



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO
CENTINELA EN QUIMIOTERAPIA
NEOADXUVANTE DE CANCRO DE MAMA:
UNHA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO
CENTINELA EN QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE DE CÁNCER DE MAMA:
UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN
BREAST CANCER: A SYSTEMATIC
REVIEW.**

Autor/a/es/as: Elena Bangueses Fernández

Titor/a: Dr. Manuel García García

Cotitor/a: Dra. Ayla Reinoso Hermida

Departamento: Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

JUNIO 2021

Agradecimientos:

A mi tutor del Trabajo de Fin de Grado, el Dr. D. Manuel García García.

A mi cotutora del TFG, la Dra. D^a Ayla Reinoso Hermida.

Al servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

ÍNDICE

1. Resumen/ Resumen/ Abstract	1
2. Justificación	4
3. Objetivos	5
4. Introducción	6
4.1. Contexto histórico.....	6
4.2. Anatomía de la mama.....	7
4.3. Epidemiología.....	9
4.4. Factores de riesgo.....	10
4.5. Diagnóstico.....	11
4.6. Clasificación.....	12
4.7. Estadificación.....	14
4.8. Factores pronósticos y predictivos.....	15
4.9. Tratamientos.....	15
4.9.1. Locales.....	16
4.9.2. Actitud sobre la axila.....	17
4.9.3. Sistémicos.....	20
4.9.3.1. Momento de aplicación de la quimioterapia.....	21
4.10. Seguimiento.....	21
5. Material y métodos	23
5.1. Estrategia de búsqueda, fuentes de información y criterios de inclusión.....	23
5.2. Estudios seleccionados.....	24
6. Resultados	25
6.1. Validación de la técnica.....	25
6.2. Número de ganglios analizados.....	27
6.3. Técnicas de localización.....	28
7. Desarrollo y discusión	30
7.1. Manejo de la axila en el contexto de quimioterapia neoadyuvante.....	32
7.1.1. Indicaciones de quimioterapia neoadyuvante.....	32
7.1.2. Momento de BSGC en quimioterapia neoadyuvante.....	33
7.1.2.1. Axila negativa.....	34
7.1.2.2. Axila positiva.....	34
7.1.3. BSGC después de QTN en pacientes con axila positiva al diagnóstico.....	35
7.1.3.1. Validación de la técnica.....	35
7.1.3.2. Número de ganglios analizados.....	36
7.1.3.3. Técnicas de BSGC.....	37
8. Conclusiones	38
9. Bibliografía	39
10. Anexo I: Abreviaturas	46

1. RESUMEN

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es el más común en mujeres. Hoy en día disponemos de diversas opciones de manejo terapéutico que son discutidas con el propósito de mejorar los resultados obtenidos tras el tratamiento.

Objetivo: evaluar la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante (QTN) en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado mediante la revisión de la literatura científica más reciente.

Material y métodos: se llevó a cabo una revisión basada en la literatura médica de los últimos cinco años mediante una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Cochrane que incluyó metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones, guías de práctica clínica, artículos originales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles. Otros tipos de artículos como editoriales o cartas al editor no fueron incluidos en la revisión final.

Resultados: después de un proceso de selección, 24 artículos fueron analizados y comparados, teniendo en cuenta como resultados de interés el porcentaje de identificación (SIR) y la tasa de falsos negativos (FNR). La técnica de BSGC después de QTN obtiene resultados favorables en aquellas pacientes con axila negativa al diagnóstico, mientras que en pacientes con axila positiva al diagnóstico la FNR obtenida resulta demasiado elevada. La FNR se comporta de manera inversa al número de ganglios analizados. La aplicación de técnicas de manera combinada muestra una FNR menor que con técnicas de manera individual.

Conclusiones: ambos momentos de realización de la técnica de BSGC en pacientes con QTN son aceptados y la decisión ha de ser individualizada. En pacientes con axila negativa al diagnóstico, la BSGC posterior a QTN es un procedimiento seguro y eficaz. En pacientes con axila positiva no existe consenso en cuanto a su aplicación, sin embargo un mayor número de ganglios analizados y la evaluación con técnicas combinadas del ganglio centinela (GC) mejoran la precisión de la técnica.

Palabras clave: cáncer de mama, biopsia selectiva de ganglio centinela, quimioterapia neoadyuvante, ganglios positivos, ganglios negativos.

RESUMO

Introdución: o cancro de mama é o máis común nas mulleres. Hoxe temos varias opcións de manexo terapéutico que se discuten para mellorar os resultados obtidos despois do tratamento.

Obxectivos: avaliar a técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en pacientes con indicación de quimioterapia neoadxuvante (QTN) no tratamento do cancro de mama localmente avanzado revisando a literatura científica máis recente.

Material e métodos: realizouse unha revisión baseada na literatura médica dos últimos cinco anos mediante unha busca bibliográfica en Pubmed e Cochrane que incluía metaanálises, ensaios clínicos, revisións, guías de práctica clínica, artigos orixinais, estudos de cohortes e estudos de casos e controis. Non se incluíron na revisión final outros tipos de artigos como editoriais ou cartas ao editor.

Resultados: despois dun proceso de selección, analizáronse e comparáronse 24 artigos, tendo en conta a porcentaxe de identificación (SIR) e a taxa de falso negativo (FNR) como resultados de interese. A técnica BSGC despois da QTN obtén resultados favorables naquelas pacientes con axila negativa ao diagnóstico, mentres que nas pacientes con axila positiva ao diagnóstico a FNR obtida é demasiado alta. A FNR compórtase inversamente ao número de ganglios linfáticos analizados. A aplicación de técnicas en combinación mostra unha FNR menor que con técnicas individuais.

Conclusións: ambos momentos de realización da técnica de BSGC en pacientes con QTN son válidos e a decisión debe individualizarse. En pacientes con axila negativa ao diagnóstico, a BSGC posterior a QTN é un procedemento seguro e eficaz. En pacientes con axila positiva non existe consenso sobre a súa aplicación, porén un maior número de ganglios linfáticos analizados e a avaliación con técnicas combinadas do ganglio centinela (GC) melloran a precisión da técnica.

Palabras clave: cancro de mama, biopsia selectiva do ganglio centinela, quimioterapia neoadxuvante, ganglios positivos, ganglios negativos.

ABSTRACT

Introduction: breast cancer is the most common in women. Today we have various therapeutic management options that are discussed in order to improve the results obtained after treatment.

Objetives: evaluate the sentinel lymph node biopsy (SLNB) technique in patients with an indication for neoadjuvant chemotherapy (NAC) in the treatment of locally advanced breast cancer by reviewing the most recent scientific literature.

Material and methods: a review based on the medical literature of the last five years was conducted through a Pubmed and Cochrane literature search that included meta-analyzes, clinical trials, reviews, clinical practice guidelines, original articles, cohort studies and cases and controls studies. Other type of articles such as editorials or letters to the editor were not included in the final review.

Results: after a selection process, 24 articles were analyzed and compared, according to the identification percentage (SIR) and the false negative rate (FNR) as results of interest. The SLNB technique after NAC obtains favorable results in those patients with negative axilla at diagnosis, while in patients with a positive axilla at diagnosis the FNR obtained is too high. The FNR behaves inversely to the number of analyzed lymph nodes. The application of techniques in combination shows a lower FNR than with single techniques.

Conclusion: both moments of performing the SLNB technique in patients with NAC are valid and the decision must be individualized. In patients with negative axilla at diagnosis, SLNB after NAC is a safe and effective procedure. In patients with a positive axilla there is no consensus regarding its application, however a greater number of lymph nodes analyzed and combined techniques of the sentinel node (SLN) improve the precision of the technique.

Key words: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, neoadjuvant chemotherapy, node positive, node negative.

2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres. (1) Su importancia radica en su elevada prevalencia e incidencia, situándolo en primer lugar en relación al resto de cánceres a nivel mundial. (2) Pese a que el incremento en su incidencia no se detiene, se observa un descenso de las cifras de mortalidad y morbilidad, (3) motivado, según la American Cancer Society, por los avances en cuanto al tratamiento y a las mejoras en cuanto a la detección precoz del mismo, planteando así un escenario cada vez más favorable. (4)

Para su tratamiento se requiere un manejo multidisciplinar, donde la cirugía conforma un papel fundamental que ha ido cambiando con el paso de los años y con la aparición de nuevas terapias que, individualmente o en combinación, mejoran los resultados obtenidos. (5)

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) propicia un cambio en cuanto al tratamiento quirúrgico: reduce el tamaño del tumor primario facilitando la cirugía posterior y elimina metástasis ganglionares en algunas pacientes, evitando así la realización de disecciones axilares. (6) Con este mismo fin de evitar linfadenectomías (LND) innecesarias, surge la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) como una forma de evaluar el estado axilar, evitando las comorbilidades de procedimientos más invasivos. (5)

Con la combinación de QTN y BSGC surge un debate que plantea los beneficios e indicaciones de su implementación como forma de manejo terapéutico, con el fin de continuar mejorando y agilizar la tendencia a la baja en los números de mortalidad y morbilidad en el tratamiento de esta patología.

3. OBJETIVOS

El pronóstico del cáncer de mama ha ido mejorando motivado por los avances en investigación en estos últimos años. La individualización del tratamiento y la mejora de las opciones terapéuticas son dos pilares muy importantes que colaboran en la creación de este escenario más favorable. La BSGC en combinación con la QTN en pacientes con indicación, aporta un claro beneficio respecto a terapias clásicas. En esta revisión bibliográfica sistemática se tratarán aspectos de esta modalidad terapéutica como son:

- El papel de los ganglios axilares en le cáncer de mama
- Las indicaciones de la quimioterapia neoadyuvante.
- Las diferencias entre la aplicación de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela y la linfadenectomía clásica/disección axilar
- Las diferencias entre el momento de aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela con respecto a la quimioterapia neoadyuvante.
- La validación de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante.
- Consideraciones a la hora de llevar a cabo la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. CONTEXTO HISTÓRICO

Previamente a la irrupción de la cirugía como terapia del cáncer de mama, su tratamiento abarcaba diferentes métodos como la aplicación de mercurio o la inoculación del agente etiológico de la malaria, con la cual el profesor Wenzel Tranka von Krzowitz decía observar que “la fiebre intermitente eliminaba varios tumores”. (3)

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se estableció como la única opción terapéutica a comienzos del siglo XX. La llamada mastectomía radical de Halsted, que se llevó a cabo por primera vez de la mano del doctor Willian Stewer Halsted en el año 1882, fue el paradigma de tratamiento hasta el año 1970. En esta cirugía se realizaba, además de la mastectomía, la extirpación de los músculos pectorales mayor y menor, la disección axilar y la eliminación de los nódulos linfáticos del tejido mamario. (3,5)

Previamente, el papel de la axila en el manejo del cáncer de mama había sido descrita por el cirujano alemán Wilhelm Farby que escribía como “*había encontrado un cáncer oculto en la axila alejado del primerio, lo había extirpado y la paciente había mejorado*”. Halsted por su parte publicó datos que mostraban una asociación entre la extirpación de ganglios axilares en el mismo momento de la mastectomía y la reducción de la mortalidad en esas pacientes. (7) Conjuntamente, el descubrimiento y conocimiento de los nódulos linfáticos abre el camino para realizar nuevas técnicas y terapias más conservadoras. (3)

En el siglo XIX el médico alemán Virchow define la importancia de los nódulos linfáticos como barrera defensiva del organismo. Durante los años 30 se describe el drenaje linfático de la mama y en 1953 Grant lo matiza dividiéndolo en 4 niveles. (3,7)

A.E Gould et al. utiliza por primera vez en 1960 el termino “ganglio centinela” tras observar durante una cirugía de cáncer de parótida, un nódulo aparentemente normal, pero histopatológicamente afectado por metástasis. (3,7) El concepto de ganglio centinela surge al conocer que el drenaje del tumor original se realiza a una zona ganglionar específica y en un orden concreto, siendo esté el ganglio que se encuentra más cercano y el primero en recibir la diseminación de la neoplasia primaria. (8,9) La presencia del ganglio centinela en la mama es demostrada por Kett el al. and Krag et al. (9) y Cabanas lo localiza anatómicamente en 1992. (3)

El fin del paradigma de Halsted llega entonces cuando se publican datos que sugieren que la mastectomía radical no asocia un aumento en la supervivencia, lo cual se confirma con el estudio prospectivo y aleatorizado B-04 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-04) realizado por el cirujano Bernard Fisher en el año 1980. En él se analizaba pacientes con cáncer de mama tratadas con la cirugía radical imperante hasta el momento y dónde se pudo observar una ausencia de beneficios en el 70-80% de pacientes tratadas. (3,7)

Se comienza a plantear por tanto un tratamiento más conservador que preserve la anatomía, evite comorbilidades derivadas de la disección axilar y a su vez sea eficaz en cuanto

al tratamiento de la enfermedad oncológica. (9) Será entonces tras el ensayo NSABP B-32 con el que se produzca el cambio práctico, después de verse que el 75% de los pacientes que presentaban ganglio centinela positivo confirmado por biopsia, poseían únicamente ese ganglio afectado y no más. (3)

Vista la importancia de la evaluación del estado de la axila se utilizaron para este fin varios métodos como el examen físico o técnicas de imagen, obteniéndose resultados muy limitados en ambos casos. La disección axilar quirúrgica realizada por Halsted constituyó el patrón de referencia hasta que se comenzó a investigar la validez de la BSGC como sustituta de las disecciones axilares. (9) A través de tres ensayos prospectivos aleatorizados que se realizaron comparando ambas técnicas, se obtuvieron resultados similares en cuanto a recurrencia y supervivencia, e incluso menos morbilidad en aquellas pacientes a las que no se le realizó la disección axilar. (7)

En 1994 Guiuliano et al. demuestra la utilidad de la técnica de BSGC (7,9); una técnica mínimamente invasiva con la que poder evaluar el estado del resto de la axila reduciendo la morbilidad producida por la disección axilar. (10)

La necesidad de un tratamiento multidisciplinar nace de la limitación de las terapias locales en el manejo del cáncer así, como de una necesidad de disminuir la agresividad de los tratamientos existentes hasta el momento. (11,12) En 1978 se usa por primera vez una combinación de quimioterápicos junto al tratamiento local en el cáncer de mama. (12) Con esta nueva modalidad terapéutica se observan entre un 40-75% de remisión patológica completa en pacientes con metástasis ganglionares. (13)

4.2. ANATOMÍA DE LA MAMA

La mama es una estructura que se encuentra en el compartimiento superficial de la región pectoral. Se asienta sobre la fascia profunda de la cual está separada por una capa de tejido conjuntivo laxo que es el espacio retromamario y que le va a aportar un cierto grado de movilidad. Debajo podemos encontrar al músculo pectoral mayor en su parte superior, el serrato anterior lateralmente y los oblicuos de abdomen en su parte inferior. La mama se extiende desde la segunda a la sexta costilla (verticalmente) y desde el esternón hasta la línea medioaxilar (lateralmente). (14,15)

Embriológicamente la mama se desarrolla a partir de estímulos genéticos y hormonales del ectodermo en la cuarta semana de vida embrionaria. Se forman primero las yemas primarias y posteriormente crecerán y formarán las yemas secundarias y los lóbulos mamarios. Una vez cese el efecto de las hormonas maternas en el recién nacido, la mama permanecerá como un tejido quiescente hasta la pubertad. En el período peripuberal los hombres expresarán hormonas que antagonizan el efecto androgénico, de modo que la mama masculina estará constituida mayormente por grasa y restos de tejidos existentes prepuberales. En cuanto a la mama femenina, los estrógenos van a producir un efecto proliferativo de modo que la mama femenina madurada estará formada por conductos, glándulas mamarias y grasa en proporciones más equivalentes. (15)

El ser humano tiene por norma general dos mamas, una en cada región pectoral, formadas cada una por glándulas mamarias, piel y tejido conjuntivo. La glándula mamaria es un tipo de glándula exocrina modificada y muy especializada, formada por una serie de conductos y lóbulos secretores asociados (entre 15 y 20 lóbulos por mama), con su propio conducto galactóforo o lactífero, que van a desembocar individualmente en el pezón a través de la papila mamaria. El pezón está rodeado de una zona con mayor pigmentación denominada aréola. El conjunto de glándulas y conductos se rodea de tejido conjuntivo de soporte, existiendo zonas donde este tejido aumenta en densidad y forma los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper. (14,16)

De la irrigación arterial se encargan diversas ramas vasculares: lateralmente las ramas de la arteria axilar, torácica superior, toracoabdominal, torácica lateral y subescapular; medialmente las ramas de la arteria torácica interna, que es la arteria dominante en la irrigación de la mama; y también las arterias intercostales anteriores y posteriores de la segunda a la cuarta que atraviesan diversas capas musculares de la pared torácica hasta llegar al tejido parenquimatoso central de la mama. (14,15)

El drenaje venoso va paralelo al trazado arterial en los tejidos más profundos, confluyendo en las venas axilares, torácica interna e intercostales. En cuanto al drenaje superficial las venas no se acompañan de arterias, si no que siguen un trazado más variable y suelen confluir periareolarmente en el llamado *circulus venosus of Haller*. (14,15)

La inervación es llevada a cabo por las ramas cutánea anterior y lateral de los nervios intercostales del segundo al sexto. (14)

En cuanto al drenaje linfático de la mama se localiza en cuatro niveles diferentes descritos por Grant en 1953: dérmico, subdérmico, interlobular y prepectoral; todos ellos interconectados entre si. (7)

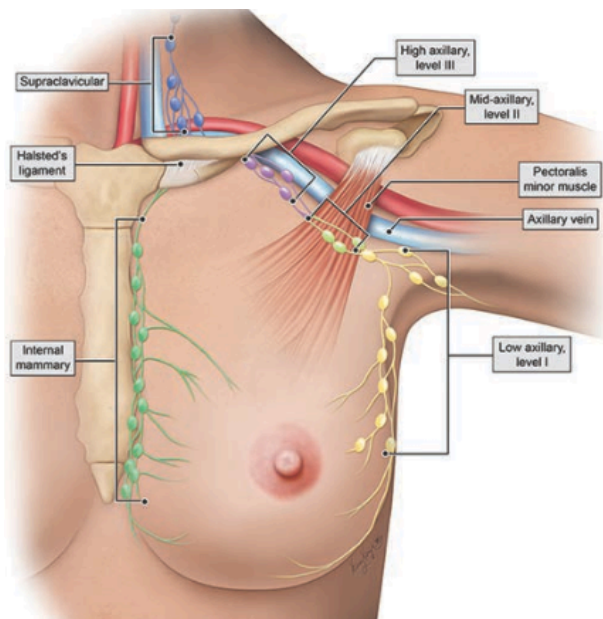


Figura 1: Cadena ganglionar axilar de la mama izquierda extraído de Sun et al. (68)

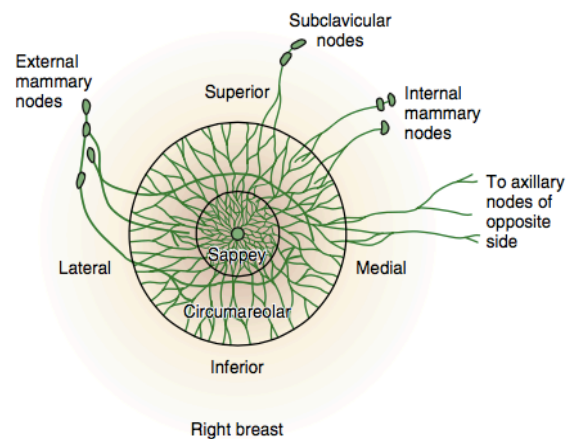


Figura 2: Drenaje linfático de la mama derecha extraído de David Euhus M. (7)

Existen cuatro territorios ganglionares que se muestran en las *Figuras 1 y 2*. El más importante es el axilar, que recoge el 75% del flujo linfático de la mama a través de aproximadamente 40 nódulos linfáticos axilares que acaban en los troncos subclavios. El resto discurre hacia los nódulos paraesternales localizados en la profundidad de la pared torácica anterior a través de la vía mamaria interna acompañando a los vasos del mismo nombre y drenando finalmente en los troncos broncomediastínicos. Una pequeña parte es recogida por vasos linfáticos que siguen a las ramas laterales de las arterias intercostales posteriores desembocando en nódulos intercostales que a su vez confluyen o en el conducto torácico o bien en los troncos broncomediastínicos. (16)

Existe una clasificación, con gran utilidad desde el punto de vista quirúrgico, que localiza a los ganglios linfáticos axilares con respecto al pectoral menor en tres niveles contiguos: (17)

- Nivel 1: ganglios laterales e inferiores al pectoral (fuera del borde externo del pectoral).
- Nivel 2: ganglios posteriores al pectoral.
- Nivel 3: ganglios mediales y superiores al pectoral (desde el borde interno del pectoral hasta la aponeurosis costoclavicular).

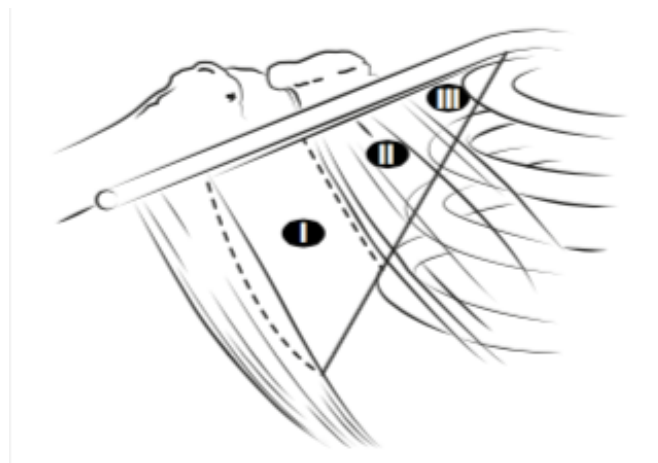


Figura 3: Niveles de Berg extraído de *Cirugía de la mama* (17)

4.3. EPIDEMIOLOGÍA

Según el estudio GLOBOCAN 2020 de la International Agency for Research on Cancer (IARC) que estima el número de casos en un período de cinco años, el cáncer de mama a nivel mundial y teniendo en cuenta ambos sexos, se sitúa en primer lugar en cuanto a incidencia (2.261.419, 11,7%), superando al cáncer de pulmón (11.4%), que según el anterior informe ocupaba el primer puesto. En cuanto a la prevalencia se sitúa también en el primer lugar (7.790.717, 15,7%) seguido de otros como el cáncer colorrectal o el de próstata. Si hablásemos de mortalidad ocupa el quinto puesto (684.996, 6,9%) detrás del de pulmón, colorrectal, hígado y estómago. (2,18)

Si hablásemos únicamente del sexo femenino, encontramos que el cáncer de mama lidera los rankings de prevalencia (24,5%), incidencia (24.5%) y mortalidad (15,5%). (2)

Respecto a lo que se predice a lo largo de 2021 la incidencia aumentará a 85 por 100.000 mujeres. (19). La tendencia observada en el tiempo nos dice que la incidencia del cáncer de mama está en aumento y se espera que esta tendencia continúe. En 1980 hubo una incidencia de 641,000 casos, pasando a ser de 1.6 millones en 2010. Se espera que en 2030 el número de cánceres diagnosticados en todo el mundo alcance los 3,2 millones al año. (20)

4.4. FACTORES DE RIESGO

En el cáncer de mama existen múltiples factores de riesgo posibles, siendo todo aquel que aumenta la probabilidad de padecerlo pero que no implica necesariamente que lo vaya a sufrir. (21)

Por un lado están los factores no genéticos y no modificables. El 80% de los cánceres aparecen a partir de los 50 años. Así mismo en este cáncer la incidencia y mortalidad aumenta proporcionalmente con la edad siendo su principal factor de riesgo. El punto máximo se alcanza globalmente a los 60 años, con una fuerte inclinación a partir de los 40. (1,22)

Existen también grandes diferencias entre la supervivencia de mujeres de raza blanca y negra en Estados Unidos, encontrando en mujeres de raza negra tasas de mortalidad a los 5 años más altas en todas las etapas conocidas en el momento del diagnóstico, a pesar de presentar una incidencia ligeramente más baja. La mama es un órgano estrógeno dependiente, por lo que un aumento en los niveles de estrógenos circulantes o del tiempo de exposición a los mismos, aumenta el riesgo de este tipo de cáncer (menarquía precoz, menopausia tardía...). Otro factor es la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama, especialmente si la edad al momento del diagnóstico es antes de los 40 años. (20)

Dentro de los factores no genéticos y modificables encontramos patrones reproductivos que están cambiando y que elevan el riesgo como son la maternidad tardía, el tamaño más pequeño de las familias o la reducción del periodo de lactancia, relacionadas también con la exposición hormonal. El uso de tratamiento hormonal combinado, para el control de síntomas en la menopausia también aumenta el riesgo. (1,20) En cuanto al uso de Anticonceptivos Orales no se han encontrado asociaciones con un aumento de riesgo. (20) También se han examinado factores dietéticos y se ha visto como un aumento en el consumo de alcohol (con una relación dosis respuesta lineal), carnes rojas o procesadas y grasas animales, así como un descenso en el consumo de frutas, vegetales, vitaminas (D, C o E), antioxidantes (carotenoides) o calcio sí han evidenciado un aumento potencial del riesgo de cáncer de mama. (23)

La heterogeneidad de esta enfermedad se explica muchas veces por la gran variedad de factores genéticos que pueden estar implicados en ella. La existencia de diversos polimorfismos genéticos puede intervenir en cómo los agentes carcinógenos afectan o no y en que grado, a según que pacientes. La historia familiar juega un papel importante siendo mayor en caso de familiares de primer grado o a menor edad al diagnóstico de los mismos. Aunque la mayoría de estos cánceres son esporádicos, el 20% de pacientes diagnosticadas sí tienen un pariente de primer grado afecto. (23)

Existen genes susceptibles cuyas mutaciones aumentan el riesgo de desarrollar cánceres como son las mutaciones en BRCA1 y BRCA 2, causantes del cáncer de mama y ovario hereditarios, y que están presentes en el 3% de los primeros y 10% de los segundos. (20,24)

4.5. DIAGNÓSTICO

Podemos sospechar la presencia de cáncer de mama debido a la aparición de signos, síntomas o gracias a su detección durante el seguimiento de los pacientes en los programas de screening. En ambas situaciones debemos llevar a cabo una triple evaluación en la que se contemplen las áreas clínica, radiológica y patológica. (1)

Podemos sospechar la presencia de cáncer de mama si nos encontramos ante una masa mamaria adherida a planos profundos con bordes irregulares. Clínicamente puede ser asintomático o presentar signos o síntomas como secreción por el pezón, senos con características inflamatorias, dolor, aumento de tamaño, alteración de la sensibilidad, pezones invertidos, entre otros. (25)

En cuanto a la evaluación clínica se debe realizar una historia clínica completa indagando en los antecedentes personales y familiares de la paciente, así como una exploración física general donde se tengan en cuenta manifestaciones particulares como el dolor de mama u otras posibles manifestaciones de cáncer como pérdida de peso, cansancio o dolores metastásicos. Deberíamos realizar una exploración de la región mamaria, axilar, y supra e infraclavicular, completando el estudio con una o varias pruebas de imagen para llegar a un correcto diagnóstico. En cuanto a la autoexploración mamaria, existen estudios que afirman que su realización no ha demostrado una reducción de la mortalidad. (19)

Para el diagnóstico radiológico se utiliza principalmente la mamografía, tanto como método de screening en pacientes asintomáticas, como en pacientes sintomáticas. La mayor precisión de diagnóstico con este método se logra en mujeres con mutaciones de BRCA1 y BRCA2 y en aquellas pacientes que presentan adenopatías axilares. Para la clasificación de las lesiones detectadas en la mamografía se usa el sistema BI-RADS que se subdivide en 6 categorías según sus características, adjudicando así un porcentaje que es el riesgo de cáncer. Esta clasificación resulta útil en cuanto al planeamiento terapéutico a seguir. (19,25)

CATEGORÍA	PROBABILIDAD DE CARCINOMA	RECOMENDACIÓN
BI-RADS® 0	No determinada	Completar estudio
BI-RADS® 1	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
BI-RADS® 2	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
BI-RADS® 3	≤2%	Seguimiento a corto plazo
BI-RADS® 4	3%-94%	Estudio histológico
BI-RADS® 5	≥95%	Estudio histológico
BI-RADS® 6	100%	Estadificación y planificación terapéutica

Figura 4: Resumen de las categorías de sospecha, probabilidad de carcinoma y recomendaciones por el sistema BI-RADS extraído de Torres Tabanera M. (69)

Categorías de evaluación BI-RADS 5th ed.: (26)

- Categoría 0: mamografía incompleta. Se necesitan imágenes adicionales o comparar con estudios previos.
- Categoría 1: negativa
- Categoría 2: benigna
- Categoría 3: probablemente benigna
- Categoría 4: sospechosa de malignidad (nueva subclasificación de la 5th ed.):
 - 4A: baja sospecha de malignidad
 - 4B: moderada sospecha de malignidad
 - 4C: alta sospecha de malignidad
- Categoría 5: altamente sugestiva de malignidad
- Categoría 6: diagnóstico maligno comprobado por biopsia.

Además de la mamografía también se utiliza la ecografía para el diagnóstico radiológico, cuya principal indicación es en mujeres jóvenes menores de 35 años que poseen masas más densas, ayudando así a la identificación de lesiones quísticas. La RNM mamaria será útil en la detección de focalidad y para el control de cicatrices. (1,25)

Es necesaria la obtención de muestras para un diagnóstico más preciso. Para la obtención de las mismas pueden usarse diferentes dispositivos como PAAF, BAG o BAV siendo la biopsia la mejor técnica diagnóstica para evaluar el carácter patológico del tumor. (1,19)

La evaluación conjunta de estas tres áreas (clínica, radiológica y anatomopatológica) va a reducir e incluso eliminar los posibles resultados falsos negativos que se pudieran obtener si se evaluaran de manera independiente. (19)

4.6. CLASIFICACIÓN

El estudio anatomopatológico de las muestras de biopsia permite analizar aspectos de la pieza obtenida y clasificar al cáncer de mama según varios criterios, lo cuál tiene un alto valor en el manejo terapéutico y pronóstico del cáncer. (17,22)

Se pueden realizar dos clasificaciones principales: histológica y molecular, ambas con implicaciones pronósticas y terapéuticas. (17)

Dentro de la histológica se encuentran el carcinoma no invasivo, que es aquel que no se extiende más allá de los lóbulos o ductos donde está situado. Podemos subdividirlo a su vez en (25):

- Carcinoma lobular in situ (LCIS)
- Carcinoma ductal in situ, el más común dentro de los no invasivos.

Cuando las células atípicas dejan de limitarse a los lóbulos o ductos hablamos de carcinomas invasivos. Estos sobrepasan la membrana basal e invaden las proximidades del tejido mamario u otras partes del cuerpo a través del sistema inmune o del sistema circulatorio,

denominándose en estos casos cáncer metastásico. Los órganos más frecuentemente afectados son cerebro, huesos, pulmones. Dentro de estos carcinomas invasivos encontramos (25):

- Carcinoma ductal infiltrante (79%)
- Carcinoma lobulillar infiltrante (10%)
- Carcinoma tubular (6%)
- Carcinoma mucinoso (2%)
- Carcinoma medular (2%)
- Carcinoma papilar (1%)
- Carcinoma metaplásico (1%)

La clasificación molecular se realiza a través de la caracterización inmunohistoquímica del tejido analizado. Se estudia de rutina la presencia de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP), la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el índice proliferativo Ki-67. El estudio de estos marcadores va a permitir una clasificación en Luminal A, Luminal B, HER2, Basal-Like y no clasificable o triple negativo. (17,25)

Existen otros marcadores inmunohistoquímicos que no se usan de manera habitual y su determinación dependerá de las características concretas del tipo de tumor. (17)

CORRELACIÓN DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA CON LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS (ST. GALLEN, 2013)*				
	RE (1 %)	RP	Ki-67	HER2
Luminal A-like	Positivo	≥ 20%	< 14%	Negativo
Luminal B-like HER2 negativo	Positivo	< 20%	≥ 14%	Negativo
Luminal B-like HER2 positivo	Positivo	Indiferente	Indiferente (alto)	Positivo
HER2 no luminal (HER2 enriquecido)	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Positivo
Triple negativo	Negativo	Negativo	Indiferente (alto)	Negativo
*Goldhirsch A, et al. Ann Oncol. 2013;24:2206-31.				

Figura 5: Clasificación molecular del cáncer de mama según sus características inmunohistoquímicas extraído de Goldhirsch A, et al . (17)

4.7. ESTADIFICACIÓN

La estadificación de un tumor sirve para clasificarlo según su extensión y realizar una evaluación pronóstica y la elección del tratamiento más adecuada para cada paciente. Por norma general esta no se conoce hasta que se realiza la exéresis quirúrgica de la pieza y el análisis de los ganglios axilares. (15,17,22)

El sistema de clasificación predominante en la clínica habitual es TNM publicado por la AJCC que se encuentra actualmente en su 8ª edición. Esta clasificación evalúa el tamaño tumoral (T), la extensión a ganglios linfáticos (N) y las posibles metástasis existentes (M), agrupando a los tumores en estadios con pronósticos similares. (17,22)

- El Estadio 0 corresponde a un tumor no invasivo, en el que las células cancerosas se encuentran limitadas a una zona de la mama en ausencia de invasión de los alrededores del tejido afectado (Tis, N0, M0).
- Cuando ya existe una invasión microscópica del tejido lo clasificamos como Estadio 1, que a su vez se divide:
 - Estadio 1A, cuya medida es inferior a 2 cm y no existe afectación de los ganglios linfáticos axilares (T1, N0, M0).
 - Estadio 1B, con una medida superior a 0,2 mm y con existencia de afectación de los ganglios linfáticos axilares (T0-T1, N1, M0).
- En el Estadio 2 podemos encontrarnos ante:
 - Un estadio 2A, donde se ven afectados los ganglios linfáticos axilares o que presentan ganglios centinelas de entre 2-5cm en ausencia de tumor en el tejido mamario (T0-T1, N1, M0), (T2, N0, M0).
 - Un estadio 2B, que es aquel tumor con medidas superiores a 5 cm y con ausencia de afectación de ganglios linfáticos axilares. (T2, N1, M0), (T3, N0, M0).
- El estadio 3 se subdivide en otros tres:
 - Estadio 3A, cuando se presenta entre 4-9 nódulos linfáticos axilares afectados o ganglios centinela (T0-T3, N2, M0), (T3, N1, M0).
 - Estadio 3B, considerado inflamatorio, donde existe un tumor de cualquier tamaño con afectación de más de 9 nódulos linfáticos o centinela y afectaciones de la piel de la mama como calor, tumor y rubor (T4, N0-N2, M0).
 - Estadio 3C cuando la extensión aparece en 10 o más nódulos linfáticos que incluyen ganglios tanto supra como infraclaviculares (cualquier T, N3, M0)
- El estadio 4 corresponde al estadio más avanzado de metástasis con afectación de otros tejidos del organismo a distancia (cualquier T, cualquier N, M1). (19)

Simplified TNM classification of breast cancer			
Tumour stage			
T1	Tumour <2 cm		
T2	Tumour 2–5 cm		
T3	Tumour 5 cm		
T4	Tumour fixed to chest wall/skin or inflammatory		
Nodal stage	<i>Clinical pN</i>	<i>Pathological pN</i>	
	N0	No nodes	Negative of individual tumour cells
	N1	Mobile regional nodes	1–3 micro- or macro-metastases
	N2	Fixed regional or internal mammary nodes	4–9 nodes
	N3	Supraclavicular nodes	>10 nodes, axillary and internal mammary or supraclavicular nodes
Distant metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		

Figura 6: Simplificación del TNM del cáncer de mama extraído de *Chopra S et al. (1)*

*pN: Nódulos patológicos. Estadiaje tras cirugía.

4.8. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

El manejo terapéutico será determinado por un equipo multidisciplinar, formado por cirujanos, oncólogos, radioterapeutas y radiólogos, teniendo en cuenta múltiples factores pronósticos, que ayudarán en la selección de pacientes candidatos a tratamiento adyuvante, y predictivos, que individualizarán el tratamiento para cada caso y predecirán la respuesta al mismo. (1,22)

Los factores pronósticos van a depender tanto del análisis del tejido biopsiado, como de determinadas características de la paciente, siendo lo primero lo más importante. Factores como el tamaño tumoral, la afectación de ganglios axilares, la expresión de receptores hormonales o de HER2/neu, el grado y el subtipo histológico de cáncer, el índice de proliferación tumoral, así como la edad de la paciente y otros, determinan el riesgo de recidiva, el pronóstico e incluso la respuesta a tratamiento. (17,22)

4.9. TRATAMIENTOS

El objetivo del tratamiento del cáncer se basa en preservar lo máximo posible la calidad de vida de la paciente, así como prolongar su supervivencia. Tenemos distintas estrategias terapéuticas para el manejo del cáncer de mama, ya sean de tipo local, como son la cirugía y la radioterapia, como de tipo sistémico, donde encontramos la quimioterapia. (19)

4.9.1. Locales

La cirugía se utiliza principalmente en pacientes en las que el cáncer aún no se ha extendido a localizaciones fuera de la mama, y sus objetivos son la extirpación del tumor y el análisis de los ganglios axilares. Podemos distinguir dos tipos de cirugía: (17,22,27)

- Conservadora, mastectomía parcial o lupectomía, en la que solo se extirpará el tumor con márgenes de tejido sano (informados intraoperatoriamente por el patólogo), de forma que se conserva el tejido mamario restante. Posteriormente se aplicará radioterapia para eliminar la posible enfermedad residual microscópica.

La radioterapia es el otro tipo tratamiento local que se puede usar, de modo adyuvante o paliativo, y cuyo objetivo es destruir las células tumorales o impedir que estas crezcan. Su uso posterior a una mastectomía parcial reduce la tasa de recurrencias del 26% al 7% y se ha visto que es equivalente a una mastectomía total. (1,22)

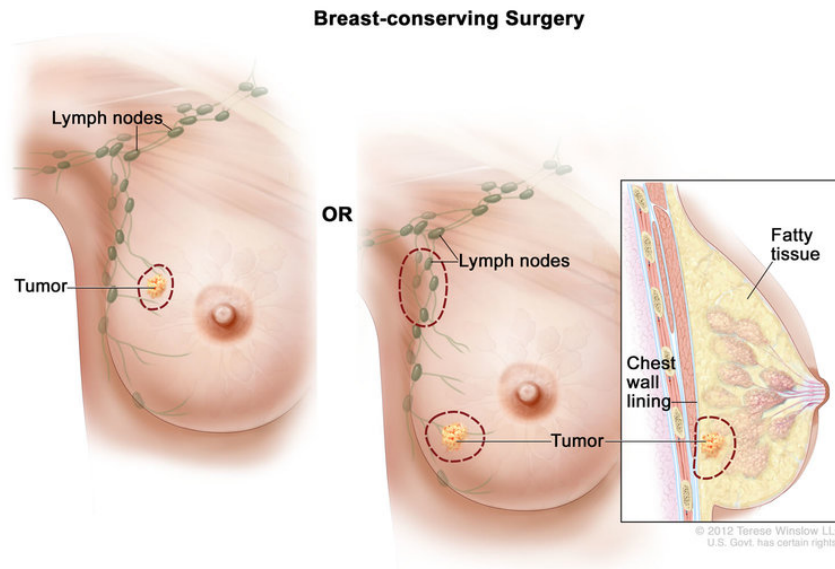


Figura 7: Cirugía conservadora de la mama extraído de Winslow, T. (70)

- Para aquellas pacientes no candidatas a cirugía conservadora, se realizaba la mastectomía radical ampliada descrita por Halsted, donde se extirpaba la mama, los músculos pectorales mayor y menor y el vaciamiento ganglionar de los tres niveles de Berg en la axila (linfadenectomía axilar). Actualmente se aplica la variante de Madden y Auchincloss, la mastectomía radical modificada, en la que se extirpa la glándula mamaria y se vacían los dos primeros niveles de Berg, conservándose ambos músculos pectorales.

Sin embargo, con la aparición de la biopsia del ganglio centinela, hoy en día se realiza con mayor frecuencia la mastectomía simple, cuya técnica quirúrgica es idéntica a la radical modificada, pero sin linfadenectomía axilar.

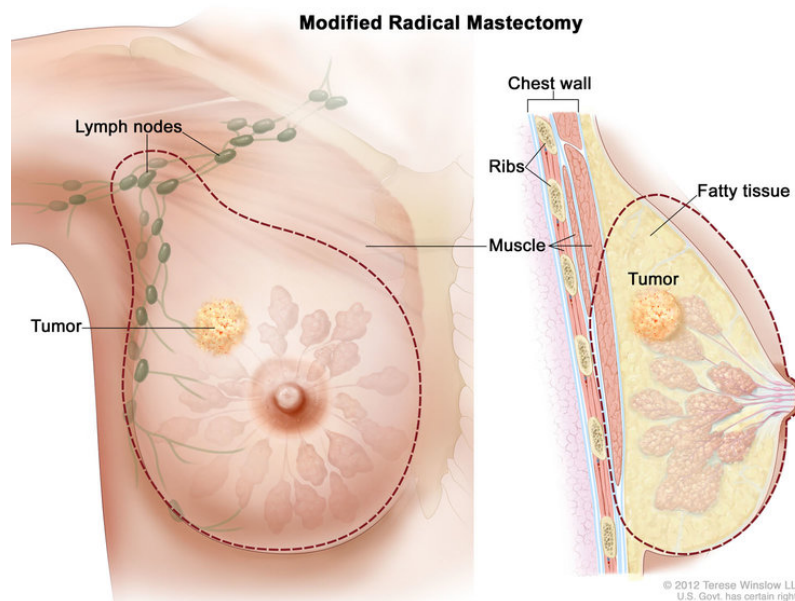


Figura 8: Mastectomía radical modificada de la mama extraído de Winslow, T. (70)

Como parte del tratamiento integral del cáncer de mama, en aquellas mujeres a las que se le realiza una mastectomía se les ofrece la posibilidad de una cirugía reconstructiva, que puede tener lugar tanto inmediatamente tras la extirpación de la mama o en un segundo tiempo, dependiendo del tratamiento complementario y las preferencias de la paciente. (19,22)

4.9.2. Actitud sobre la axila

Otra parte del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, y el que más ha evolucionado en los últimos años, es la cirugía sobre la axila. El estado de la axila conforma el principal factor pronóstico del cáncer de mama.

Durante años, para el análisis de los ganglios en esta localización y su tratamiento simultáneo, se ha realizado como procedimiento estándar la linfadenectomía, que permite examinarlos al microscopio y determinar su afectación. Su indicación se extendía a todos los cánceres de mama, ya que además de aportar información sobre el estado axilar, reduce el riesgo de recidiva. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones: linfedema, dolor de hombro o alteraciones de la sensibilidad cutánea del brazo pueden aparecer en el 20-30% de las pacientes tratadas con esta técnica. La extirpación de los ganglios será útil en el 25-30% de casos que posean ganglios positivos, pero en los demás, cuyos ganglios serán negativos, la linfadenectomía solo va a producir un aumento de la morbilidad. (8,10,17,27)

Es debido a este dudoso valor en cuanto a supervivencia, por el que se hace necesaria la búsqueda de alternativas que valoren la posible invasión metastásica de los ganglios linfáticos de la axila en las pacientes con cáncer de mama, evitando las comorbilidades que conlleva la linfadenectomía. (27)

La evaluación de la axila se hace a través de tres procedimientos diferentes: (17)

- En primer lugar, la exploración física permite realizar una primera aproximación de manera sencilla y accesible, con el inconveniente de presentar una alta tasa de falsos positivos y negativos. Los hallazgos clínicos orientarán que prueba se debe realizar a continuación. (5,17)
- En pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos se aplicará un método más sensible (30-70%) y específico (75-95%); la ecografía sola o en combinación con punción (aumentando la sensibilidad casi al 100%). Con este método se consigue clasificar correctamente a un 50% de pacientes con axila positiva en los que estará indicada la linfadenectomía. En aquellos pacientes en los que no se detecte enfermedad no se puede descartar que exista (a posteriori se detecta afectación en un 25-40% de estos casos). (5,17)
- En aquellas pacientes que clínica y radiológicamente posean ganglios negativos, es necesario realizar la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). (5,17)

El ganglio centinela es aquel ganglio que primero recibe el drenaje linfático del tumor y por tanto, el que más probabilidad tienen de aparecer afectado en caso de diseminación del tumor primario. Sin embargo, en la práctica puede existir más de un ganglio centinela (hasta en el 50-60% de casos), debido a la conexión entre vías linfáticas de la mama, que permite la afectación simultánea de dos o más ganglios. (1,17,22)

La técnica consiste en identificar al ganglio centinela, a través de un marcador que se inyecta y difunde. (17)

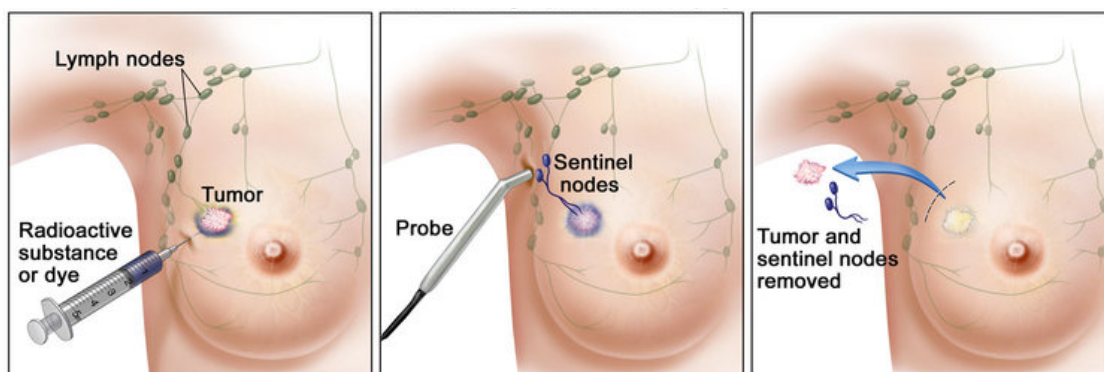


Figura 9: Técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela extraído de Winslow, T. (70)

El lugar de inyección supone un punto polémico: la forma clásica de inyección es intratumoral o peritumoral, denominada técnica profunda; alternativamente aparece una técnica superficial, cuya inyección puede ser subcutánea o periareolar, y que es el método de elección en tumores multicéntricos, multifocales o cuándo tras la forma profunda no exista migración de contraste. A pesar de no haberse encontrado diferencias significativas, se aconseja iniciar los estudios con la inyección profunda, a excepción de los casos ya nombrados. (17,27)

En la técnica BSGC también influyen los marcadores empleados, aunque existe evidencia de que la experiencia del cirujano es el principal factor que va a determinar la detección exitosa del ganglio: (17)

- Método colorimétrico: los colorantes, como el azul de metileno, azul patente o el azul de isosulfán, son los primeros marcadores usados en esta técnica. En este caso la búsqueda del GC es visual mediante la disección axilar. (17,27)
- Método isotópico: utiliza un coloide marcado con tecnecio-99m y además dependen de la realización posterior de una gammagrafía para observar la migración del trazador y poder detectar ganglios centinela (GC) “calientes”. (17,27)
- Método combinado: se inyecta un coloide marcado y un colorante. (27)
- Recientemente se plantean alternativas prometedoras como la fluorescencia de verde de indocianina o los radiotrazadores como el hierro supramagnético, cuya ventaja radica en la no implicación de Medicina Nuclear. (17)

Tanto el método isotópico como el combinado han mostrado resultados adecuados, y por tanto ambas son el gold estandar actualmente. (7,17)

Para la evaluación del ganglio centinela se realiza un examen histológico, que permite clasificar la afectación metastásica de los ganglios en función del tamaño de la lesión hallada en los mismos. Se dividen en 4 categorías principales: (3,9,17)

- Estudio negativo (pN0 del TNM)
- Células cancerosas aisladas (CTA) / pN0 [i+]: <0.2 mm
- Micrometástasis / pN1mi: 0.2-2.0 mm
- Macrometástasis: >2.0 mm

También se obtiene información sobre la estructura ganglionar y la afectación capsular del ganglio, que se considera un factor de mal pronóstico. (17)

Otra forma de evaluación de los ganglios es a través de técnicas moleculares como el método OSNA, cuyo principio se basa en la reacción de amplificación en tiempo real mediada por ARNm de la citoqueratina 19 (marcador de células epiteliales). Su presencia en ganglio indica existencia de metástasis. Como inconvenientes se encuentran que solo será válido cuando se confirme la presencia de CK 19 en el tumor primario, que la pieza no será útil para estudios posteriores y además el mayor coste económico del procedimiento aislado. Como ventaja principal permite el estudio definitivo del ganglio, que guarda una correlación en sensibilidad entre 75,7-93,2% y especificidad entre 94,8-97,7% con el estudio histológico. (17)

Estos estudios se pueden llevar a cabo intraoperatoriamente o tras la cirugía, aunque se recomienda que el resultado del estudio ganglionar esté disponible durante la cirugía para así poder realizar en ese mismo acto quirúrgico las técnicas necesarias, como puede ser la linfadenectomía. (17)

De forma general, las indicaciones de la técnica de BSGC son: tumores primarios infiltrantes, excepto aquellos de tipo inflamatorio, en ausencia de afectación de la piel y pared torácica (T1 y T2), con exploración clínica, estudio radiológico y/o PAAF, si procede, negativos. (17,28)

La problemática surge a la hora de la elección del manejo terapéutico, donde se evidencia la falta de estandarización del procedimiento. La experiencia clínica plantea dudas con respecto a las indicaciones iniciales y al mismo procedimiento, haciendo necesaria su revisión, siendo objeto de esta revisión sistemática. (29)

4.9.3. Sistémicos

Los tratamientos sistémicos son aquellos que actúan de forma global en todo el organismo. Su uso en conjunto con las terapias locales radica en el mejor control microscópico del tumor, intentando disminuir su diseminación y en consecuencia el riesgo de recidiva. (22)

La hormonoterapia actúa frente a los receptores hormonales de los cánceres que los expresan deteniendo el crecimiento tumoral. (19)

Las terapias dirigidas atacan específicamente a las células tumorales a través de diversos tipos moléculas como anticuerpos monoclonales anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab), inhibidores de la tirosinkinasa (Lapatinib y Neratinib), inhibidores de las ciclinas dependientes de kinasas, inhibidores de mTOR o inhibidores de PARP. (22)

La inmunoterapia usa al propio sistema inmune para luchar contra el cáncer. Se está convirtiendo en un componente importante en el tratamiento del cáncer de mama, aunque de momento solo se ha aprobado el Atezolizumab para cáncer de mama avanzado. (19,22)

Por último, la quimioterapia usa fármacos que detienen el crecimiento de las células tumorales en pacientes seleccionadas. Este tratamiento ha evolucionado mucho desde sus inicios en los años 80 y actualmente se suelen usar combinaciones con el fin de reducir la toxicidad y las resistencias y aumentar la eficacia. Algunos de los esquemas de poliquimioterapia más comunes son las antraciclinas, ciclofosfamida y docetaxel o paclitaxel (1,17)

Por tanto, teniendo en cuenta el subtipo tumoral, el esquema de tratamiento habitual que se va a llevar a cabo será el siguiente: (17)

- Receptores Hormonales positivos → Hormonoterapia
- HER positivo → Anti-HER2 + Quimioterapia
- Triple Negativo → Quimioterapia
- En los tumores con presencia de factores de riesgo (alta proliferación, afectación ganglionar o invasión linfovascular) → se añade Quimioterapia al esquema de tratamiento

4.9.3.1. Momento de aplicación de la quimioterapia

Según el momento de administración existen dos modalidades de tratamiento que hoy día, y gracias a los avances en investigación sobre todo en estos últimos años, pueden recomendarse. (12)

La adyuvancia consiste en la administración del tratamiento postquirúrgico para eliminar todas las posibles células tumorales que puedan haber quedado en el cuerpo y que puedan recaer. El objetivo es reducir el riesgo de recurrencias, tanto locorregionales como a distancia, y mejorar la supervivencia en pacientes seleccionadas con más riesgo de recaída después de la cirugía. (1,22)

Otra opción es la neoadyuvancia, en la que la administración de tratamiento es prequirúrgico. El objetivo principal de la quimioterapia neoadyuvante son los tumores localmente avanzados o inflamatorios, implicando una reducción de las dimensiones tumorales para así facilitar el acto quirúrgico. Actualmente las indicaciones están siendo ampliadas y uno de los factores que está ganando importancia a la hora de la selección de pacientes es la caracterización biológica e inmunohistoquímica. También pueden usarse, por ejemplo, para la comprobación de la sensibilidad tumoral al tratamiento y así dirigir el tratamiento adyuvante en caso de estar indicado. (17,22,30)

Esta creciente implicación de la QTN en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, junto con la posibilidad que ofrece de alcanzar pCR en los ganglios positivos al diagnóstico, convierten a la BSGC en un punto discutido en cuanto su aplicación en conjunto. La BSGC en QTN es objeto de debate debido a varios puntos controvertidos, desde el momento de la realización de la técnica (9,28,31–33), a la posible de consolidación de la misma según el estado axilar y teniendo en cuenta los cambios que la QTN puede producir en la axila.

4.10. SEGUIMIENTO

Después del tratamiento en el cáncer de mama ha de realizarse un seguimiento y unos controles acordes al tipo de cáncer y al tratamiento realizado. Este seguimiento no solo permitirá detectar recidivas tanto locales como a distancia, sino también posibles nuevos tumores y complicaciones derivadas del tratamiento realizado. (17)

La SESPM ante la falta de consenso en este tema, elaboró un documento sobre seguimiento de esta patología, en el que se responde a varias cuestiones. (34)

El objetivo principal del seguimiento será la detección precoz de enfermedad potencialmente curable (ya sea una recaída o la aparición de otro tumor primario). De forma secundaria también se debe aportar apoyo psicológico además de identificar y tratar efectos secundarios derivados de los tratamientos. (34,35)

No se ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia, realizando un seguimiento exhaustivo analítico, radiológico y con determinación frecuente de marcadores. (36)

Aunque la frecuencia de seguimiento no está bien protocolarizada, sí existe una clasificación por grupos de riesgo que indica el período de seguimiento más adecuado, que tiene en cuenta estadio, criterios clínico-patológicos, riesgo de recaída y tratamiento sistémico administrado. Por tanto, en la era de la individualización del tratamiento en la que nos encontramos, también es importante la individualización del seguimiento, sobre todo en cuanto a frecuencia. (34,37,38)

Por último, es necesario definir quién debe realizar el seguimiento ya que el tratamiento lo realiza un equipo multidisciplinar y se debe evitar la omisión o duplicación de actos. (34)

Intervención	Periodicidad
Tabla 2 Frecuencias y pruebas a realizar	
<i>Diagnóstico de la recidiva, cáncer contralateral o segundo primario ipsilateral</i>	
Historia clínica y exploración física completa	Cada 3-6 meses durante los 2 primeros años, según riesgo. Cada 6-12 meses durante los siguientes 3 años, según riesgo. Opcionalmente anual hasta 10 años, en todos los casos
Mamografía bilateral (tratamiento conservador) o contralateral (mastectomía)	Anual
Ecografía mamaria o RM pueden estar indicadas en mujeres con mamas densas o con alto riesgo de recidiva local	Anual
<i>Diagnóstico y evaluación de complicaciones secundarias a los tratamientos</i>	
Inspección y evaluación del linfedema	En cada revisión
Revisión ginecológica en pacientes en tratamiento hormonal con tamoxifeno	Anual
Densitometría ósea en pacientes con menopausia precoz (< 45 años y mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa y un T-score basal < -1 DE	Bienal

Figura 10: Recomendaciones de frecuencia y pruebas a realizar en el seguimiento del cáncer de mama extraído de M. Algara López et al. (34)

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA, FUENTES DE INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, se llevó a cabo una búsqueda estructurada para encontrar la literatura médica que más se adaptase a los objetivos del trabajo y, así, poder sacar conclusiones acerca del tema tratado. Para ello, se decidió que dichos artículos deberían estar publicados en el período que comprende entre enero de 2016 y diciembre de 2020. Se utilizaron dos bases de datos en la búsqueda: Pubmed y Cochrane library. Para la búsqueda, se utilizaron las combinaciones de palabras clave como: “Breast cáncer”, “Neoadjuvant chemotherapy” “Positive node” “Negative node” “Sentinel Lymph Node Biopsy”. Estas palabras claves fueron intercaladas mediante los operadores booleanos u operadores lógicos “AND”, “OR” y “NOT”. De este modo, se intentó realizar una búsqueda lo más inclusiva posible, pero a la vez acotando los resultados de tal modo que se ajustaran a los objetivos y temática del trabajo. Los idiomas admitidos para los artículos fueron el inglés y el castellano. Además, se revisaron las listas bibliográficas de los artículos examinados con la finalidad de encontrar artículos con importancia para el trabajo.

El objetivo fue encontrar el mayor número de artículos que tratasen el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante junto con la técnica de BSGC en pacientes con cáncer de mama con o sin afectación axilar, descartando aquellos que versaban sobre hormonoterapia o modalidades de tratamiento quirúrgico. Los estudios fueron elegidos en base a los siguientes criterios:

- Artículos originales: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observaciones prospectivos y retrospectivos y revisiones.
- Que tratasen las técnicas de biopsia selectiva de ganglio centinela para la evaluación de ganglios axilares en pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante, sus distintos momentos de aplicación, la aplicación de la BSCG en lugar de la linfadenectomía y la aplicación de la BSGC en relación con la QTN.
- Que no estuvieran centrados en hombres, en tratamientos que excluyesen la quimioterapia como tratamiento, ni en evaluación de los ganglios axilares por técnicas de imagen.

Por tanto, aquellos estudios que tratasen los resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer de mama con quimioterapia neoadyuvante y/o con la técnica de BSGC, fueron seleccionados para una revisión en profundidad. Debido a que el objetivo no era reproducir un resumen completo de cada artículo publicado en la literatura médica, se seleccionaron los más significativos: aquellos que tienen un mayor tamaño muestral, aquellos que son estudios aleatorizados, aquellos más recientes o completos.

5.2. ESTUDIOS SELECCIONADOS

Tras la búsqueda inicial, 808 fueron encontrados. Al no pasar los criterios de inclusión del estudio, 767 fueron descartados tras un análisis del título y del *abstract*. No fueron incluidos por: encontrarse en un idioma diferente al inglés o castellano, estudios en hombres, estudios sobre hormonoterapia, sobre tratamientos quirúrgicos y sobre radioterapia, estudios que excluían a pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante y estudios sobre evaluación de ganglios axilares por técnicas de imagen. De este modo, 37 artículos fueron revisados de manera completa, de los cuales 13 se descartaron por poseer una baja calidad estadística o por tratarse de editoriales, cartas al director y notas técnicas, quedándonos con un total de 24 artículos.

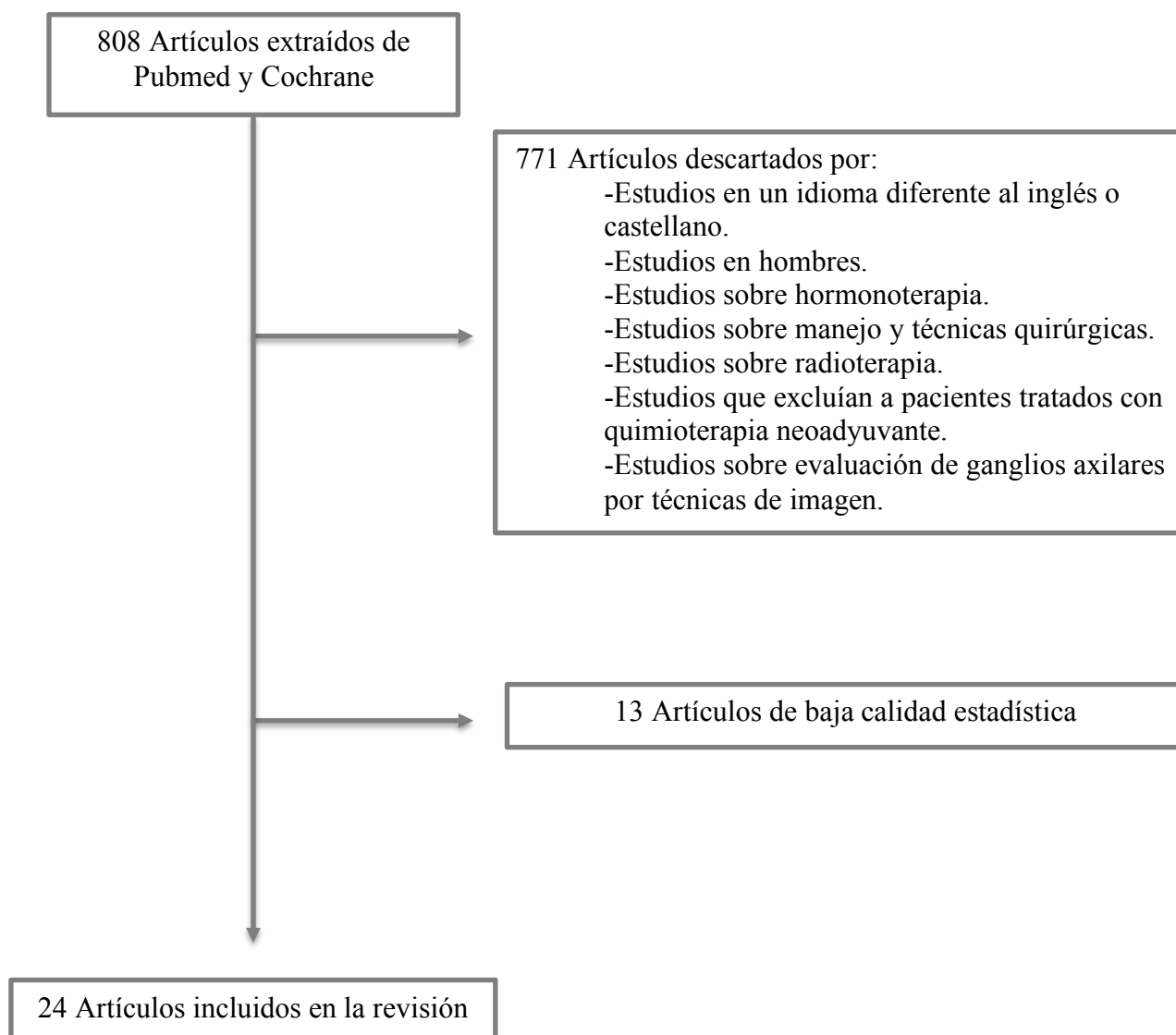


Figura 11: Esquema selección de artículos.

6. RESULTADOS

Se compararon resultados teniendo en cuenta dos parámetros de interés: el porcentaje de identificación (SIR), definido como el número de casos con una correcta identificación del ganglio centinela respecto al número total de biopsias realizadas; y la tasa de falsos negativos (FNR), definida como el número de casos falsos negativos respecto al total de casos con axila positiva confirmada.

6.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA

Se revisaron un total de 12 artículos en los que se incluyen pacientes con cáncer de mama localmente avanzado a las que se les realizó BSGC posterior a la QTN. Los parámetros que se tuvieron en cuenta para evaluar la eficacia y seguridad de la técnica en este grupo de pacientes fueron SIR y FNR. Se hizo la distinción de las pacientes según el estado de la axila al diagnóstico previo a la QTN: negativa o positiva. (*Tabla 1*)

Los resultados obtenidos en cuanto a porcentajes de identificación de la técnica de BSGC posterior a QTN varía dependiendo del estado axilar al diagnóstico. En axilas negativas se obtuvieron resultados que van del 94% al 97.4% (10,39–41), mientras que en axilas positivas se encuentran valores inferiores respecto a los anteriores, que oscilan entre el 77.9% al 90.9% (10,11,39,40,42–47)

También se observan variaciones entre grupos en cuanto a las tasas de falsos negativos de la técnica. Los resultados en pacientes con axila negativa al diagnóstico varían de entre el 5.1% al 23%. (10,39–41), mientras que en pacientes con axila positiva se observan valores más elevados, entre 5.7% al 30%. (10,11,39,40,42–48)

En Mocellin et al. se muestra también el resumen de los resultados obtenidos independientemente del estado de la axila, con SIR de 89.5% y FNR de 14,2%. (39)

En dos de los estudios, Shirzadi et al. y Vriens BE et al., el subgrupo de pacientes con axila positiva al diagnóstico, corresponde a pacientes que obtuvieron ganglios negativos tras la quimioterapia. (10,48)

En Katsutoshi et al. se tuvo en cuenta el subtipo molecular del tumor y se observó que el tipo luminal obtuvo resultados de FNR mayores que los tipos no luminales (OR, 9.91%; IC 98% 6.77-14.52). (44)

En Vriens et al. y Geng et al. la evaluación axilar al diagnóstico corresponde a una evaluación clínica y no anatomopatológica como sucede en el resto. (41,48)

En tres de ellos se obtuvieron los porcentaje de repuesta axilar a la QTN siendo del 42%, 52,%, 35,4% (11,44,45) . En Vriens et al. también se obtuvo la respuesta a la QTN, pero a través de una evaluación por técnicas de imagen obteniéndose un 39% pacientes con ganglios negativos. (48)

Autores	Diseño	Pacientes	Axila negativa		Axila positiva	
			SIR (%)	FNR (%)	SIR (%)	FNR (%)
Mocellin et al. 2016 (39)	Revisión sistemática y metaanálisis	n=7451	94.4%	23.5%	89.5%	15.2%
Tee et al. 2018 (42)	Revisión sistemática	n= 1921	-	-	90% IC 95% (87-93)	14 % IC 95% (11-17)
El Hage Chehade et al. 2016 (11)	Revisión sistemática y metaanálisis	n=3398	-	-	90.9% IC 95% (87.6-93.4)	13% IC 95% (10,8-15.6)
Shirzadi et al. 2019 (10)	Revisión sistemática y metaanálisis	n=2609	94% IC 95% (92-96)	7% IC 95% (5-9)	89% IC 95% (85-94)	13% IC 95% (7-18)
Classe et al. 2019 (43)	Ensayo clínico aleatorizado	n= 957	-	-	79.5% IC 95% (74.5-83.9)	11.9% IC 95% (7.3-17.9%)
Vriens et al. 2017 (48)	Ensayo clínico	n=439	-	-	-	30%
Chehade et al. 2016 (40)	Revisión sistemática	-	97.4%	5.1-9%	89-92.3%	14-15.1%
Geng et al. 2016 (41)	Revisión	n=1456	96% IC 95% (95-97)	6% IC 95% (3-8)	-	-
Katsutoshi et al. 2016 (44)	Estudio observacional prospectivo	n=143	-	-	90.9%	16%
D. Carrera et al 2016 (45)	Ensayo multicéntrico	n=53	-	-	90,5%	5,7%
Zetterlund et al. 2017 (46)	Ensayo multicéntrico prospectivo	n=195	-	-	77,9%	14%
J. Simons et al. 2019 (47)	Revisión sistemática y metaanálisis	n= 2154	-	-	89%	17%

Tabla 1: Estudios que valoran la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) tras quimioterapia neoadyuvante (QTN) según el estado axilar al diagnóstico.

6.2. NÚMERO DE GANGLIOS ANALIZADOS

Se revisaron un total de 7 artículos en los que se realizó la técnica de BSGC posterior a QTN en el grupo de pacientes con axila positiva al diagnóstico, en los cuales se indicaba el número de ganglios linfáticos centinela (SLN) analizados y sus FNR correspondientes. Para unificar el resultado de los ganglios analizados se dividió en uno, dos o más de dos SLN, aunque en varios de los estudios no se obtuviese números enteros. (Tabla 2)

Autores	Diseño	Pacientes	FNR (%)		
			1 SLN	2 SLN	>2 SLN
Tee et al. 2018 (42)	Revisión sistemática	n= 1921	20% (13-27)	12% (5-19)	4% (0-9)
Shirzadi et al. 2019 (10)	Revisión sistemática y metaanálisis	n=1088	-	-	7%
J. Simons et al. 2019 (47)	Revisión sistemática y metaanálisis	n= 2154	22% p<0.0001		8% p<0.0001
Classe et al. 2019 (43)	Ensayo clínico aleatorizado	n= 957	19.3% IC 95% (10-31.9) p=0.041	7.8% IC 95% (1.3-16.9) p=0.041	
Vriens et al. 2017 (48)	Ensayo clínico aleatorizado	n=439	30%		
D. Carrera et al 2016 (45)	Ensayo multicéntrico	n=53	7%	9%	4%
Zetterlund et al. 2017 (46)	Ensayo multicéntrico prospectivo	n=195	26%	4%	0%

Tabla 2: Estudios que valoran la tasa de falsos negativos (FNR) en relación al número de ganglios centinela analizados (SLN).

Las tasas de falsos negativos de los estudios que analizaron un solo ganglio van del 7% al 26% (42,43,45,46,48), perteneciendo el porcentaje inferior a D. Carrera et al., con la muestra más baja de todos los estudios analizados. (n=53).

En aquellos en los que el número de ganglios analizados fueron dos, se observan tasas de falsos negativos de entre el 4% y el 12% (42,45,46). Los valores son más bajos que en el grupo de 1 SLN, excepto en el caso de D. Carrera et al.

Cuando el número de ganglios analizados asciende a más de 2 los resultados varía del 0% al 8% (10,42,45-47), con la misma reducción observada respecto al grupo de análisis de 2 SLN. Por ejemplo, en Shirzadi et al. el FNR fue de 7% con una media de ganglios analizados de 2.05 encontrándose en el mismo grupo de comparación (>2SLN) que aquellos que analizaron tres ganglios como D. Carrera et al y Zetterlund et al.

En el estudio de Vriens et al. se obtuvo una FNR del 30% conociéndose que en el 48% de los pacientes se extirparon más de 2 ganglios siendo la n=32. (48)

En Tee et al., Shirzadi et al., Vriens et al., los resultados obtenidos corresponden a pacientes con axila positiva que se convierte en negativa tras quimioterapia.(10,42,48)

Se observa una clara tendencia a la baja en la tasa de falsos negativos cuando el número de ganglios analizados es mayor.

6.3. TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN

Por último, se revisaron 9 artículos en los que se evalúa la técnica de BSGC posterior a QTN en pacientes con axila positiva al diagnóstico según el marcador y/o técnica de localización utilizado, valorándose en cada una de ellas el porcentaje de identificación (SIR) y la tasa de falsos negativos (FNR). Se desglosaron los resultados teniendo en cuenta el uso de una sola técnica o de dos técnicas combinadas para la evaluación del GC. (Tabla 3)

Autores	Diseño	Pacientes	Técnica de localización	SIR (%)	FNR (%)
Tee et al, 2018 (42)	Revisión sistemática	n=1921	1 tec.	-	19%
			2 tec.	-	11%
Chirappappa et al, 2020 (49)	Estudio observacional prospectivo	n=23	1 tec. (ICG/B/RI)	95.23% /85.71%/ 85.71%	10%/ 30% /40%
			2 tec. (ICG+B)	100%	<10%
He et al, 2016 (50)	Revisión sistemática	n=15462	2 tec. vs 1 tec (RI)	*OR=1.53 95% IC 0.94-2.47, p>0.05; I ² 31.6%	
Shirzadi et al, 2019 (10)	Revisión sistemática y metaanálisis	n=1521	1 tec.	89% (95% IC 80-98)	14% (95% IC 10-19)
			2 tec.	92% (95% IC 87-96)	9% (95% IC 3-15)
Jung et al, 2019 (51)	Ensayo clínico aleatorizado	n=130	1 tec. (RI)	93.8%	-
			2 tec. (RI+ ICG)	98.3%	-
Rosello et al, 2020 (52)	Estudio observacional prospectivo	n= 153	1 tec (clip)	73.3%	-
			2 tec. (clip+semillas)	94.4%	-
Bouhey et al, 2016 (53)	Ensayo clínico aleatorizado	n=756	1 tec. (B/RI)	50/55%	-
			2 tec. (B+RI)	78%	-
Zetterlund et al. 2017 (46)	Ensayo multicéntrico prospectivo	n=195	1 tec(B/RI)	77.9%	-
			2 tec (RI+B)	80.7%	-
Caudle et al 2016 (30)	Estudio observacional prospectivo	n=208	1 tec	-	10%
			2 tec (clip+semillas)	-	4%

Tabla 3: Estudios que valoran el porcentaje de identificación (SIR) y la tasa de falsos negativos (FNR) según la técnica de localización del ganglio centinela sea una sola o combinación de dos técnicas.

Los principales marcadores utilizados fueron el tinte azul (de metileno, de isosulfán o patentado V) (B), los radioisótopos (RI) o el verde de indocianina (ICG) utilizados de manera individual o en combinación. También se revisaron artículos en los que se realizó una técnica de marcaje de ganglios previa a la QTN con clips o semillas radioactivas, en combinación con las anteriores.

En cuanto al porcentaje de identificación los resultados varían según el criterio de 1 técnica o combinación de 2 técnicas observándose valores más elevados en el segundo caso en prácticamente todos los estudios analizados. (10,46,49,51–53)

En los estudios que reportaron la FNR se observa un claro descenso al realizar técnicas combinadas. (10,30,42,49)

Como excepción, en He et al, ocho estudios hablaban del impacto de la QTN. Se observó beneficio en la combinación de técnicas antes de llevarse a cabo la QTN, pero en aquellas en las que se realizó a posteriori, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. (50)

En Jung et al., de las 130 pacientes del estudio 9 tenían axila negativa al diagnóstico y fueron aleatorizadas en el grupo que utilizó radioisótopo solo. El resto de las pacientes tenían axila positiva previa a QTN. (51)

Los estudios que además se realizaron en pacientes con axila negativa al diagnóstico también obtienen mejores resultados con la técnica combinada. (10,41) Por ejemplo en Geng et al., con FNR de 11% y 4 % cuando se utiliza una y dos técnicas respectivamente.

Los resultados obtenidos van a favor de la combinación de técnicas con SIR más elevados y FNR más bajos.

7. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El papel de los ganglios axilares en el manejo del cáncer de mama ha sido objeto de estudio desde el siglo XIX, en el que apareció el procedimiento quirúrgico de Halsted que eliminaba el contenido de la axila reduciéndose así las recurrencias locales. (54)

Actualmente existe un aumento en cuanto a cánceres de mama diagnosticados en estadios tempranos y por tanto con ausencia de afectación ganglionar, debido a la mejora en los programas de detección precoz. (20)

La LDN axilar fue durante años un componente fundamental tanto en el tratamiento local, como en la planificación del tratamiento adyuvante y la estadificación del cáncer de mama. Pero tras años de su implementación, se comenzó a cuestionar el beneficio que causa en la supervivencia global, así como las secuelas que este procedimiento conlleva. Surge así la necesidad de realizar un manejo con procedimientos menos agresivos. (9,32)

El primer ensayo que responde a la cuestión de un manejo menos cruento del cáncer de mama es el NSABP B-04. En este estudio se seleccionaron 1079 pacientes con ganglios clínicamente negativos en el contexto de cáncer de mama y se asignaron de manera aleatoria los siguientes tratamientos: mastectomía total con radioterapia axilar, mastectomía total con linfadenectomía o mastectomía total únicamente con observación de la axila. (55)

Los resultados obtenidos afirmaron que los diferentes manejos terapéuticos no afectan a la supervivencia como se muestra en la *Figura 13*. (9,32,56) En cambio la recaída locorregional después de 10 años de seguimiento fue de 17,8% en las pacientes con mastectomía y observación axilar; del 1,4% en aquellas con linfadenectomía; y del 3,1% en las que recibieron radioterapia (32), demostrándose un impacto positivo en cuanto a recurrencia en aquellas que recibieron tratamiento temprano en la axila. (9)

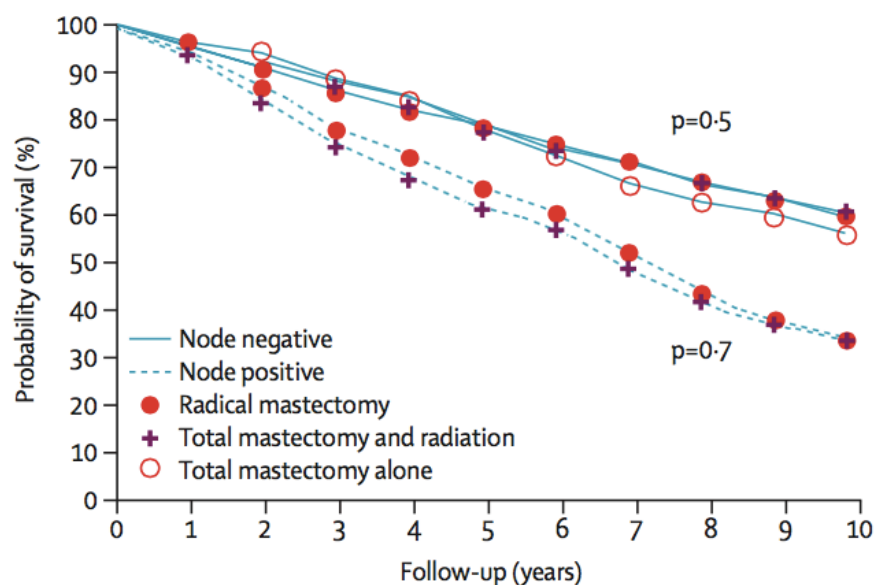


Figura 12: supervivencia para ganglios negativos y ganglios positivos en pacientes del estudio NSABP B-04 según el tratamiento extraído de *Jatoi I et al.* (32)

King's/Cambridge llevó a cabo otro estudio en 2800 mujeres, aleatorizando esta vez mastectomía con radioterapia o mastectomía con observación axilar posterior, obteniendo resultados semejantes a los de NSABP B-04. (32,57)

Gracias a las conclusiones de ambos estudios se hace evidente la necesidad de técnicas menos invasivas para la evaluación de la axila que permitan la correcta estadificación y eviten las comorbilidades asociadas a la linfadenectomía. (32)

Tras varios años de evolución, el hallazgo del ganglio centinela y la consolidación de la técnica de biopsia, permiten avanzar en este cambio de manejo en la práctica clínica.

La BSGC se postula como una opción respaldada por diversos estudios que comparan BSGC respecto a LDN axilar en función de unos parámetros y evalúan la eficacia y seguridad de esta nueva técnica en el cáncer de mama:

- En cuanto a precisión de la técnica de BSGC, se encontraron tasas de identificación de ganglios centinela de más del 95% y tasas de falsos negativos de menos del 10% en 5 de 6 estudios analizados en Zahoor S. et al. (9) Por ejemplo en NSABP B32, el mayor de todos los estudios comparados, se obtuvieron resultados de 97,3% y 9,8% respectivamente. (9,31)
- La morbilidad en Zahoor S. et al. (9) fue medida como la incidencia de eventos tales como linfedema, entumecimiento, déficit de abducción y seroma en el brazo. Los resultados obtenidos de los diferentes estudios indican una menor incidencia de eventos en pacientes con BSGC. (9) Los resultados de NSABP B32 en cuanto a morbilidad evidencian una reducción en la incidencia de linfedema en pacientes tratadas con BSGC del 8%, contra aquellas que recibieron LDN con un 14%, como también sucedió con el resto de parámetros. (9,32)

En este mismo estudio también se concluyó que la BSGC aportaba un beneficio en cuanto a la reducción de la estancia hospitalaria y la vuelta a las actividades de la vida diaria como muestra Jaoti I et al. (32)

- Los resultados en supervivencia valoraron en varios estudios el porcentaje de recurrencias axilares, tiempo libre de enfermedad y supervivencia global comparando ambas técnicas. No existen evidencias de ningún impacto negativo en los puntos estudiados (9) e incluso, en NSABP B32, las tasas de recurrencia axilar en los pacientes con axila clínicamente negativa tuvieron menor FNR en BSGC. (9,32)

Con estos datos se hace evidente la necesidad de evitar LND axilares a favor de un manejo más conservador.

La ASCO, tras una revisión de la evidencia científica realizada hasta julio de 2016, concluyó en la recomendación de la BSGC como gold estándar en pacientes con cáncer de mama T1/T2 y axila clínicamente negativa (cN0) en el manejo de la axila. (9,58,59)

7.1. MANEJO DE LA AXILA EN EL CONTEXTO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La realidad de una “desescalada” en términos de manejo axilar en aquellas pacientes con cánceres no metastásicos, se ve impulsada por varios factores: además de la consolidación de la técnica de BSGC y la consiguiente ampliación de indicaciones a tumores de mayor tamaño, multicéntricos y/o multifocales. (28,32), gracias al avance en cuanto a tratamientos sistémicos, emerge la posibilidad que proporciona la QTN de disminuir el tamaño del tumor previo a la cirugía intentando la preservación de la mama. (32)

Existe una clasificación TNM de la respuesta al tratamiento que hay que tener en cuenta a la hora de aplicar neoadyuvancia: (60)

- Respuesta Patológica Completa (pCR): ausencia de carcinoma invasivo de la mama y en los ganglios linfáticos. La presencia de carcinoma in situ tras el tratamiento también se incluye en esta definición. Se excluyen las pacientes con focos tumorales aislados en los ganglios linfáticos o los depósitos tumorales de cualquier tamaño.
- Respuesta Clínica Parcial (cPR): es la disminución de una o ambas categorías T o N comparado con la clínica antes del tratamiento y sin el incremento de las mismas.
- No respuesta (NR): sin aparentes cambios en las categorías T o N en comparación con la evaluación pre- tratamiento, o un incremento en T o N en la evaluación patológica.

También son importantes los conceptos cN o pN. cN corresponde a la valoración de la respuesta clínica mediante examen físico y/o prueba de imagen, mientras que pN corresponde a la valoración anatomopatológica de la respuesta. (38,60)

7.1.1. Indicaciones de quimioterapia neoadyuvante

Actualmente se extiende a varios casos: el tratamiento de tumores localmente avanzados inoperables para que puedan ser operados; el tratamiento de tumores primarios de gran tamaño con indicación de mastectomía para facilitar una cirugía más conservadora de la mama; y la medición de la respuesta durante el tratamiento y el grado de respuesta patológica obtenido mediante la cuantificación de la quimiosensibilidad del tumor. (9,38,58)

En el momento actual, en el que se intenta una cirugía lo más conservadora posible, la QTN puede ser una oportunidad de evitar LDN en los casos en los que se obtenga una pCR axilar tras la quimioterapia, siendo aproximadamente del 40% en aquellas pacientes con ganglios linfáticos positivos, previos a QTN. (31)

Además, se ha visto que una pCR axilar a la quimioterapia se asocia con un incremento en el tiempo libre de enfermedad. (32)

7.1.2. Momento de BSGC en quimioterapia neoadyuvante.

Al integrar ambos manejos terapéuticos, BSGC en pacientes con indicación de QTN, se plantea un debate respecto al momento en el que se debe realizar la BSGC: previa o posterior a la quimioterapia. Ambas estrategias han resultado válidas, pero existen varios aspectos a tener en cuenta en cada uno de ellos. (28)

La BSGC previa a QTN implica conocer el estado axilar antes del tratamiento favoreciendo una mejor planificación terapéutica, ya que orienta a la necesidad de una segunda cirugía para vaciamiento axilar o radioterapia adyuvante, en caso de ser necesaria. (28,33) También se asocian a porcentajes de identificación ligeramente más altos. (61)

La principal desventaja de este manejo en paciente con ganglios afectados es que se realizarán dos intervenciones quirúrgicas, una para la BSGC y otra posterior para el tratamiento de la mama y la axila. Esto también implica que aquellas pacientes con axila positiva reciban tratamiento con linfadenectomía inminentemente, sin posibilidad de beneficiarse del efecto de la QTN y asumiendo que a aquellas con pCR tras QTN también se les realizará LDN. (28)

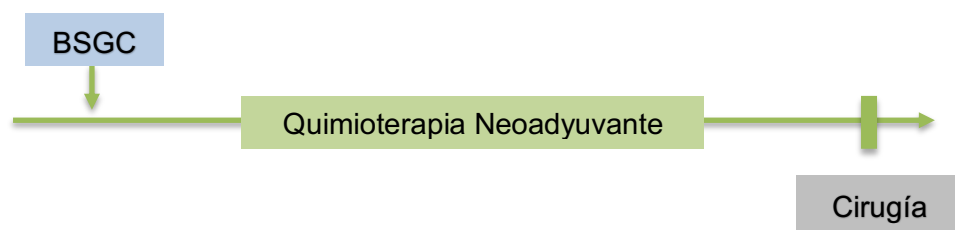


Figura 13. Biopsia selectiva de ganglio centinela previa a quimioterapia neoadyuvante

La BSGC posterior a QTN permite actuar en un solo acto quirúrgico además de dar la posibilidad a aquellas pacientes que responden a la neoadyuvancia (entre un 33-50%), de beneficiarse de un manejo conservador. (28)

Como desventaja, el drenaje linfático habitual puede verse modificado por la quimioterapia debido a la fibrosis que puede provocar en el mismo. Además, existe la posibilidad de que la QTN elimine células tumorales en el ganglio centinela y no en el resto de ganglios, lo cual puede traducirse en un aumento de la tasa de falsos negativos. (32,39,61)

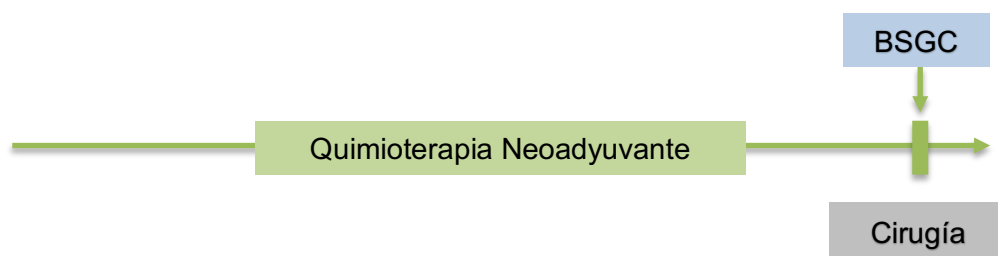


Figura 14. Biopsia selectiva de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante

Los estudios que valoran el momento de realización de la BSGC se centran en dos parámetros que tienen que ver con la precisión de los resultados: el porcentaje de identificación y la tasa de falsos negativos.

El aspecto más importante a la hora de decidir el momento de ejecución de la técnica es el estado axilar previo a la quimioterapia. La presencia de ganglios axilares afectados al diagnóstico contraindica la realización de la biopsia (únicamente se podría realizar al finalizar la quimioterapia); mientras que la sospecha clínica y ecográfica negativa, admite la posibilidad de comprobar el estado axilar, tanto antes como después de la neoadyuvancia. (28)

La revisión realizada tuvo en cuenta el estado de la axila al diagnóstico para obtener conclusión del mejor momento de la BSGC.

7.1.2.1. Axila negativa.

En Qui et al. los estudios revisados en pacientes con axila negativa al diagnóstico muestran SIR y FNR comparables en los dos grupos de pacientes con biopsia previa o posterior. Sin embargo, se señala que la biopsia previa reduce la tasa de identificación de GC y por tanto su tratamiento axilar correspondiente, aunque esto hecho no muestra un aumento de recurrencias. (31) Por este motivo en Jatoi et al, se señala la creciente tendencia en la práctica clínica de llevar a cabo la BSGC posterior a QTN. (32)

En Sheikh Zahoor et al., Pilewskie and Morrow y R. Ruano Pérez et al. los resultados obtenidos indican que la BSGC posterior a QTN es una opción segura y que además puede evitar el tratamiento axilar en pacientes con GC negativos. (9,28,33) En Vriens et al. se suscribe lo anterior destacando la oportunidad de aprovechar los beneficios de la QTN. (48)

En Pilewskie and Morrow se opina que la BSGC previa se debe reservar para los casos en los que esta técnica pueda decidir la indicación de QTN. (33)

Por tanto, en pacientes con axila negativa al diagnóstico la BSGC posterior a QTN parece ser la opción más segura ya que puede evitar un tratamiento axilar adicional con la LND. (9,28,31,33,48)

7.1.2.2. Axila positiva.

Los mismos estudios revisaron la evidencia del mejor momento para la BSGC en pacientes con axila positiva al diagnóstico siendo este caso mucho más controvertido.

A pesar de que ambas opciones podrían ser válidas, si tenemos en cuenta el objetivo de priorizar un manejo conservador de la mama y la axila parece más coherente llevar a cabo la BSGC posterior al tratamiento neoadyuvante. (28)

Los estudios revisados coinciden en que actualmente la BSGC posterior a quimioterapia no es una recomendación general debido a la elevada tasa de falsos negativos. (9,28,31,33,48,61)

En la revisión de Qui et al, se evidencian tasas de falsos negativos demasiado elevadas que impiden su aplicación rutinaria, pero se afirma la posibilidad de reducir la FNR a menos del 10%, siendo este un criterio establecido por varios estudios de referencia. (31)

Varias publicaciones debaten como reducir la FNR. (28,32,33) Por ejemplo, en R Ruano Pérez et al, se afirma que la BSGC después de QTN puede ser factible teniendo en cuenta unas características concretas de las pacientes y la técnica: T1-T3, N1, usar una técnica combinada, extirpar más de 2 ganglios, marcaje previo del GC para su extirpación durante la BSGC y completar la disección incluso en casos con CTA o micrometástasis. (28)

Los estudios analizados también coinciden en mejores resultados de la técnica en aquellas pacientes que obtienen pCR axilares tras la quimioterapia y que se convierten a axila negativa, siendo la predicción de la respuesta axilar a la QTN otro factor importante a tener en cuenta a la hora de seleccionar a las pacientes. Por ejemplo, en I. Osorio Silla et al. se analizaron características que permitiesen predecir una pCR axilar a la quimioterapia en pacientes con axila positiva al diagnóstico, las cuales se podrían beneficiar de la BSGC posterior evitando LDN innecesarias. (62)

Por tanto, debido a la elevada FNR en la BSGC posterior a QTN, se hace necesaria la limitación de criterios y mejoría de la técnica para que se pueda llevar a cabo este procedimiento con mayor seguridad. (31,61)

7.1.3. BSGC después de QTN en pacientes con axila positiva al diagnóstico

7.1.3.1. Validación de la técnica

Se revisaron varios estudios para conocer la precisión y seguridad de la técnica de BSGC después de QTN en dos grupos de pacientes: con axila negativa o positiva al diagnóstico. Los principales parámetros evaluados fueron el porcentaje de identificación de ganglio centinela y la tasa de falsos negativos. (*Tabla 1*)

Si tenemos en cuenta el estado de la axila previo a la quimioterapia se pueden observar tasas de identificación más altas en todas aquellas con axila negativa al diagnóstico. También se obtienen tasas de falsos negativos menores del 10% de referencia, excepto en Mocellin et al. con FNR 23.3%, donde se considera aceptable si se tienen en cuenta aspectos como la supervivencia asociada, el papel del tipo patológico y molecular de cáncer o la aplicación conjunta con técnicas de imagen como la ecografía. (39)

BSGC posterior, es una técnica adecuada para valorar el estado de la axila en aquellas pacientes con axila negativa que reciben QTN.

El punto de debate serán aquellas pacientes con ganglios axilares positivos antes de la quimioterapia, para las cuales no existe consenso. Actualmente la BSGC posterior a QTN en estas pacientes no está consolidada debido a la falta de precisión de la técnica que muestran los estudios revisados.

En las pacientes con axila positiva, a pesar de obtenerse SIR bastante aceptables la FNR es superior al 10% en prácticamente todos los estudios. La única excepción es D. Carrera et al. donde todas las pacientes del estudio obtuvieron pCR tras la quimioterapia y la FNR fue menor del 10%, concluyendo que en este caso la BSGC posterior a QTN aporta información fiable del estado axilar. (45)

Sí existe una creciente aplicación a medida que se delimitan los criterios de las pacientes con indicación de la técnica y se establecen aspectos para mejorar los resultados de la técnica. (9,28,33,58,61). Con los resultados obtenidos, actualmente la BSGC posterior a QTN en pacientes axila positiva no está recomendada. (10)

El principal objetivo ahora, en el grupo de pacientes con axila positiva al diagnóstico, es el de mejorar los resultados de la técnica mediante un procedimiento que aumente el porcentaje de identificación y descienda las tasas de falsos negativos.

7.1.3.2. Número de ganglios analizados

Los resultados obtenidos de los diferentes estudios revisados confirman una relación inversa en cuanto al FNR y el número de ganglios analizados. (*Tabla 2*)

En el estudio NSABP B32, donde se comparaba la técnica de BSGC y LND en pacientes cN0, se concluyó que la resección de más de un ganglio aportaba beneficios en cuanto a disminuir el FNR (18% con 1 SLN, 10% con 2 SLN, 7% con 3 SLN). La relevancia de estos resultados viene dada por el gran tamaño muestral (n= 5611) que permite aportar información definitiva en cuanto a esta cuestión. (63)

En la revisión actual los estudios seleccionados muestran resultados de BSGC en QTN en pacientes con axila positiva al diagnóstico y como según el número de ganglios analizados se obtienen FNR diferentes. Las conclusiones obtenidas van a favor de un descenso de la FNR a medida que aumenta el número de ganglios analizados.

En Vriens et al. la FNR del 30% puede explicarse por las características notablemente desfavorables en cuanto al tumor del grupo de pacientes con axila positiva y el número de pacientes que se incluían en este grupo de análisis (n=32). (48)

Estudios anteriores como SENTINA y Alliance hablan de que se debe analizar un mínimo de 3 ganglios para obtener FNR menores del 10%. (64,65) En SN-FNAC también se obtuvieron resultados muy favorables cuando se evaluaron 3 o más ganglios. (66)

Shirzadi et al, concluye que como mínimo 2 ganglios deben ser analizados en el grupo de pacientes con axila positiva al diagnóstico que negativiza tras QTN. (10)

Con los resultados obtenidos se observa que partir de dos ganglios la FNR desciende por debajo del 10%, aunque en Tee et al. y Chehade et al. se advierte que la resección de más de tres ganglios no es siempre una opción factible. (40,42)

7.1.3.3. Técnicas de localización del ganglio centinela

Se revisaron varios artículos que utilizan diferentes técnicas para localizar al GC en pacientes con axila positiva que reciben QTN. Se comparan resultados en cuanto a SIR y FNR según se utilice una sola técnica o se combinen varias. El objetivo sigue siendo la minimización de la FNR.

Los marcadores más empleados en los estudios revisados son los considerados gold estándar hasta el momento: colorante azul y radioisótopos, individualmente o en combinación.

Los resultados obtenidos muestran un aumento en cuanto a la SIR y un descenso de FNR cuando se utilizan dos técnicas en vez de una en la evaluación axilar, independientemente de la técnica utilizada. Sin embargo, es importante tener en cuenta las ventajas e inconvenientes de cada uno de los marcadores.

Por ejemplo, Chirappapha et al. valora el problema que tienen muchos hospitales para poder llevar a cabo la localización del GC con radioisótopos (precio más elevado, necesidades especiales para su almacenaje y manejo...) y evalúan los resultados que se obtienen cuando se usan otras técnicas. El verde de indocianina de forma individual aporta SIR más elevados que el tinte azul o los radioisótopos por individual, y cuando se combina ICG y tinte azul los resultados son incluso mejores que con otra combinación. (49)

El verde de indocianina es un colorante fluorescente que se inyecta directamente en la mama y avanza por los conductos linfáticos hacia la axila detectándose gracias a una cámara de alta sensibilidad. Una ventaja respecto al radioisótopo es que la cámara utilizada es más barata y tiene una mayor disponibilidad. (67)

En Chehade et al. no se llegó a ningún consenso en la técnica de localización, aunque parece existir un beneficio en cuanto a disminución de FNR cuando se practica una técnica combinada. Además, se resalta el futuro prometedor del clip o de la técnica MARI. (11) En Classe et al. también se señala la importancia del marcaje de ganglios con nuevas técnicas como MARI (43) y en Caudle et al. se confirma que el marcaje de ganglios en pacientes con axila positiva al diagnóstico permite eliminarlos de manera más selectiva y realizar una mejor evaluación de la posible enfermedad residual tras la QTN. (30)

El estado de los ganglios afectados al diagnóstico después de QTN refleja el estado de toda la axila. Por tanto, su localización posterior a la QTN resulta importante para actuar sobre ella. Las nuevas técnicas de localización y marcaje de ganglios como clips o semillas radiactivas permiten la escisión de los ganglios metastásicos conocidos, mejorando los resultados de FNR de la técnica. (33)

Hay un futuro prometedor en cuanto a nuevas técnicas de evaluación axilar que parecen mejorar resultados en la identificación de ganglios, pero actualmente no existen evidencias que respalden su uso en la práctica clínica habitual.

8. CONCLUSIONES

1. La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) es una técnica aceptada para la evaluación de la axila que permite evitar linfadenectomías innecesarias y las comorbilidades que esta conlleva.

2. Ambos momentos de realización de la BSGC en pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante son válidos y pueden ser utilizados, aunque esta decisión ha de ser individualizada.

3. En pacientes con axila negativa al diagnóstico que reciben quimioterapia neoadyuvante la BSGC posterior, es un procedimiento seguro y eficaz.

4. En pacientes con axila positiva al diagnóstico que reciben quimioterapia neoadyuvante no existe un consenso en cuanto a su aplicación. Sin embargo, si existe evidencia de que una correcta selección de pacientes y una mejoría en las tasas de falsos negativos de la técnica, resultan en una creciente aplicación y por tanto posible consolidación futura de la técnica en pacientes seleccionadas.

5. Un mayor número de ganglios analizados, una técnica de localización combinada, métodos de marcaje del ganglio centinela o la predicción de la respuesta axilar a la quimioterapia son factores que mejoran los resultados de la técnica de BSGC en pacientes con axila positiva al diagnóstico.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Chopra S, Davies EL. Breast cancer. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2020;48(2):113–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.11.009>
2. Cancer IA for R on. Breast Cancer [Internet]. Globocan. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>
3. Kubikova E1, Badidova J2, Klein M3, Beder I Jr4, Benus R5, Polak S3 VI. Sentinel lymph node – historical background and current views on its significance in complex management of breast cancer patients. *Bratisl Med J*. 2019;120(6):410 – 416.
4. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438–51.
5. Melissa S. Camp, MD M, S. Breast Cancer: Surgical therapy [Internet]. Thirteenth. Vol. 344, English Journal. Elsevier; 2001. 276–285 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11027744>
6. Morgan C, Stringfellow TD, Rolph R, Kovacs T, Kothari A, Pinder SE, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Does response in the breast predict axillary node response? *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2020;46(4):522–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.11.498>
7. David Euhus M. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy [Internet]. Thirteenth. Techniques. Elsevier; 2002. 685–689 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-64059-6.00128-6>
8. Bordea CI, MirelaGherghe M, Radu M, Noditi A, Purge IM, Spataru D, et al. Sentinel lymph node biopsy results for breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2019;45(2):e37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.158>
9. Zahoor S, Haji A, Battoo A, Qurieshi M, Mir W, Shah M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A clinical review and update. *J Breast Cancer*. 2017;20(3):217–27.
10. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H QM. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative – A systemic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2019;24:18(1).
11. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016;212(5):969–81.
12. Burotto M, Wilkerson J, Stein WD, Bates SE, Fojo T. Adjuvant and neoadjuvant cancer therapies: A historical review and a rational approach to understand outcomes. *Semin Oncol* [Internet]. 2019;46(1):83–99. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.01.002>
13. Ersoy YE, Kadioglu H. Review of Novel Sentinel Lymph Node Biopsy Techniques in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018;18(4):e555–9. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.01.004>
14. Vogl RLDAMWMAW. Gray. Anatomía para estudiantes 4th Edition. 2020. 1304 p.
 15. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. Tech Vasc Interv Radiol [Internet]. 2014;17(1):3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002>
 16. WASCHKE J. SOBOTTA: ATLAS DE ANATOMIA HUMANA (VOL 1) (23ª ED.):ANATOMIA GENERAL Y DEL APARATO LOCOMOTOR. 2012.
 17. Asociación Española de Cirujanos sección de P de la M. Cirugía de la mama [Internet]. 2ª ed. Cirugía de la Mama. Arán Ediciones; 2017. 660 p. Available from: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/cirugia-mama.pdf>
 18. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
 19. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;50(1):1–23.
 20. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening [Internet]. Vol. 151, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2017. 1–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
 21. Society AC. Factores de riesgo del cáncer de mama [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion/factores-de-riesgo-para-el-cancer-de-seno-relacionados-con-el-estilo-de-vida.html>
 22. Bertrán DAS. Cáncer de mama SEOM [Internet]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
 23. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Adv Exp Med Biol. 2019;1152:9–29.
 24. Roberts S, Peyman S, Speirs V. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Vol. 1152, Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019.
 25. Hegg R. Cáncer de mama. Rev Bras Med. 2000;57(5):463–74.
 26. Camacho-Piedra C, Espíndola-Zarazúa V. Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido. Rev An Radiol México. 2019;17(2):100–8.
 27. Clough KB, Heitz D, Salmon RJ. Cirugía locorregional del cáncer de mama. EMC - Cirugía Gen. 2004;4(1):1–17.
 28. 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 Nucl Imagen Mol [Internet]. 2018;37(1):63–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2017.06.007>
 29. Manca G, Rubello D, Tardelli E, Giammarile F, Mazzarri S, Boni G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. Clin Nucl Med. 2016;41(2):126–33.
 30. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-

- positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072–8.
31. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, de Vries J, Schröder CP, de Vries EGE, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2018;123(January 2017):83–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.010>
 32. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(10):e430–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30311-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30311-4)
 33. Melissa Pilewskie, MD and Monica Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2017;
 34. López MA, García FV, Cebrian EA. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de nola de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol y Patol Mamar*. 2015;28(1):24–33.
 35. Espa C, Isbn M. 4º Congreso de la mama. 2019.
 36. Grunfeld E, Julian JA, Pond G, Maunsell E, Coyle D, Folkes A, et al. Evaluating survivorship care plans: Results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4755–62.
 37. Grunfeld E. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *Can Med Assoc J* [Internet]. 2005 May 10;172(10):1319–20. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.045062>
 38. Abreu Griego E, Aragón Sánchez S, Arcediano del Amo A, Arroyo Vozmediano ML, Blanco Guerrero M, Caballero Guerra M, et al. Guía OncoSur de Cáncer de Mama [Internet]. Fundación OncoSur. 2020. 799–802 p. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/estadios>
 39. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(2):472–80.
 40. Chehade HEH, Headon H, Kasem A, Mokbel K. Refining the performance of sentinel lymph node biopsy postneoadjuvant chemotherapy in patients with pathologically proven pre-treatment node-positive breast cancer: An update for clinical practice. *Anticancer Res*. 2016;36(4):1461–71.
 41. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):1–16.
 42. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(12):1541–52.
 43. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;173(2):343–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018->

5004-7

44. Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, Ogiya A, Osako T, Akiyama F, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2016;16(4):299–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2016.02.009>
45. Carrera D, de la Flor M, Galera J, Amillano K, Gomez M, Izquierdo V, et al. Validation of sentinel lymph node biopsy in breast cancer women N1–N2 with complete axillary response after neoadjuvant chemotherapy. Multicentre study in Tarragona. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol (English Ed [Internet])*. 2016;35(4):221–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnie.2015.12.010>
46. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson R, Hatschek T, de Boniface J, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):103–10.
47. Simons JM, Van Nijnatten TJA, Van Der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging after Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(3):432–42.
48. Vriens BEPJ, Keymeulen KBMI, Kroep JR, Charehbili A, Peer PG, de Boer M, et al. Axillary staging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy in two Dutch phase III studies. *Oncotarget*. 2017;8(28):46557–64.
49. Chirappapha P, Chatmongkonwat T, Lertsithichai P, Pipatsakulroj W, Sritara C, Sukarayothin T. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment of breast cancer using blue dye, radioisotope, and indocyanine green: Prospective cohort study. *Ann Med Surg [Internet]*. 2020;59(September):156–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.09.030>
50. He PS, Li F, Li GH, Guo C, Chen TJ. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review. *BMC Cancer [Internet]*. 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2137-0>
51. Jung SY, Han JH, Park SJ, Lee EG, Kwak J, Kim SH, et al. The Sentinel Lymph Node Biopsy Using Indocyanine Green Fluorescence Plus Radioisotope Method Compared With the Radioisotope-Only Method for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy: A Prospective, Randomized, Open-Label, Single-Center Phase 2. *Ann Surg Oncol [Internet]*. 2019;26(8):2409–16. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07400-0>
52. Rosello IV, Vidal-Sicart S, Sánchez N, Algarra XC, Torras I, Solà M, et al. Sentinel node after NeoAdjuvancy in node-positive breast cancer. SANA multicentric study. *Eur J Cancer*. 2020;138:S114.
53. Judy C. Boughey, M.D.1 KVB. Identification and resection of the clipped node decreases the false negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy – results from ACOSOG Z1071 (Allia). *Ann Surg*. 2016;

54. Mccartan D, Gemignani ML, Service B, Sloan M, Cancer K. Current Management of the Axilla. 2017;59(4):743–55.
55. Fisher ER, Investigators PN. NSABP B04. 1863;
56. Garcia-Etienne CA, Ferrari A, Della Valle A, Lucioni M, Ferraris E, Di Giulio G, et al. Management of the axilla in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy: An evidence-based update in a European breast center. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2019;46(1):15–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.013>
57. Cancer Research Campaign Working Party. CANCER RESEARCH CAMPAIGN (KING’S/CAMBRIDGE) TRIAL FOR EARLY BREAST CANCER: A Detailed Update at the Tenth Year. *Lancet*. 1980;316(8185):55–60.
58. Charalampoudis P, Markopoulos C, Kovacs T. Controversies and recommendations regarding sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: A comprehensive review of current data. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(1):5–14.
59. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561–4.
60. Mamaria SE de S y P. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama. *Sociedad Española de Senología y Patología dMamaria*. 2017.
61. Department DAM and DEB. Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma: An Update on Current Practice *Dr. Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
62. Osorio-Silla I, Gómez Valdazo A, Sánchez Méndez JI, York E, Díaz-Almirón M, Gómez Ramírez J, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(3):186–92.
63. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(10):881–8.
64. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(7):609–18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
65. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(14):1455–61.
66. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258–63.
67. Cykowska A, Marano L, D’Ignazio A, Marrelli D, Swierblewski M, Jaskiewicz J, et al.

- New technologies in breast cancer sentinel lymph node biopsy; from the current gold standard to artificial intelligence. *Surg Oncol* [Internet]. 2020;34(June):324–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.06.005>
68. Sun SX, Moseley TW, Kuerer HM, Yang WT. Imaging-based approach to axillary lymph node staging and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2020;214(2):249–58.
 69. Torres Tabanera M. Interpretación radiológica en patología mamaria. *Soc Española Radiol Médica* [Internet]. 2017;1–25. Available from: http://www.sedim.es/nueva/wp-content/uploads/2015/01/Capítulo_2_Interpretación.compressed.pdf
 70. Winslow T. Terese Winslow LLC, Medical And Scientific Illustration [Internet]. Available from: <https://www.teresewinslow.com/>

10. ANEXO 1**ABREVIATURAS**

AJCC: American Joint Committee on Cancer
ASCO: American Society of Clinical Oncology
BAG: Punción-biopsia con aguja gruesa.
BAV: Punción-biopsia asistida por vacío
BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System
BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela
FNR: false negative rate
GC: ganglio centinela
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IARC: International Agency for Research on Cancer
ICG: Indocyanine green
LDN: linfadenectomía
MARI: radioactive iodine seeds
NAC: neoadjuvant chemotherapy
NSABP: National Surgical Adjuvant and Bowel Project
OSNA: One Step Nucleic Acid Amplification
PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.
QTN: quimioterapia neoadyuvante
RNM: Resonancia Magnética Nuclear
SENTINA: Sentinel NeoAdjuvant
SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria
SIR: sentinel node identification rate
SLN: sentinel lymph node
SLNB: sentinel lymph node biopsy