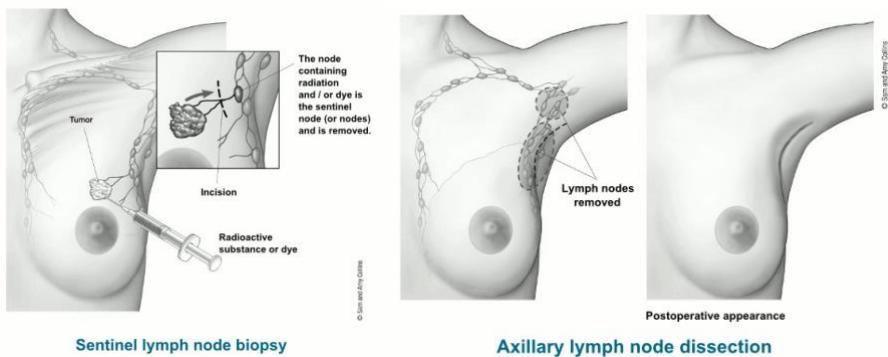


Figura 8: BSGC. Figura 9: Linfadenectomía axilar.⁽³⁵⁾

La extensión de la LAX debe basarse en las características del tumor, anatomía de la paciente y hallazgos intraoperatorios. Debe ser, así mismo, suficiente para eliminar toda evidencia macroscópica de enfermedad y, en general, debe contener al menos 10 ganglios.⁽³⁸⁾

Entre las complicaciones tras esta intervención se encuentran seroma, linforrea, linfedema crónico y alteraciones sensitivas en la cara interna del brazo.⁽³⁶⁾

Debido a la posible morbilidad y a que en muchos casos no aporta beneficio adicional, la LAX ha sido desplazada por la BSGC. Sin embargo, en casos de axila positiva o de no detección infogammagráfica del GC, aún representa el procedimiento de elección según criterios estandarizados.⁽³⁷⁾

Existen diversas guías de actuación en el manejo del cáncer de mama que han evolucionado mucho los últimos años. En ese estudio, analizaremos la situación actual de la BSGC en el cáncer de mama, comparando los cambios introducidos en el último documento de Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (2022) con los documentos de Consenso de la misma sociedad de años anteriores y con otras guías vigentes.

2. OBJETIVOS

- Analizar la evolución de los criterios de inclusión y exclusión de la biopsia selectiva de ganglio centinela según el último consenso (Octubre 2022) de la Sociedad Española de

Senología y Patología Mamaria (SESPM) respecto a los consensos anteriores (años 2001, 2007, 2010 y 2013):

- Sociedad Española de Oncología Quirúrgica. Valencia, Octubre de 2001.
- Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Murcia, Noviembre de 2007.
- Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Valencia, Mayo de 2010.
- Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Valencia, Abril de 2013.

- Comparar los criterios de inclusión y exclusión de la BSGC del Consenso de la SESPm actual con los mismos vigentes en las guías de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM, del año 2013) y de la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (ASBRS, del año 2014).
- Analizar las principales controversias actuales en la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en bases de datos: PubMed, Google Académico, y mediante la búsqueda de artículos originales identificados en fuentes secundarias; publicados en revistas científicas. Las palabras clave utilizadas fueron: biopsia selectiva del ganglio centinela, cáncer de mama, linfadenectomía axilar, indicaciones, criterios de inclusión y exclusión, consenso.

Se ha accedido a la documentación correspondiente a las reuniones del Consenso sobre BSGC en el Cáncer de Mama, organizados por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. También se han utilizado las guías de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM, publicada el año 2013) y de la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (ASBRS, publicada el año 2014), para contrastar las diferencias.

Se han revisado, así mismo, artículos del Instituto Nacional del Cáncer (NIH), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), European Cancer Information System (ECIS), Organización Mundial de la Salud (OMS), y National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Además, se han revisado los documentos de práctica clínica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (“Programa de detección de Cáncer de Mama”), así como del Hospital Clínico San Cecilio de Andalucía (“Instrucciones de trabajo en BSGC”) del Hospital de Donostia (“Protocolo de tratamiento del Cáncer de Mama”).

BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVE	HALLADOS	REVISADOS	UTILIZADOS
PUBMED	Sentinel lymph node biopsy AND breast cancer AND axillary lymph node dissection AND guidelines.	325	55	32
GOOGLE ACADÉMICO	Sentinel lymph node biopsy, breast cancer, axillary lymph node dissection, inclusion and exclusion criteria, consensus, guidelines.	4380	32	18
TOTAL			87	50

4. RESULTADOS

A continuación, exponemos los criterios de indicación y de exclusión, así como los criterios de no indicación de BSGC según los diferentes consensos de las Sociedades Españolas de Oncología Quirúrgica y de Senología y Patología Mamaria (años 2001, 2007, 2013, 2014 y 2022), así como los criterios de las guías de la EANM y de la ASBRS.

Tamaño		Multifocalidad / Multicentricidad	Intraductales	Cirugía previa	QTN	RT axilar previa	Embarazadas
Consensos SESPM							
2001	T1, T2 <3cm	Exclusión	Inclusión	Exclusión	Exclusión	Exclusión	Exclusión
2007	T1, T2 <3cm	Inclusión	>4cm, alto grado, comedonecrosis, mastectomía	Exclusión	Exclusión	Exclusión	-
2010	T1, T2	Inclusión	>4cm, alto grado, comedonecrosis, mastectomía	Inclusión, situación conflictiva	Exclusión	Exclusión	No contraindicado
2013	T1, T2, T3	No contraindicado	Mastectomía, alto riesgo de infiltración	No contraindicado	No contraindicado	Exclusión	No contraindicado
2022	T1, T2, personalizado T3	No contraindicado	Mastectomía, localización comprometida, cirugía conservadora	No contraindicado	No contraindicado	No contraindicado	No contraindicado
EANM (Asociación Europea de Medicina Nuclear)							
2013	T1, T2	Controvertido	-	Controvertido	Controvertido	-	Controvertido
ASBRS (Sociedad Americana de cirujanos de mama)							
2014	cT1Mi-3N0, cT1-2N0	-	-	Inclusión	Inclusión	Inclusión	-

También expondremos aspectos controvertidos en la realización de la biopsia de ganglio centinela, fundamentalmente en los últimos consensos.

4.1. CONSENSO 2001⁽³²⁾

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

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

4.2. CONSENSO 2007⁽³¹⁾

Criterios de inclusión:

- Carcinomas infiltrantes:
 - o < 3cm de diámetro.
 - o T1 y T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente ± PAAF).
 - o Multifocales.
 - o Multicéntricos aceptable con evidencia limitada.

- Carcinoma intraductal:
 - Extenso > 4 cm de diámetro.
 - Alto grado.
 - Comedonecrosis.
 - Mastectomía.

En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones.

No constituyen criterios de contraindicación:

- Realización de una biopsia excisional previa siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de un mes.
- Previa a TSP con fines de rescate para cirugía conservadora.

Criterios de exclusión:

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

4.3. CONSENSO 2010⁽³⁰⁾

Criterios de indicación:

- Se recomienda en T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, cito/histológicamente) negativa.
- En casos de tumores multifocales es posible realizar la BSGC y en multicéntricos es aceptable con nivel de evidencia IV.
- En casos de carcinoma intraductal extenso (>4cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o que vayan a tratarse con mastectomía.
- En carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones.
- La realización de una biopsia excisional previa no contraindica la realización de la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
- En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio, es recomendable la realización de la BSGC previa al tratamiento sistémico primario (TSP) con un nivel III de evidencia. Es aceptable su realización posterior al tratamiento sistémico primario en el contexto de ensayos clínicos.
- No existe evidencia para desaconsejar la BSGC en mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible el mismo día de la cirugía. Está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.
- En casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para contraindicar la BSGC.
- En pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque se aconseja la valoración individual de cada caso.

Criterios de exclusión o contraindicación:

- No está indicada antes ni después de TSP en carcinoma localmente avanzado cuando hay afectación ganglionar.
- La sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis en adenopatías sospechosas.
- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa.

4.4. CONSENSO 2013⁽²⁹⁾

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

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

No constituyen criterios de contraindicación:

- Biopsia excisional previa, siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
- Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
- Tumores multifocales y multicéntricos.
- Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma: no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque se aconseja la valoración individual de cada caso.
- Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible el mismo día de la cirugía. Está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.

Consideraciones especiales (QT neoadyuvante):

- En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0) puede realizarse la BSGC tanto previa al tratamiento sistémico primario como posterior al mismo, siendo recomendable la realización de la BSGC previa al tratamiento sistémico primario (TSP) con un nivel III de evidencia. Es aceptable su realización posterior al tratamiento sistémico primario en el contexto de ensayos clínicos.
- En pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la QT neoadyuvante (cyN0), puede realizarse la BSGC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo.
- En los pacientes con respuesta incompleta se realiza linfadenectomía directamente.
- Si se encuentra cualquier tipo de positividad, incluso células aisladas, tras la realización de la BSGC se realiza linfadenectomía.

4.5. CONSENSO 2022⁽²⁸⁾

Criterios de indicación:

- Carcinomas infiltrantes; T1, T2 (evidencia alta, 1^a) y personalizado T3 (evidencia 3), siempre que la axila sea clínica ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.
- Carcinoma intraductal con:
 - Indicación de mastectomía
 - Tumores en una localización anatómica que pueda comprometer la realización de una BSGC posterior.
 - Si la cirugía es conservadora, sin sospecha clínica ni radiológica de infiltración, no es necesaria la estadificación de axila (evidencia moderada 2B)

Criterios de exclusión:

- Carcinoma inflamatorio: evidencia moderada, recomendación fuerte 1B.
- Infiltración axilar en ausencia de TSP.

No constituyen criterios de contraindicación:

- Biopsia excisional previa: siempre que no aparezcan criterios de exclusión (evidencia baja, recomendación fuerte 1C)
- Cirugía plástica mamaria de aumento o reducción previa.
- Tumores multifocales y multicéntricos (evidencia 1)
- Radioterapia previa de la mama y/o axila
- BSGC previa por carcinoma
- Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24h, utilizar la mínima dosis posible de radiotrazador y aplicando “protocolo 1 día” (BSGC en el mismo día de la inyección). Contraindicación absoluta del uso de colorante.
- TSP siempre que se cumplan las condiciones.

4.6. GUÍA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE MEDICINA NUCLEAR(EANM)2013⁽³³⁾

Criterios de indicación

- Tumor T1 o T2
- CDIS si se realiza mastectomía
- Cáncer de mama masculino
- Antes de terapia sistémica preoperatoria
- No constituyen criterios de contraindicación ni la edad avanzada ni la obesidad

Controvertido

- Tumor T3 o T4
- Tumor multicéntrico o multifocal
- CDIS sin mastectomía (excepto CDIS con microinvasión sospechada o demostrada)
- Ganglios axilares palpables sospechosos
- Embarazo
- Evaluación de cadena mamaria interna
- Diagnóstico previo o biopsia excisional de mama
- Cirugía axilar previa
- Cirugía mamaria no oncológica
- Tras terapia sistémica preoperatoria

No recomendado

- Cáncer de mama inflamatorio
- Antes de la sistémica preoperatoria

4.7. GUÍA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE CIRUJANOS DE MAMA (ASBRS) 2014⁽³⁴⁾

Indicaciones de la biopsia del ganglio linfático centinela (BSGC)

- Cáncer cT1mi-3N0 (ganglios palpables negativos)
- Cáncer cT1-2N0 (ganglios palpables negativos) con imagen axilar anormal y/o una BAG positiva
- CDIS con una masa, otras sospechas de metástasis y que requieran mastectomía.
- Cáncer cT1-2N0 (ganglios palpables negativos) con 1-2 GC+ sometido a cirugía conservadora con RT.
- Cáncer cT1-2N0 (ganglios palpables negativos) sometido a mastectomía, con 1-3 GC+ y que recibe RT axilar.
- Cáncer cN0 (ganglios palpables negativos) después de la quimioterapia neoadyuvante (QTN)
- Recidiva local invasiva tras BSGC con axila cN0.

Indicaciones linfadenectomía axilar (LAX)

- Cáncer cN2-3 en el momento de presentación (ganglios palpablemente positivos y probados mediante BAG).
- Cáncer cN0 con GC+ y no elegible para IBCSG 23-01/Z0011/AMAROS/OTOASOR
- Cáncer cN1-2 (ganglios *palpablemente* positivos y comprobados mediante BAG) y no elegibles para QTN.
- cN1-2 que no son candidatas para QTN (véase LAX nº 1 más arriba).
- Cáncer cN1-2 (ganglios palpablemente positivos) tras QTN.
- Cáncer cN0 y SLN+ tras QTN.
- Cáncer de mama inflamatorio.
- Recurrencia local invasiva con axila cN1-2 (ganglios palpablemente positivos y BAG probada).
- Metástasis axilar de un tumor primario de mama oculto.

Respecto a las controversias en las indicaciones de la BSGC, está, por un lado, la realización de la técnica tras la QTNA y, por otro, el empleo de la biopsia del ganglio de forma intraoperatoria o diferida tras la QTNA.

5. DISCUSIÓN

5.1 ACTUALIZACIONES

El mayor conocimiento de la biología tumoral en el cáncer de mama ha permitido un manejo más individualizado de los pacientes con utilización de procedimientos menos invasivos y empleo más extendido de técnicas sistémicas o locales alternativas.

En ese sentido, el empleo de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en esa patología ha ido gradualmente en aumento, en sustitución a la linfadenectomía. Eso ha sido posible gracias a que los criterios de indicación a ese procedimiento se tornaron progresivamente más amplios.

Con relación a la evolución de los criterios de inclusión y exclusión de BSGC en las distintas Guías clínicas, vamos a analizar los siguientes apartados:

1. Tamaño del tumor
2. Multifocalidad/multicentricidad
3. Carcinoma intraductal

4. Cirugía mamaria previa
5. Cirugía axilar previa
6. RT
7. Gestación y lactancia

1. Tamaño del tumor:

El tamaño del tumor ha sido siempre un factor importante a la hora de definir los pacientes candidatos a la técnica de biopsia de ganglio centinela. Así, podemos observar una clara tendencia a aumentar el tamaño de las lesiones a estudio, pasando de los 2 cm de diámetro máximo del Consenso Español de 2001⁽³²⁾ a 3 cm en el Consenso Español del año 2007⁽³¹⁾. En los Consensos de 2010⁽³⁰⁾ y 2013⁽²⁹⁾ se incluyeron los estadios T1 y T2, con axila clínica, ecográfica y patológicamente negativa. En 2022⁽²⁸⁾, persisten ambos estadios (evidencia alta 1^a) y se introduce el estadio T3 personalizado (evidencia 3).

En las Guías Europea⁽³³⁾ y Americana⁽³⁴⁾ se incluye la BSGC en tumores T1 y T2 N0, sin contemplar los tumores T3 aunque debemos considerar que han pasado ya algunos años desde su publicación.

2. Multifocalidad y multicentricidad:

En el caso de los tumores multifocales y multicéntricos, la realización de la BSGC ha sido variable. En el año 2001⁽³²⁾ no se contemplaba ese criterio. Ya en el Consenso de 2007⁽³¹⁾ se indicaba la BSGC en los tumores multifocales y, en el caso de los multicéntricos, se aceptaba su realización, con evidencia limitada. En los últimos Consensos (años 2010⁽³⁰⁾, 2013⁽²⁹⁾ y 2022⁽²⁸⁾) estos criterios no constituyen una contraindicación.

Según la Guía Europea⁽³³⁾, es un criterio controvertido porque estos tumores tienen alta prevalencia de metástasis axilares y de FN. No obstante, se registran tasas aceptables de recurrencia axilar (las tasas de recurrencia axilar son las adecuadas mediante ese procedimiento).

3. Carcinoma intraductal:

La realización de BSGC en estos tumores ha variado desde su primera indicación en el Consenso de 2001⁽³²⁾. En ese momento estaba indicada cuando se trataban de tumores extensos o con alto grado histológico. A partir del año 2007⁽³¹⁾ se ampliaban los criterios de indicación y a los casos de carcinomas intraductales de alto grado histológico se sumaban también aquellos extensos (con tamaño >4 cm), con comedonecrosis o cuando se realizaban mastectomías. En el Consenso del año 2010⁽³⁰⁾ y 2013⁽²⁹⁾ los criterios eran similares, salvo que incluían tumores de menor tamaño (superior a 3 cm).

En la guía actual de 2022⁽²⁸⁾ constituye un criterio de indicación solamente en casos de mastectomía o si los tumores tienen una localización que pueda comprometer una BSGC posterior.

En la Guía Europea ⁽³³⁾, el carcinoma intraductal es indicación en caso de microinvasión sospechada o demostrada. Según la Guía Americana ⁽³⁴⁾, si no hay esa sospecha, no se requiere estadificación axilar debido a que el riesgo global de metástasis ganglionar para el CDIS muy bajo. Son excepciones a esa norma los casos de CDIS con indicación de mastectomía y los tumores en localización que comprometa la realización de una BSGC posterior. Así mismo se indica la BSGC siempre que exista riesgo de que se convierta en un cáncer invasivo(criterio similar al del último Consenso Español).

4. Cirugía mamaria

Ese criterio ha evolucionado mucho desde la implantación del primer consenso (2001) ⁽³²⁾ cuando constituía una contraindicación a la realización de BSGC. De forma progresiva, la cirugía ha dejado de ser un factor limitante a esa técnica. Desde el año 2007⁽³¹⁾ se consideraba la BSGC tras la biopsia excisional de la lesión mamaria practicada hasta un mes antes de la BSGC, siempre que no existieran criterios de contraindicación. A partir del año 2010⁽³⁰⁾, las cirugías mamarias de aumento o reducción no representaban una contraindicación(si no hubiera criterios de exclusión; evidencia baja, recomendación fuerte 1C);ni tampoco los casos de cirugía conservadora y BSGC previas; estos criterios no han variado en los últimos consensos.

La Guía Europea ⁽³³⁾lo considera un caso a estudiar debido a que el drenaje se modifica en pacientes sometidos a cirugía mamaria. Sin embargo, establece que se puede realizar la BSGC con éxito en las proximidades de la biopsia previa.

5. Cirugía axilar previa:

La cirugía axilar previa era una contraindicación a la BSGC hasta el año 2010⁽³⁰⁾, cuando se consideró que la realización previa de BSGC no constituía una contraindicación a una nueva BSGC. También en el Consenso de 2013⁽²⁹⁾ se aceptaba su realización, aunque se aconsejaba la valoración individual de cada caso. En el Consenso de 2022⁽²⁸⁾ no constituye un criterio de exclusión a la BSGC.

En la Guía Europea ⁽³³⁾ tampoco se contraindica: se puede realizar una segunda BSGC después de recurrencia tras conservación de mama y axila negativa. Según esa guía, La tasa de éxito puede ser menor que en la primaria. Aunque hay resultados alentadores, las pruebas no son concluyentes. Por otra parte, no hay pruebas de que se beneficien de la LAx diagnóstica.

6. RT

El empleo de la radioterapia limitaba la realización de la BSGC, y en los últimos años ha dejado de ser tan restrictivo. A partir del consenso de 2013 ⁽²⁹⁾, la RT solo constituye una contraindicación si se daba a dosis superiores a 50Gy, y en la actualidad no se considera un criterio de exclusión para la BSGC a ninguna dosis; se trata de un criterio de no contraindicación.

La Guía Europea ⁽³³⁾no contempla esta situación, mientras que en la guía Americana considera la realización de la BSGC en los casos sometidos a RT previa. Como podemos ver, tampoco existen en este caso diferencias significativas con la Guía Española de 2022.

7. Gestación y lactancia

Tanto la gestación como la lactancia han sido factores controvertidos en la indicación o no de la BSGC.

Al inicio ambos constituían criterios de contraindicación a ese procedimiento. En 2007 ⁽³¹⁾ no se indicaba la BSGC en gestantes ya que consideraban que todavía no existía evidencia suficiente. Desde el año 2010 ⁽³⁰⁾ se contempla la BSGC con la retirada previa de la lactancia 24h antes, utilizando la mínima dosis posible de radiotrazador, y aplicando el “protocolo de 1 día” (BSGC en el mismo día de la inyección). Sin embargo, existe contraindicación absoluta al uso de colorante.

En la Guía Europea ⁽³³⁾ no se contraindica la BSGC ya que el sitio de inyección y las dosis limitadas de radiotrazadores han demostrado que se expone al feto a una dosis insignificante; por lo que se justifica la biopsia de ganglio centinela por su bajo riesgo en relación con los riesgos de la LAx. Por otro lado, considera que colorante azul sólo debe incluirse si hay necesidad. Las madres lactantes deberán suspender la lactancia durante 24 horas después de la administración de radiofármacos.

En resumen, aunque la gestación y lactancia no constituyen criterios de contraindicación, se deberá adaptar el protocolo de estudio a las características de las pacientes.

Como criterios de exclusión comunes a todos los Consensos Españoles y a las Guías Americana ⁽³⁴⁾ y Europea ⁽³³⁾ están el carcinoma inflamatorio y la afectación conocida de la axila en ausencia de QTN, y la afectación conocida de axila en ausencia de QTN.

5.2. CONTROVERSIAS

Además de lo ya comentado con relación a los tumores T3, intraductales y tumores multicéntricos, la mayor controversia actual en la BSGC es su realización en pacientes con axila positiva de inicio sometidos a quimioterapia neoadyuvante.

Como ya se conoce, en los pacientes NO al diagnóstico, la BSGC puede realizarse tanto antes como después de la QTN.

En el caso de realizarse antes de la QTN, la BSGC permite conocer la afectación ganglionar y si habrá necesidad de vaciamiento axilar en la segunda cirugía y RT adyuvante. La desventaja es someter al paciente a dos cirugías.

En los pacientes con afectación ganglionar inicial (N+) sólo se puede realizar la BSGC tras la QTN y cuando haya habido respuesta axilar a la misma. Las ventajas de realizarse la BSGC tras la QTN es que la biopsia axilar y la cirugía de la mama ocurren en un mismo acto quirúrgico, también permite rescatar a muchas pacientes con axila positiva de inicio, con información histológica de los cambios atribuibles a la terapia neoadyuvante. Como desventajas están una tasa de detección inferior a la observada en los casos de BSGC previa a la QTN, así como una tasa de FN superior.

En caso de no detección del ganglio centinela, es mandatorio realizar linfadenectomía en ese grupo de pacientes.

Con vistas a disminuir los resultados FN de la BSGC tras la QTN, se recomiendan unas modificaciones en el protocolo habitual: el uso de doble trazador (isótopo y colorante) ⁽⁴⁶⁾, así como intentar incrementar el número de ganglios estudiados (>3GC) y el marcaje del ganglio biopsiado.

El ganglio se puede marcar, de manera previa al inicio de la QTN, mediante clips metálicos, semillas de ¹²⁵I o mediante tatuaje con una suspensión de partículas de carbón. ⁽⁴¹⁾

El clip metálico es el marcador que más se utiliza. Aunque diversos estudios han demostrado disminución en los FN mediante el marcaje con clip (como en el estudio ACOSOG Z1071) ⁽⁴⁷⁾, también en muchos casos se relata la no identificación del ganglio marcado por desplazamiento del clip. En los últimos años se han publicado trabajos en los que se marca el ganglio con clip y semilla de ¹²⁵I o únicamente con semilla de ¹²⁵I, con muy buenos resultados.

En 2010 el grupo Netherlands Cancer Institute de Amsterdam ⁽⁴⁹⁾ describe el procedimiento MARI (marking of the axilla with radioactive iodine-125 seeds). Previo a QTN, al final del tratamiento, se realiza exéresis selectiva con sonda detector gamma. Se utilizó en 100 pacientes con una detección del 97% con una tasa de FN del 7,2% al completar la LAX.

MD Anderson ⁽⁵⁰⁾ coloca el clip metálico ecovisible antes de QTN y marca con semillas de ¹²⁵I al finalizar, de forma previa a la cirugía. Se trata de una disección axilar dirigida (DAD) a la detección del ganglio positivo marcado con la semilla radiactiva. Para validarla estudiaron 191 mujeres con axila positiva al diagnóstico a las que se realizaron QTN y vaciamiento axilar: 73 directamente y 118 con GC previo. De estas 118, en 85 se habían marcado los ganglios con semilla de ¹²⁵I, lo que mejoró los resultados con una tasa de FN de 2% frente 10,6% en los ganglios no marcados.

En la última versión de la NCCN también se acepta la realización de BSGC tras la QTN en pacientes con afectación axilar de inicio que hayan recibido QTN, con respuesta axilar. Según esa Guía, aunque se hayan descrito en estos casos tasas de FN superiores al 10%, la modificación del protocolo permitiría mejorar estos resultados: marcaje del ganglio biopsiado para documentar su exéresis, utilización de doble trazador y extirpación de más de 2 ganglios centinela.

Otro dato importante a destacar es el estudio anatomicopatológico del ganglio centinela.

¿AP intraoperatoria o diferida?

Las técnicas diagnósticas para GC se clasifican en función del tiempo de respuesta diagnóstica y pueden clasificarse en técnicas intraoperatorias o diferidas.

En las técnicas intraoperatorias: el resultado se emite durante la intervención y permite dirigir el procedimiento quirúrgico, evitando segundas intervenciones, reduciendo el riesgo anestésico y las complicaciones posquirúrgicas:

- *One step nucleic – acid amplification (OSNA)*; técnica recomendada: Permite el estudio de la totalidad del ganglio y se basa en la detección por PCR Lamp del ARNm de la citoqueratina 19 (CK19). Ofrece valor cuantitativo del tamaño de las metástasis. El protocolo tiene una concordancia de un 98% con la técnica histológica tradicional, pero con más sensibilidad (89%) y especificidad (98%). En situaciones excepcionales de metástasis ganglionar, no podrá evaluarse el fenotipo tumoral inmunohistoquímicamente.

Para evitar FN en los tumores que no expresan CK19, se comprueba que existe un mínimo (30%) de CK19 positivas en la BAG, antes de BSGC.

Las indicaciones del estudio intraoperatorio del ganglio son los casos con alto riesgo de metástasis ganglionares:

- Sospecha de >2 ganglios metastásicos, con PAAF/BAG negativas y fuera del escenario de la TSP.
- Casos post-TSP negativos o positivos de inicio que se convierten a cN0 (cN0 o cN1→ycN0).

Las técnicas en diferido son las que requieren más de 24 horas para el diagnóstico y constituyen:

- Técnica histológica tradicional (inclusión en parafina y tinción HE): se estudia el ganglio completo y cortado con bidisección en ganglios <5mm o cortes de 2mm en ganglios >5mm. No permite el estudio de la totalidad del GC. Se pueden realizar más cortes seriados para detectar micrometástasis. Esta técnica plantea problemas de medida de metástasis y solapamiento entre categorías diagnósticas (TNM, AJCC 2018). Se recomienda cuando la determinación de CK19 sea negativa.
- *One step nucleic – acid amplification (OSNA)*; técnica recomendable. Puede ser utilizada en diferido, circunstancia a tener en cuenta dadas las modificaciones actuales en indicaciones de LAx. Para el estudio diferido, se conservan a -80°C los ganglios enteros y se procesan tras descongelar. Deben cumplirse los mismos requisitos que intraoperatoria.⁽²⁸⁾

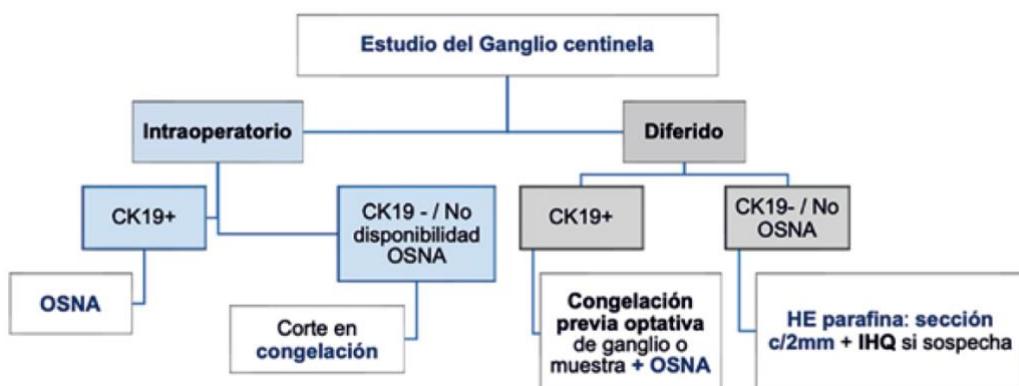


Figura 10. Algoritmo de decisión de estudio de GC intraoperatorio o diferido.⁽²⁸⁾

Cómo último dato por considerar sería en qué casos estaría indicada la linfadenectomía.

¿Es necesario completar linfadenectomía si el ganglio centinela está afectado?

A partir de los estudios NSABP B-32⁽⁴⁰⁾ y ACO-SOG Z0011⁽³⁹⁾ publicados en 2010, se ha observado como se podía evitar la realización de la linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo sometidos a BSGC, aunque tuvieran 1-2 ganglios afectos, sin cambiar el pronóstico de la enfermedad.⁽⁴¹⁾

Según el criterio clásico; la presencia de macrometástasis en BSGC conllevaba la realización de LAx. Actualmente no constituye indicación de LAx, aún presencia de macrometástasis los casos de perfil de bajo riesgo (Criterios NCCN):

- Máximo 2 GC metastásicos.

- T1 o T2.
- RT mamaria total (si cirugía conservadora) o intencional (si mastectomía) global programada.
- No QTN.

Además, la edad y el tipo histológico (ductal, subtipo luminal A) son otros factores a tener en cuenta.

Actualmente casi todos los comités de mama siguen estas recomendaciones, y también la NCCN. ([ANEXO 3](#)).^(28, 46)

La indicación de LAx se va a limitar a los siguientes casos:

- cN0 con indicación de valoración axilar, si la BSGC no se ha detectado, o si ha aparecido macrometástasis en >2GC.
- cN1 sin opción a TSP.
- cN+ tras TSP.
- cN- tras TSP y BSGC+: si 1-2 GC sospechosos con doble trazador.

6. CONCLUSIONES

La evolución en los criterios de inclusión para la BSGC ha permitido ampliar el número de pacientes que se benefician de dicha técnica, con disminución de la morbilidad respecto a la linfadenectomía axilar.

Las modificaciones fundamentales en los criterios de los consensos se deben al tamaño del tumor, multifocalidad y/o multicentricidad, carcinoma intraductal, y el empleo de QTN.

El empleo de la BSGC tras la QTN en pacientes con afectación axilar de inicio es todavía un aspecto controvertido, aunque aceptado en el últimos Consenso de la SESPM y de la NCCN, mediante adaptación en el protocolo.

Como criterios comunes a los Consensos Españoles y a las Guías Europea y Americana vigentes figuran el carcinoma inflamatorio y la afectación axilar de inicio sin QTN.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO y Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(10): 1495-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359465>
2. Figura 1. Fuente: GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>). International Agency for Research on Cancer 2022
3. "La incidencia de cáncer de mama en España aumenta y supone el 28,9% del total de cánceres en las mujeres, y desciende la mortalidad" REDECAN y SEOM 2022; https://seom.org/images/NP_Cancer_de_Mama_SEOM_REDECAN_2022.pdf
4. Sistema Europeo de Información del Cáncer (EuropeanCancerInformationSystem, ECIS). *Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer 2020.*
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - CRIBADO POBLACIONAL - CANCER DE MAMA [Internet]. Gob.es. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerMama.htm>
6. D'Orsi, C.J., Sickles, E.A., Mendelson, E.B. and Morris, E.A. (2013) ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. American College of Radiology, Reston, VA, USA.
7. Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-deteccion-precoz-cancer-mama>.
8. Protocolo de Cancer de Mama. Unidad de patología mamaria. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Comunidad de Madrid
9. Manual Operativo de Anatomía Patológica del cancer de Mama [Internet] <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento198.pdf>
10. WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. <https://apps.who.int/bookorders/anglais/dstart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4004>
11. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 08 de 2017;67(4):290-303.
12. NCCN Clinical Practice Guide in Oncology (NCCN Guidelines). "Breast Cancer". Version 3. 2020.
13. Breast cancer stages [Internet]. Breastcancer.org. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/pathology-report/breast-cancer-stages>
14. Protocolo de tratamiento del cáncer de mama [Internet]. Euskadi.eus. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hd/adjuntos/ProtocoloCancerMama.pdf
15. Terapia biológica dirigida [Internet]. Uillinois.edu. Disponible en: <https://hospital.uillinois.edu/es/primary-and-specialty-care/servicios-quirurgicos/cuidado-de-senos/oncolog%C3%ADA-m%C3%A9dica/terapia-biol%C3%B3gica-dirigida>
16. Mills P, Sever A, Weeks J, Fish D, Jones S, Jones P. Axillary Ultrasound Assessment in Primary Breast Cancer: An Audit of 653 Cases. *The Breast Journal.* 2010 Jul 6;16(5):460-3.
17. María Martínez-Gálvez, Pilar Alonso Batolomé, Por D, Al E. Radiología de la Mama : manual práctico de Diagnóstico por la Imagen. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2021.
18. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology* [Internet]. 2020 Jun 1;295(3):500-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315268/>
19. Breast cancer - inflammatory - medical illustrations [Internet]. Cancer.net. 2012 [citado el 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-inflammatory/medical-illustrations>
20. Ganglio Centinela [Internet]. Diagonal Centro Quirúrgico. 2016 Disponible en: <https://diagonalcq.es/especialidades/patologia-mamaria/ganglio-centinela/>
21. Morales PE, Navarro BC, Monsalve LE. Historia del ganglio centinela. *Revista de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2007 Jun 1;30(1):100-2. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692007000100016
22. Garrido Sánchez, María Carmen and Mariel Navarro Molina. "Biopsia de ganglio centinela en cancer de mama con drenaje axilar bilateral" *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, vol. 58, no. 5, May 2015, pp. 234-237, 10. 1016/j.pog.2014-11-015.
23. Biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama - Hospital Universitario San Cecilio [Internet]. Husc.es. Disponible en: https://www.husc.es/especialidades/medicina_nuclear/espacio_colaborativo_profesionales/documentacion_del_servicio/instrucciones_de_trabajo/pnts/biopsia_selectiva_del_ganglio_centinela_en_cancer_de_mama
24. Estrada-Sánchez G, Ochoa-Carrillo FJ, Altamirano-Ley J. 18FDG PET/CT en linfoma primario de mama y cáncer de mama [Internet]. Medigraphic.com. 2008. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2008/cc084b.pdf>

25. Biopsia de ganglios centinelas [Internet]. Mayo clinic.org. 2020. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/sentinel-node-biopsy/about/pac-20385264>
26. Nakajima H, Nakabayashi K, Ueda S, Akiyama F, Matsuura N, Kataoka TR, et al. One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4807–16.
27. Mayorga-Butrón, Jose, Velasco, Liliana, Ochoa-Carrillo, Francisco. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, Gaceta Mexicana de Oncología 3 de 3. 2015/12/14. 10.1016/j.gamo.2015.12.005
28. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Sicart SV, Algara M, Palomares E. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022). *RevSenolPatol Mamar* [Internet]. 2022;35(4):243–59. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214158222001232>
29. Bernet, L., Piñero, A., Vidal-Sicart, S., Peg, V., Giménez, J., Algara, M., Dueñas, B., Tresserra, F., Cano, R., Cordero, J. M., Navarro, B., Torró, J., Pardo, R., Martínez Ramos, D., Moreno Elola, A., Vallejos, V., Vázquez, C., Alvarez Benito, M., Raya Povedano, J. L., ... Martínez Agulló, A. (2014). Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de senología y patología mamaria*, 27(1), 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2013.11.003>
30. Española De Senología, S., Mamaria, P., & Bernet, L. (s/f). *Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama*. Sespm.es. de <http://www2.sespm.es/file/doc/1825227/1825227-99.consensoPDF.pdf>
31. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *RevEspPatol* [Internet]. 2007;40(2):91–5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885507700624>
32. Díaz-Faes J, Fuster CA, Fliquete V, Comín JM, Ruibal A, Llombart A, et al. Conferencia de Consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama: Valencia, 8 de Octubre de 2001 Organizada por la Sociedad Española de Cirugía Oncológica. *RevOncol* [Internet]. 2002;4(3):154–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02732345>
33. Giannarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013;40(12):1932–47.
34. Disponible en: https://eanm.org/publications/guidelines/2013_published_EANM-SNMMI_GL_Breast_Scintigraphy.pdf
35. Consensus statement on axillary management for patients with in-situ and invasive breast cancer: A concise overview [Internet]. *Breastsurgeons.org*. 2010. Disponible en: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/management-of-the-axilla.pdf>
36. Lymph node surgery for breast cancer [Internet]. *Cancer.org*. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/lymph-node-surgery-for-breast-cancer.html>
37. Rico Arrastia A, Vicente García F, Pérez Omeñaca F, Artieda Soto C, Sanz de Pablo MA, Domínguez Cunchillos F. Fístula quilosa tras linfadenectomía axilar en cáncer de mama. *AnSistSanitNavar* [Internet]. 2014; 37(3):441–4. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272014000300015
38. Saludigestivo. La linfadenectomía axilar puede sustituirse por biopsia del ganglio centinela en algunos casos de cáncer de mama [Internet]. Saludigestivo. 2019. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/la-linfadenectomia-axilar-puede-sustituirse-por-biopsia-del-ganglio-centinela-en-algunos-casos-de-cancer-de-mama/>
39. I-Introduction A. Performance and practice guidelines for axillary lymph node dissection in breast cancer patients [Internet]. *Breastsurgeons.org*. Disponible en: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Performance-and-Practice-Guidelines-for-Axillary-Lymph-Node-Dissection-in-Breast-Cancer-Patients.pdf>
40. Costanzo V. II.A. acosog Z0011: Actualización a 10 años (Abst. 2007) II.B. estudio ma 17-: Letrozol a cinco años o diez años (Sesión Plenaria - Iba 1) [Internet]. Org.ar. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2017_v36_n129/5.pdf
41. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *LancetOncol* [Internet]. 2010;11(10):927–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863759/>
42. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med NuclImagen Mol* [Internet]. 2018;37(1):63–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2017.06.007>
43. Gandhi A et al., Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy e Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National

- Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology, Clinical Oncology, <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.05.021>
43. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Páez D, Pellet O, Estrada-Lobato E, et al. SentinelLymphnodeMethods in BreastCancer. *SeminNuclMed* 2022; 51: 551-50.
44. Custodio Rebollo Aguirre A, Sánchez Sánchez R, González Jiménez AD, Culianez Casas M, Mendoza Arnaud I, Rashki M, et al. Procedimiento combinado de marcaje del ganglio axilar positivo biopsiado con semilla de yodo-125 y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* [Internet]. 2020;39(2):75-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2019.09.007>
45. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J NatlComprCancNetw* [Internet]. 2009;7(2):122-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2009.0012>
46. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):549-555. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4163. PMID: 27918753; PMCID: PMC5580251.
47. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; AllianceforClinicalTrials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932. PMID: 24101169; PMCID: PMC4075763.
48. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019 Mar;269(3):432-442. doi: 10.1097/SLA.0000000000003075. PMID: 30312200; PMCID: PMC6369968.
49. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJ, VranckenPeeters MT. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg.* 2010 Aug;97(8):1226-31. doi: 10.1002/bjs.7073. PMID: 20602508.
50. El marcaje previo de lesiones no palpables de mama con una semilla de yodo 125 reduce en un 15-20% el tiempo de la cirugía con respecto al marcaje con arpón [Internet]. 2018. Disponible en: <https://mdanderson.es/noticias/post/7298/el-marcaje-previo-de-lesiones-no-palpables-de-mama-con-una-semilla-de-yodo-125-reduce-en-un-15-20-el-tiempo-de-la-cirug%C3%ADA-con-respecto-al-marcaje-con-arp%C3%B3n>

ANEXOS

ANEXO 1. ⁽¹²⁾

Tabla 1. Estadificación sin acceso a biomarcadores

Stage 0	Tis	N0	M0	Stage IIIA	T0	N2	M0
Stage IA	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
Stage IIA	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	Stage IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Stage IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Stage IIIC	Any T	N3	M0
				Stage IV	Any T	Any N	M1

Tabla 2. Estadificación pronóstica actualizada

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positive	Positive		IA
			Negative		
		Negative	Positive		
			Negative		
		Positive	Positive		
			Negative		
	G2	Negative	Positive		
			Negative		
		Positive	Positive		
			Negative		
		Negative	Positive		
			Negative		
	G3	Positive	Positive		IB
			Negative		
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive		
			Negative		
			Positive		
			Negative		

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
Negative			Negative	IB	
Positive			Positive	IA	
Negative			Negative	IIA	
Negative		Positive	Positive	IA	
		Negative	Negative	IB	
		Positive	Positive	IIA	
		Negative	Negative	IIA	
G2	Positive	Positive	Positive	IA	
		Negative	Negative	IB	
		Positive	Positive	IIA	
		Negative	Negative	IIA	
	Negative	Positive	Positive	IA	
		Negative	Negative	IIA	
		Positive	Positive	IIA	
		Negative	Negative	IIA	
G3	Positive	Positive	Positive	IA	
		Negative	Negative	IIA	
		Positive	Positive	IIA	
		Negative	Negative	IIA	
	Negative	Positive	Positive	IB	
		Negative	Negative	IIA	
		Positive	Positive	IIA	
		Negative	Negative	IIA	

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	IA	
			Negative		IIB
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IA	
			Negative		IIB
			Positive		
			Negative		
	G2	Positive	Positive	IB	
			Negative		IIB
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IB	
			Negative		IIB
			Positive		
			Negative		
	G3	Positive	Positive	IB	
			Negative		IIB
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IIA	
			Negative		IIB
			Positive		
			Negative		

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	IB	
			Negative		IIIA
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IB	
			Negative		IIIA
			Positive		
			Negative		
	G2	Positive	Positive	IB	
			Negative		IIIA
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IB	
			Negative		IIIA
			Positive		
			Negative		IIIB
	G3	Positive	Positive	IIA	
			Negative		IIIA
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IIB	
			Negative		IIIA
			Positive		
			Negative		IIIC

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Positive	Positive	IIIA	
			Negative		IIIB
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IIIC	
			Negative		IIIB
			Positive		
			Negative		
	G2	Positive	Positive	IIIA	
			Negative		IIIB
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IIIC	
			Negative		IIIB
			Positive		
			Negative		
	G3	Positive	Positive	IIIB	
			Negative		IIIC
			Positive		
			Negative		
		Negative	Positive	IIIC	
			Negative		IIIC
			Positive		
			Negative		
Any T Any N M1	Any	Any	Any	Any	IV

*T1 incluyen T1mi.

***N1 incluye N1mic, por tanto T2N1micM0, T3N1mic y T4N1micM0 se consideran como T2N1M0, T3N1M0 y T4N1M0.

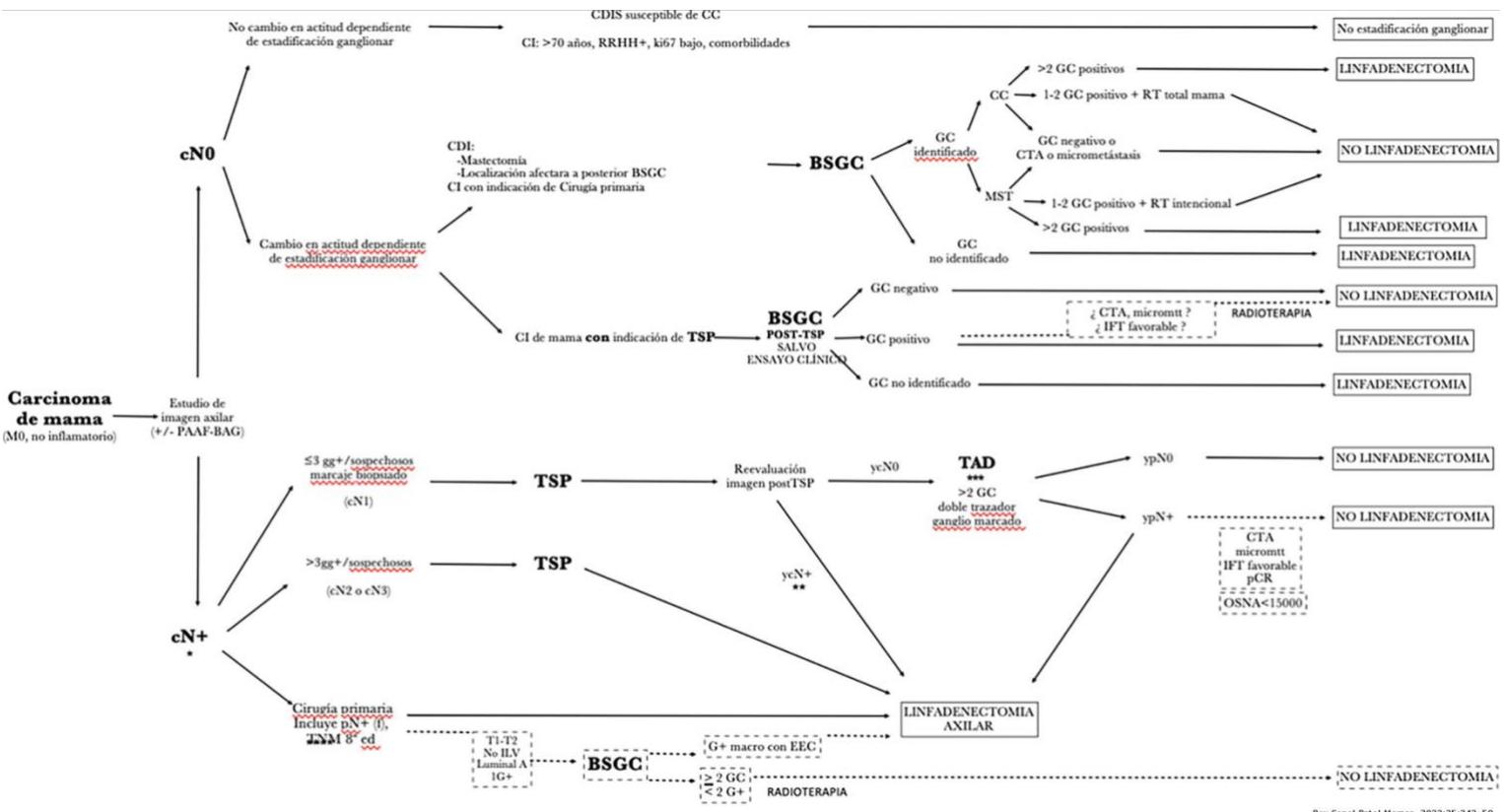
ANEXO 2. ⁽²⁸⁾

Indicaciones de irradiación de las áreas ganglionares en cáncer de mama		
Cirugía primaria		
pN0/pN0(i+)	T1-2	Considerar IG en presencia de 2 o más factores de alto riesgo: edad <50 o premenopáusica, tamaño ≥2cm, bordes afectos, grado 3, ILV, subtipo molecular desfavorable (TN/HER2+)
	T3-4	IG niveles I-IV
pN1mi	Considerar IG de niveles I y II	
pN1	IG niveles I-IV ante 1-2 ganglios afectos o TTL > 15.000 valorar IG de niveles I-II	
pN2-3	IG niveles I-IV	
Irradiación de CMI	En pN2-3 y/o tumores centrales o cuadrantes internos de alto riesgo (T3-4, grado 3, ILV, receptores hormonales negativos, premenopausia)	
Tratamiento sistémico primario		
cN0	ypN0	Considerar IG en presencia de 2 o más factores de alto riesgo: edad <50 o premenopáusica, tamaño ≥2cm, bordes afectos, grado 3, ILV, subtipo molecular desfavorable (TN/HER2+)
	ypN0(i+)/ypN1mi/ypN1	IG niveles I-IV
	ypN2-3	IG niveles I-IV
cN+	ypN0	IG de al menos niveles I-II
	ypN0(i+)/ypN1mi/ypN1	IG niveles I-IV
	ypN2-3	IG niveles I-IV
	Irradiación de CMI	En pN2-3 y/o tumores centrales o cuadrantes internos de alto riesgo (T3-4, grado 3, ILV, receptores hormonales negativos, premenopausia)
Recidiva local/locorregional		
IG previa	pN0	No IG
	pN+/Nx	IG de niveles no tratados y valorar re-irradiación de niveles previamente tratados
No IG previa	pN0	No IG
	pN+/Nx	IG de niveles I-IV y CMI ipsilateral

CMI: cadena mamaria interna; IG: irradiación ganglionar; ILV: infiltración linfovascular.

ANEXO 3.

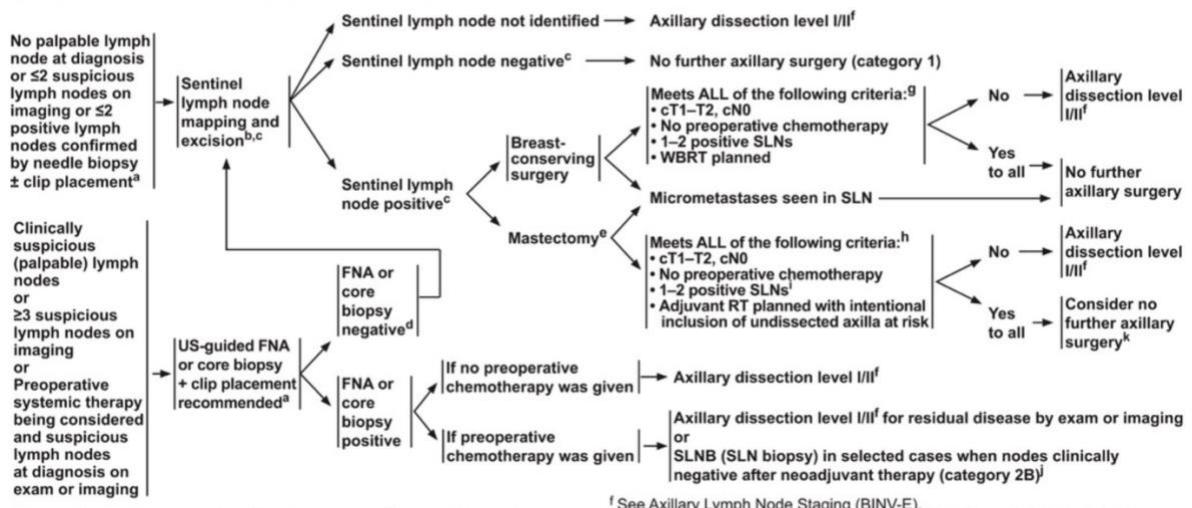
Criterios de linfadenectomía según la SESPM 2022 (28)



Rev Senol Patol Mamar. 2022;35:243-59

Criterios de linfadenectomía según las guías NCCN (45)

CONSIDERATIONS FOR SURGICAL AXILLARY STAGING



^a If a positive lymph node is clipped at biopsy, every effort should be made to remove the clipped node at the time of surgery.

^b SLN mapping injections may be peritumoral, subareolar, or subdermal.

^c Sentinel node involvement is defined by multilevel node sectioning with hematoxylin and eosin (H&E) staining. Cytokeratin immunohistochemistry (IHC) may be used for equivocal cases on H&E. Routine cytokeratin IHC to define node involvement is not recommended in clinical decision-making.

^d If clinically negative axilla before chemotherapy and then have a positive sentinel node after chemotherapy, consider completion axillary lymph node dissection or multidisciplinary tumor board discussion on appropriateness of radiation of axilla without further surgery.

^e Limited data exist for mastectomy patients.

^f See Axillary Lymph Node Staging (BINV-E).

^g ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.

^h EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.

ⁱ Limited data exist for ≥3 positive SLNs.

^j Among patients shown to be N+ prior to preoperative systemic therapy, SLNB has a >10% false-negative rate when performed after preoperative systemic therapy. This rate can be improved by marking biopsied lymph nodes to document their removal, using dual tracer, and by removing ≥3 sentinel nodes (targeted axillary lymph node dissection). (Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34:1072-1078.)

^k In the mastectomy setting, in patients who were initially cN0, who have positive nodes on SLNB, and have no axillary dissection, RT to the chest wall should include undissected axilla at risk ± RNI.